



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 815**

51 Int. Cl.:

C07D 233/68 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 403/12** (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **C07D 471/08** (2006.01)
C07D 471/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06846594 .7**

96 Fecha de presentación : **13.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1981854**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Análogos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea como inhibidores del factor XIa.**

30 Prioridad: **14.12.2005 US 750130 P**
02.08.2006 US 821163 P
10.11.2006 US 865211 P

73 Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2011

72 Inventor/es: **Pinto, Donald, J.P.;**
Smallheer, Joanne, M.;
Corte, James R.;
Hu, Zilun;
Cavallaro, Cullen L.;
Gilligan, Paul, J.;
Quan, Mimi L. y
Smith II, Leon, M.

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2011

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 815 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea como inhibidores del factor XIA

Referencia a solicitudes relacionadas

5 La presente invención reivindica el beneficio de prioridad de las solicitudes provisionales de Estados Unidos nº de serie 60/750.130 presentada el 14 de diciembre de 2005, número de serie 60/821.163, presentada el 2 de agosto de 2006; y número de serie 60/865.211, presentada el 10 de noviembre de 2006.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere, en general, a nuevos compuestos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea, y análogos de los mismos, que son útiles como marcadores selectivos de las enzimas serín proteasas de la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto; por ejemplo, trombina, el factor XIa, el factor Xa, el factor IXa y/o el factor VIIa, y/o la calicreína en plasma. En particular, se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores dobles de fXIa y de la calicreína plasmática. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Antecedentes de la invención

15 El factor XIa es una serín proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea. Aunque la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis, se puede formar un coágulo de sangre, o trombo, y obstruir la circulación a nivel local, causando isquemia y daños orgánicos. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desplazarse y después quedar atrapado en un vaso distal, donde de nuevo causa isquemia y
20 daños orgánicos. Las enfermedades producidas a causa de la formación de trombos patológicos se denominan, en conjunto, trastornos tromboticos o tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad cardíaca, ictus isquémico, trombosis de venas profundas, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, se produce trombosis sobre superficies artificiales en contacto con la sangre, incluidos catéteres y válvulas cardíacas artificiales. Por tanto, los fármacos que
25 inhiben la coagulación de la sangre, o anticoagulantes, son 2agentes principales para la prevención y tratamiento de trastornos tromboembólicos” (Hirsh, J. y col. Blood 2005, 105,453-463). Los trastornos tromboembólicos son la principal causa de mortalidad y discapacidad en el mundo industrializado.

La coagulación sanguínea se inicia *in vivo* mediante la unión 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), lo que da lugar a la
30 producción del FactorXa (FXa): El FXa que se genera cataliza la transformación de la protrombina en cantidades pequeñas de trombina antes de que esta vía se cierre por acción del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). El proceso de la coagulación se propaga después mediante la activación posterior de los factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Walsh, P. N. Thromb. Haemostasis. 1999, 82, 234-242.) La descarga resultante de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza y forma el armazón estructural de un coágulo de sangre, y
35 activa las plaquetas, que son un componente celular fundamental de la coagulación (Hoffman, M. Blood Reviews 2003, 17, S1-S5). El factor XIa desempeña un papel principal en la propagación de este bucle de amplificación y, por tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Un modo alternativo del inicio de la coagulación funciona cuando la sangre queda expuesta a superficies artificiales (p. ej., durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular “durante el bombeo”, injertos de vasos, sepsis bacterianas), sobre
40 superficies celulares, receptores celulares y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, de modo que se facilita la activación de moléculas proteolíticas activas del factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El Factor XIIa (o XIIf) tiene una serie de proteínas diana, incluida la precalicreína en plasma y el factor XI. La calicreína en plasma activa también activa el factor XII, que conduce a una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serín proteasa proilcarboxilpeptidasa puede activar la calicreína en plasma en complejo con quininógeno de alto peso molecular en un complejo multiproteico formado sobre la superficie de células y matrices (Shariat-Madar y col. Blood
45 2006, 108, 192-199). La activación por contacto es un proceso mediado por superficies responsable, en parte, de la regulación de la trombosis y la inflamación, y está mediada, al menos en parte, por las vías fibrinolítica, del complemento, de quininógeno/quinina y otras vías humorales y celulares (para una revisión, consúltese Coleman, R Contact Activation Pathway, páginas 103-122 en Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A.H. Contact Activation, páginas 105-128 in Thrombosis and Hemorrhage, 1998). La importancia biológica del sistema de activación por contacto para las enfermedades tromboembólicas está avalada por el fenotipo de ratones deficientes en el factor XII. Más específicamente, los ratones deficientes en factor XII quedaron protegidos de oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis y en modelos de ictus, y el fenotipo de los ratones deficientes en XII era idéntico al de los ratones deficientes en XI (Renne y col. J. Exp. Medicine 2005, 202, 271-281; Kleinschmitz y col. J. Exp. I Medicine, 2006, 203, 513-518). El hecho de que el factor XI está después del factor XIIa en la cascada, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones deficientes en XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría desempeñar un papel principal en la activación *in vivo* del factor XI.
55

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

Además de los mecanismos de activación de tipo autorregulación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos en el extremo C de lisina y arginina de la fibrina, lo que reduce la actividad de la fibrina para potenciar la activación de plasminógeno dependiente del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos contra el FXIa, se puede producir la lisis del coágulo con mayor rapidez con independencia de la concentración en plasma de TAFI. (Bouma, B. N. y col. Thromb. Res. 2001, 101, 329-354.) Por tanto, cabe esperar que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Otras pruebas de los efectos anti-trombóticos sobre el factor XI derivan de ratones deficientes en el factor XI. Se ha demostrado que la completa deficiencia del fXI protegía a los ratones de la trombosis de arterias carótidas inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen y col. Thromb Haemost 2002, 87, 774-77; Wang y col. J Thromb Haemost 2005, 3, 695-702). Asimismo, la deficiencia del factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de la deficiencia completa de proteína C (Chan y col., Amer. J. Pathology 2001, 158, 469-479). Además, los anticuerpos bloqueantes de reacción cruzada de babuino frente al factor XI humano protegen contra la trombosis por cortocircuito arterio-venoso de babuino (Gruber y col., Blood 2003, 102, 953-955). Signos de un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña del factor XIa también se divulgan en la solicitud de patente de EE.UU. US20040180855A1. En conjunto, estos estudios sugieren que apuntar al factor XI reducirá la tendencia a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

Los signos genéticos indican que el factor XI no es necesario para la homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad mayor del mecanismo del factor XI en comparación con mecanismos antitrombóticos participantes. En contraste con la hemofilia A (deficiencia del factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia del factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI causantes de deficiencia del factor XI (hemofilia C) tienen como resultado una diátesis hemorrágica leve o moderada caracterizada principalmente por hemorragia postoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. La hemorragia postoperatoria se produce principalmente en tejidos con concentraciones elevadas de actividad fibrinolítica endógena (p. ej., la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de forma fortuita mediante la prolongación preoperatoria del TTPA (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de hemorragia.

El incremento de la seguridad de la inhibición de XIa como terapia anticoagulante está también respaldada por el hecho de que ratones defectivos en el Factor XI, que no presentan niveles detectables de la proteína factor XI, siguen un desarrollo normal y tienen un ciclo de vida normal. No se han observado indicios de hemorragia espontánea. El TTPA (sistema intrínseco) se prolonga de un modo dependiente de la dosis génica. Es interesante el hecho de que, incluso después de la estimulación intensa del sistema de coagulación (transacción de la cola), el tiempo de hemorragia no se prolonga significativamente en comparación con sus compañeros de camada heterocigóticos y silvestres. (Gailani, D. Frontiers in Bioscience 2001, 6, 201-207; Gailani, D. y col. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1997, 8, 134-144.) En conjunto, estas observaciones sugieren que los niveles elevados de inhibición del factor XIa tendrían que ser bien tolerados. Esto contrasta con los experimentos con genes como objetivo con otros factores de coagulación.

La activación *in vivo* del factor XI se puede determinar mediante la formación de complejo con el inhibidor C I o la antitripsina alfa-I. En un estudio de 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), aproximadamente el 25% de los pacientes presentó valores superiores al límite superior de la normalidad del complejo ELISA. Este estudio se puede ver como signos de que al menos en una subpoblación de pacientes con IAM, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minneina, M.C. y col. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, 20, 2489-2493). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre la extensión de la arterioesclerosis coronaria y el factor XIa en forma de complejo con la antitripsina alfa 1 (Murakami, T. y col. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995, 15, 1107-1113.). En otro estudio, niveles del factor XI por encima del percentil 90 en pacientes se asociaron con una multiplicación del riesgo de 2,2 para la trombosis venosa (Meijers, J. C. M. y col. N. Engl. J. Med. 2000, 342, 696-701.).

La calicreína en plasma es un zimógeno de una serín proteasa similar a tripsina y está presente en plasma a una concentración de 35 a 50 mg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58% de homología con el factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno R390-I370 da lugar a una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática está dentro de la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con los inhibidores de la proteasa, incluidos la alfa-2-macroglobulina y el inhibidor C1. Es interesante el hecho de que la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por acción de la antitrombina III en presencia de quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). En sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en forma de complejo con HAWK. La calicreína plasmática escinde el HMWK y libera bradiquinina. La liberación de bradiquinina tiene como resultado un incremento de la permeabilidad vascular y vasodilatación (para

revisión, consúltese Coleman, R Contact Activation Pathway, páginas 103-122 en Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A.H. Contact Activation, páginas 105-128 en Thrombosis and Hemorrhage, 1998).

5 En el documento WO 01/27079 se divulgan proteínas o péptidos de los que se ha documentado que inhiben el Factor XIa. El uso de compuestos orgánicos pequeños supone una ventaja, no obstante, al preparar, por ejemplo, productos farmacéuticos, los compuestos pequeños generalmente tienen mejor biodisponibilidad quiral y compatibilidad en la preparación de formulaciones auxiliares para la administración del fármaco en comparación con las proteínas o péptidos grandes. Inhibidores de molécula pequeña del Factor XIa se divulgan en publicaciones de solicitud de patente de EE.UU., por ejemplo en US20040235847A1, US20040220206A1, US20050228000A1, US20060009455A1, and
10 US20050282805A1

Además, también es deseable encontrar compuestos nuevos con mejores características farmacológicas en comparación con inhibidores conocidos de serín proteasa. Por ejemplo, se prefiere encontrar compuestos nuevos con mejor actividad y selectividad de inhibición del factor XIa frente a otras serín proteasas. Asimismo, se prefiere encontrar compuestos nuevos con mejor actividad de inhibición de la calicreína plasmática y selectividad por la calicreína plasmática frente a otras serín proteasas. También es deseable y preferible encontrar compuestos con mejores y ventajosas características en una o más de las categorías siguientes, que se proporcionan como ejemplos y no se pretende que sean limitantes. (a) propiedades farmacocinéticas, incluida biodisponibilidad oral; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosificación; (d) factores que disminuyen las características de la concentración en sangre máxima-mínima; (e) factores que incrementan la concentración del fármaco activo en el receptor, (f) factores que disminuyen la tendencia a las interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios adversos; y (h) factores que mejoran los costes de fabricación o viabilidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de arilpropionamida, arilacrilamida, arilpropinamida o arilmetilurea, y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serín proteasas, especialmente del factor XIa y/o la calicreína plasmática, o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermediarios para preparar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos para uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos para uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

La presente invención también proporciona los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para usar en terapia.

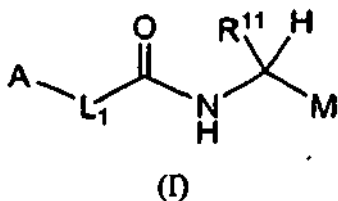
La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno trombótico o tromboembólico.

La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

Éstas y otras características de la invención se ampliarán a medida que continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, *inter alia*, compuestos de Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

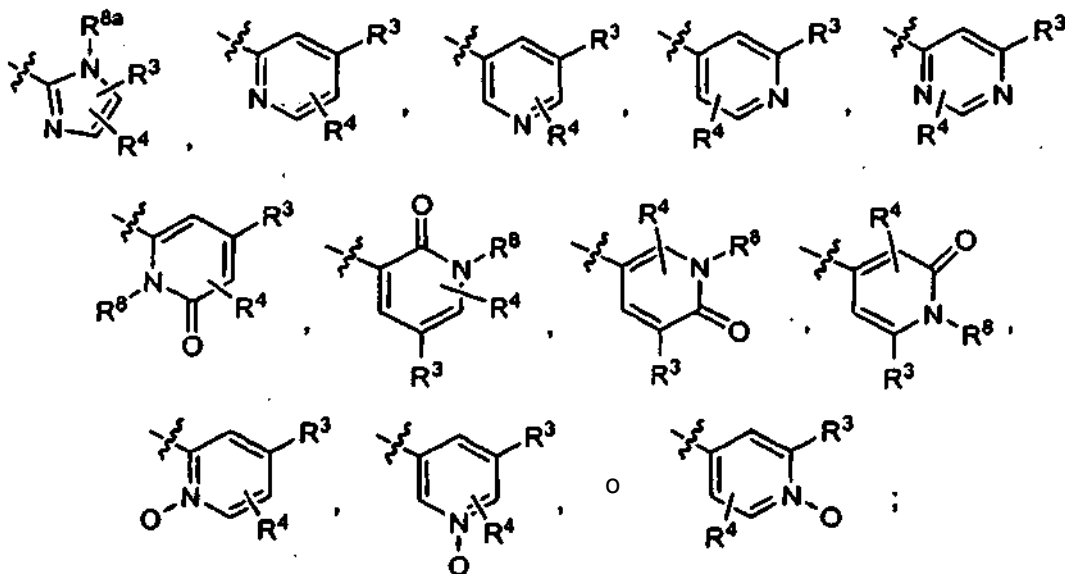
A es un carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-1 R^1 y 0-3 R^2 o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^1 y

0-3 R^2 ; con la condición de que cuando A es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, A no está unido a L_1 a través de cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo A;

L_1 es $-\text{CH}(\text{R}^5)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{NR}^7\text{R}^8)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CR}^5\text{R}^6\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}-$ o $-\text{NHNH}-$;

con la condición de que cuando L_1 es $-\text{CH}_2\text{O}-$, entonces A es distinto de fenilo no sustituido;

M es



R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{=NR}^8)\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$ o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^{1a} ;

R^{1a} es F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$ o $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$; R^2 es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^{2a} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 R^{2b} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b} ;

de forma alternativa, cuando los grupos R^1 y R^2 son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-2 R^2 ;

R^{2a} es F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$ o $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

R^{2b} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Br, Cl, OCF_3 , CF_3 ; $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-4} o $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

R^3 es, independientemente en cada aparición, $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} ;

R^{3a} es, independientemente en cada aparición, =O, $=\text{NR}^8$, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{NHR}^{3b}$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{3c}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{3b}$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{3c}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{3b}$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{3c}$;

5 $\text{SO}_2\text{NHCO}_2\text{R}^{3c}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{PR}^{3c}$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3c}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{3c}$, $-\text{CONHOR}^{3b}$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^{3e} , alquenilo C_{2-6} sustituido con R^{3e} , alquinilo C_{1-6} sustituido con R^{3e} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-1 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ;

10 de forma alternativa, cuando dos grupos R^{3a} están sustituidos en átomos adyacentes, éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar a carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d} ;

15 R^{3b} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ; R^{3c} es, independientemente en cada aparición, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ;

20 R^{3d} es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d ; R^{3e} es, independientemente en cada aparición, H, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, F, =O, CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d ;

30 R^4 es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} ;

R^{4a} es, independientemente en cada aparición, H, F, =O, alquilo C_{1-6} , OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$;

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, F, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, =O, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^8\text{R}^9$ o alquilo C_{1-4} ;

35 R^6 es, independientemente en cada aparición, H, F o alquilo C_{1-4} ;

40 R^7 es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-(\text{CH}_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^8\text{R}^c$, $-\text{OCONHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquil C_{1-4}) $\text{OC}(\text{O})$ -(alquil C_{1-4}) o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquil C_{1-4}) $\text{OC}(\text{O})$ -(arilo C_{6-10}); donde dichos alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^f ; donde dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$; R^8 es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo o $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$; donde dichos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;

45 de forma alternativa, R^7 y R^8 , cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f ; R^{8a} es H;

R^9 es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , o- $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo; donde dichos alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;

50 de forma alternativa, R^8 y R^9 , cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d ;

R^{10} es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{10a} ;

R^{10a} es, independientemente en cada aparición, H, =O, alquilo C_{1-4} , OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$ o $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$;

R^{11} es haloalquilo C_{1-4} , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, alquilo C_{1-2} sustituido con 0-3 R^{11c} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{11b} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b} ;

5 R^{11a} es, independientemente en cada aparición, H, =O, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{CHO}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, y sustituido con 0-3 R^d ;

10 R^{11b} es, independientemente en cada aparición, H, =O, NR^8 , OR^a , $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, y sustituido con 0-3 R^d ;

15 de forma alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ y sustituido con 0-2 R^g ;

20 R^{11c} es, independientemente en cada aparición, H, =O, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{NR}^8\text{CHO}$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, y sustituido con 0-3 R^d ;

R^a es, independientemente en cada aparición, H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo C_{6-10} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;

25 R^b es, independientemente en cada aparición, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ y sustituido con 0-3 R^d ;

30 R^c es, independientemente en cada aparición, CF_3 , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^f , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^f , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 a 10 miembros, (arilo C_{6-10})-alquilo C_{1-4} o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , donde dicho arilo está sustituido con 0-3 R^f y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$ y sustituidos con 0-3 R^f ;

35 R^d es, independientemente en cada aparición, H, =O, NR^8 , OR^a , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{CF}_3$, NR^8SO_2 -fenilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_p$ -fenilo, $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e o alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e ;

R^e es, independientemente en cada aparición, -O, OR^a , F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, NR^8SO_2 -alquilo C_{1-4} , $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2$ -fenilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_p$ -fenilo o $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

40 R^f es, independientemente en cada aparición, H, =O, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^g$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2$ -fenilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})_p$ -alquilo C_{1-4} , $-\text{S}(\text{O})_p$ -fenilo, $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo o $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$;

R^g es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} o $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo;

45 n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, y 2;

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4;

con la condición de que:

50 cuando M es un anillo de imidazol, L_1 es $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)\text{NH}-$ o $-\text{CH}_2\text{O}-$, y R^3 es fenilo no sustituido, entonces R^{11} es distinto de $-\text{CH}_2-(3\text{-indolilo})$;

M es un anillo de imidazol, L_1 es $-\text{CH}=\text{CH}-$, A es fenilo sustituido con halógeno, y R^{11} es $-\text{CH}_2-(\text{piridilo})$, entonces R^{3a} es distinto de morfolilo que está opcionalmente sustituido.

En un segundo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto en el que:

5 R^3 es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} ;

R^4 es, independientemente en cada aparición, H, Me, Et, Pr, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, $-(CH_2)_r$ OH, $-(CH_2)_r$ C(O)OR^a, OR^a, SR^a, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-(CH_2)_r$ NH₂, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$ o $-S(O)_2R^c$; y

10 R^{11} es haloalquilo C₁₋₄, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-CH_2C(O)OR^a$, $-CH_2CH_2C(O)OR^a$, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c} , C₂₋₆ alquenilo sustituido con 0-2 R^{11a} , alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b} .

15 En un tercer aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto en el que:

R^1 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OCH₃, CH₃, Et, NH₂, $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$ o $-SO_2NH_2$;

20 R^2 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, $-(CH_2)_r$ OR^a, $-(CH_2)_r$ SR^a, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$, $-NR^7R^8$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a} o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b} ;

25 de forma alternativa, cuando los grupos R^1 y R^2 son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituidos con 0-2 R^9 ;

30 R^3 es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , en el que dicho heterociclo se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahidrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahidroquinolina;

35 R^{3a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe, $-OC(O)(t-Bu)$, $-CH_2OMe$, CF₃, COMe, CO₂H, CO₂Me, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2Me$, $-CH_2CO_2Et$, $-CH_2CH_2CO_2Et$, $-CH_2CN$, NH₂, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, NHCOMe, $-NHCO_2Me$, $-NHCO_2Et$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$, $-NHCO_2(i-Pr)$, $NHCO_2(i-Bu)$, $-NHCO_2(t-Bu)$, $-NHCO_2Bn$, $NHCO_2CH_2CH_2OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2OH$, $NHCO_2CH_2CH_2NH_2$, $-NHCO_2CH_2$ -tetrahidrofuran-2-ilo, $-NHCO_2CH_2CH_2CH(Me)OMe$, $-NHCO_2CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)NHCH_2CH_2$ -morfolino, $NHC(O)NHCH_2$ -pirid-4-ilo, $-NHCO_2CH_2$ -pirid-4-ilo, $NHCO_2CH_2$ -pirid-3-ilo, $-NHCO_2CH_2$ -pirid-2-ilo, $-NHCO_2CH_2$ -(piperidin-4-ilo), $-NHC(O)NHCH_2CH_2$ -pirid-4-ilo, $-NHCO_2CH_2CH_2$ -pirid-4-ilo, $NHCO_2CH_2CH_2$ -morfolino, $-CH_2NHCO_2Me$, $-NHC(O)NHMe$, $-NHC(O)N(Me)_2$, $-NHC(O)NHCH_2CH_2OMe$, 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, $-NHCO_2Me$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-SO_2NHCH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2OMe$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CON(Me)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2OMe$, $-CH_2CONH_2$, $-CO(N$ -morfolino), $-NHCH_2CH_2(N$ -morfolino), $-NR^7R^8$, $-NH(1H$ -imidazol-2-ilo), 1H-tetrazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, N-morfolino o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^{3d} ; R^4 es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, OH, OMe, NH₂, Me, Et, CF₃, $-CH_2OH$, $-C(O)_2H$, CO₂Me, CO₂Et, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHMe$, $-C(O)N(Me)_2$ o $-CH_2CO_2H$; y

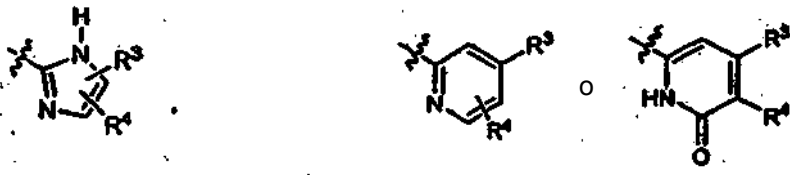
45 R^{11} es haloalquilo C₁₋₄, $-CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2CH_2C(O)NR^8R^9$, $-CH_2C(O)R^a$, $-CH_2CH_2C(O)R^a$, $-CH_2C(O)OR^a$, $-CH_2CH_2C(O)OR^a$, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -indanilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $(CH_2)_r$ -indenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b} .

55 En un cuarto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-1 R^1 y 0-3 R^2 y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo,

pirrolidinilo, piridilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y pirazolilo;

L₁ es -CH₂CH₂-, -CH(NH₂)CH₂-, -CH(NHCOMe)CH₂-, -CH(NHCOEt)CH₂-, -CH(NHCO₂(*t*-Bu))CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH(CH₂CO₂H)NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-; m es.



5

R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, CF₃, NH₂, -CH₂NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, SR^a, OR^a o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{1a};

R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe, -C(O)OR^a, -CH₂NR₇R₈, -SO₂NH₂, -SO₂Me, -NHSO₂R^c, -CH₂NHSO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c, -CH₂NHC(O)

10

R^c, -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c o un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b} y se selecciona de: pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo; de forma alternativa, cuando los grupos R¹ y R² son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p;

15

R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a}, 12,3,4-tetrahidro-naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a}, R^{3a}

20

es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe, -OC(O)(*t*-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂H, CO₂Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO)₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(*i*-Pr), -NHCO₂(*i*-Bu), -NHCO₂(*t*-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ilo, -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ilo), -NHC(O)NH CH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe, 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHSO₂Me, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe, -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino), -NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1H-imidazol-2-ilo), 1H-tetrazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo o N-morfolino o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^{3d}; de forma alternativa, dos de los grupos R^{3a} situados en átomos adyacentes, éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d};

25

30

35

R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, Me, Et, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et; R^{8a} es H;

R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR⁸, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -CH₂OBn, -CH₂SbN, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[*c*]tiofenilo;

40

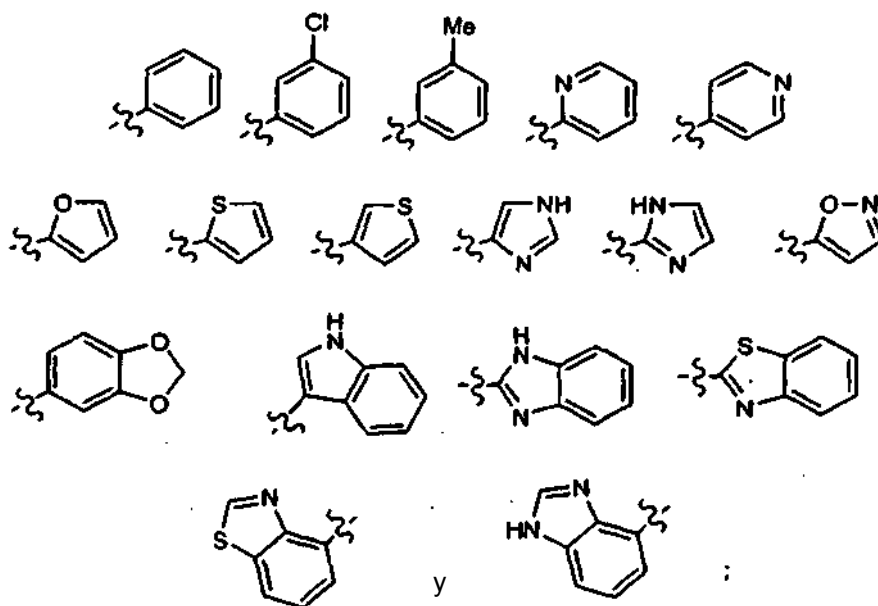
45

R^{11b} es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, CF₃, OH, OMe, OEt, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OMe, O(*i*-Pr), OCF₃, OCHF₂, CN, OPh, OBn, NO₂, NH₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d; y de forma alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituidos con 0-2 R⁹.

50

En un quinto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-2 R² y se selecciona de:



R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(n-Pr), SBn, -CH₂SMe, SO₂Me, NH₂, -CH₂NH₂, NO₂, CO₂H, CO₂Me, CONH₂, -CH₂NHCOPh, -NHCO₂Me, -CH₂NHCO₂Et, -CH₂NHCO₂(*i*-Pr), -CH₂NHCO₂(*t*-Bu), -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO(CH₂)₂CO₂H, -CONHPh, -NHCONHMe, -CH₂NHCONHEt, -CH₂NHCONH(CH₂)₂CO₂Et, -CH₂NHCONHPh, -CH₂NHCONH(4-Cl-Ph), -CH₂NHCONHBn, -NHCO₂Me, -CH₂NHCO₂Et, -CH₂NHCO₂(*n*-Pr), -CH₂NHCO₂(*i*-Pr), -CH₂NHCO₂(*n*-pentilo), -CH₂NHCO₂Ph, -CH₂NHCO₂(4-NHCOMe-Ph), -CH₂NHCO₂(4-Cl-Bn), -CH₂NHCO₂CH₂CH₂Ph, -CH₂NHCO₂CH₂CH₂(2-Cl-Ph), -CH₂NHCO₂CH₂CH₂(3-Cl-Ph), -CH₂NHCO₂CH₂CH₂(4-Cl-Ph), -CH₂NHCO₂(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilo), 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-carboxi-N-piperidinilo, pirazol-1-ilo, 4-carboxi-pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 5-Me-tetrazol-1-ilo, 5-CF₃-tetrazol-1-ilo o -OCH₂(2-tetrahidrofuranilo);

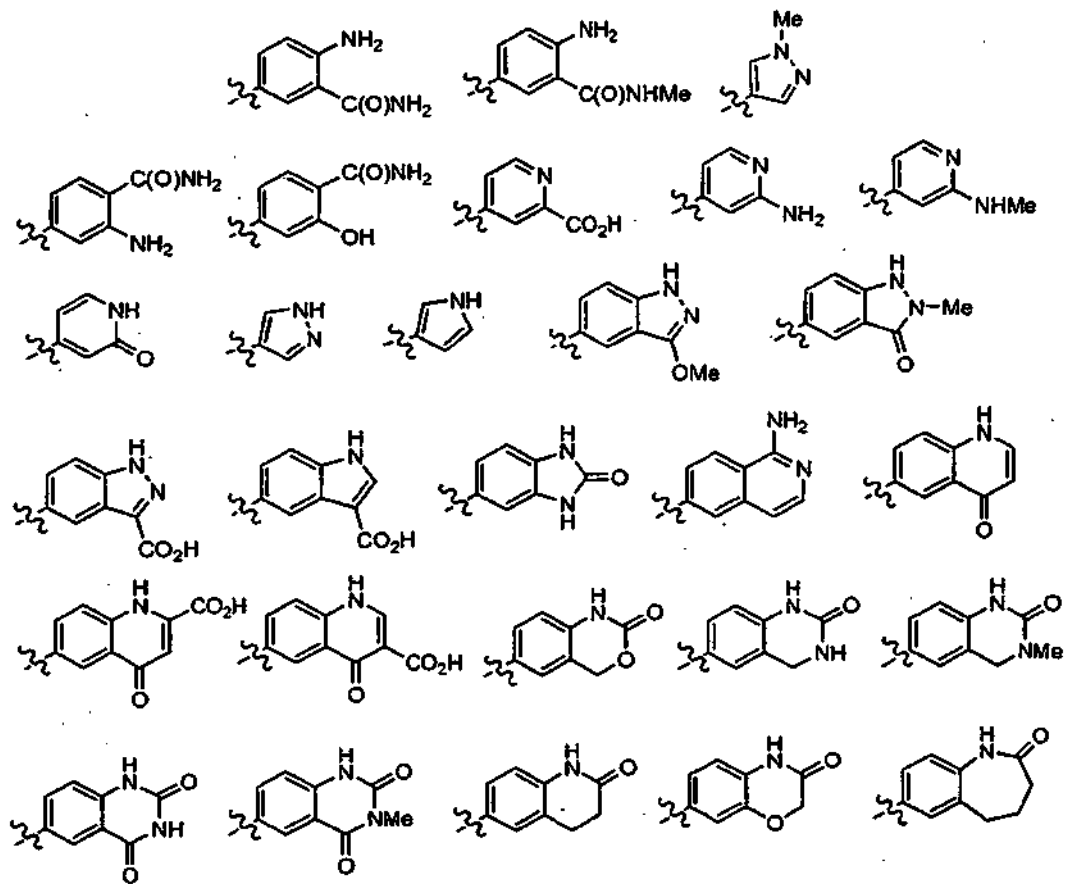
R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1*H*-indazol-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3*H*-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2*H*-ftalazin-1-ona, 2*H*-3,4-dihidroftalazin-1-ona, 1*H*-quinolin-4-ona, 1*H*-quinolin-2-ona, 2*H*-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona, 1,3-dihidroindol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 1,4-dihidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-ona, 1,3-dihidro-quinazolin-2,4-diona, 1,4-dihidro-quinoxalin-2,3-diona, 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona, 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3(4*H*)-ona, 4*H*-1,4-benzoxazin-3-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, 8,9-dihidro-5*H*-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona, bencimidazol-2-ona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 3*H*-quinazolin-4-ona, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et.

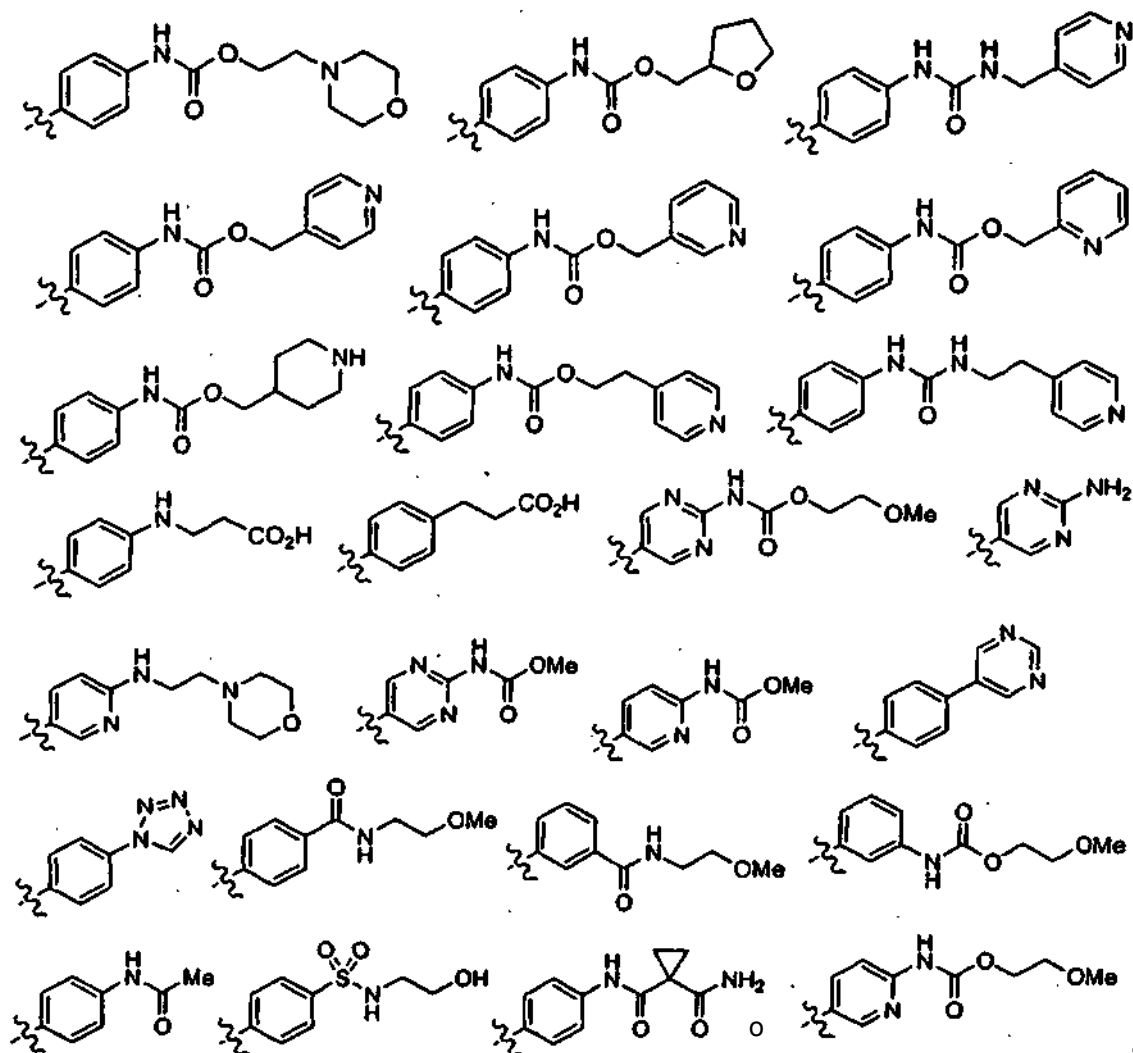
25 En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto en la que:

A es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 2-carboxi-5-clorofenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 2-(N-(metoxicarbonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(etoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(benzoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(ácido 3-propanoico)carbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3-metil-ureido)-5-clorofenilo, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenilo, 2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenilo, 2-(3-fenilureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(3-(4-clorofenil)ureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(3-bencilureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*n*-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*n*-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorobencilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-

5 dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 3-carbamoil-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-5-clorofenilo, 2-benciloxi-5-clorofenilo, 2-metiltio-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-metiltiometil-5-clorofenilo, 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 3-trifluorometil-2-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2-metilsulfonil-5-clorofenilo, 2-metilsulfonamida-5-clorofenilo, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenilo, 2-(3-carboxi-N-piperidinil)-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-aminofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, 2-fenoxifenilo, 2-fenoxi-5-clorofenilo, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenilo, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(2-tetrahidrofuranil-metoxi)-5-clorofenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, ciclopentilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 2-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-cloro-3-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-cloro-5-isoxazolilo, 4-piridilo, 3-fluoro-2-piridilo, 2(1*H*)-oxo-5-cloropiridin-1-ilo, 1-indolilo, 3-indolilo, 2-bencimidazolilo, 6-clorobencimidazol-4-ilo, 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-ilo o 2,6-diclorobenzotiazol-4-ilo;

20 L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-; R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-N,N-dimetilaminofenilo, 4-fenoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 4-(*t*-butoximetil)-fenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-carboximetilfenilo, 4-carboximetilfenilo, 4-metoxicarbonilmetilfenilo, 3-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarboniletilfenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, 3-aminocarbonilmetilfenilo, 4-aminocarbonilmetilfenilo, 4-metilaminocarbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenilo, 4-amidinofenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 4-metilcarbonilaminofenilo, 4-metoxicarbonilaminofenilo, 4-aminosulfonilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-amino-3-carboxifenilo, 4-amino-3-metoxicarbonilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-4-carbamoilfenilo, 3-carboxi-4-cianofenilo, 3-fenil-4-carbamoilfenilo, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, 1-bencilpirazol-4-ilo, 5-fenil-oxazol-2-ilo, 5-carbamoil-tien-2-ilo, 5-carboxi-tien-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-6-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-amino-indazol-5-ilo, 3-hidroxi-indazol-5-ilo, 3-amino-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-indazol-6-ilo, 3-amino-4-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-5-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-7-fluoro-indazol-6-ilo, 4-imino-3,4-dihidro-2*H*-ftalazin-1-on-7-ilo, 3-(5-tetrazolil)-fenilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2*H*-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo,

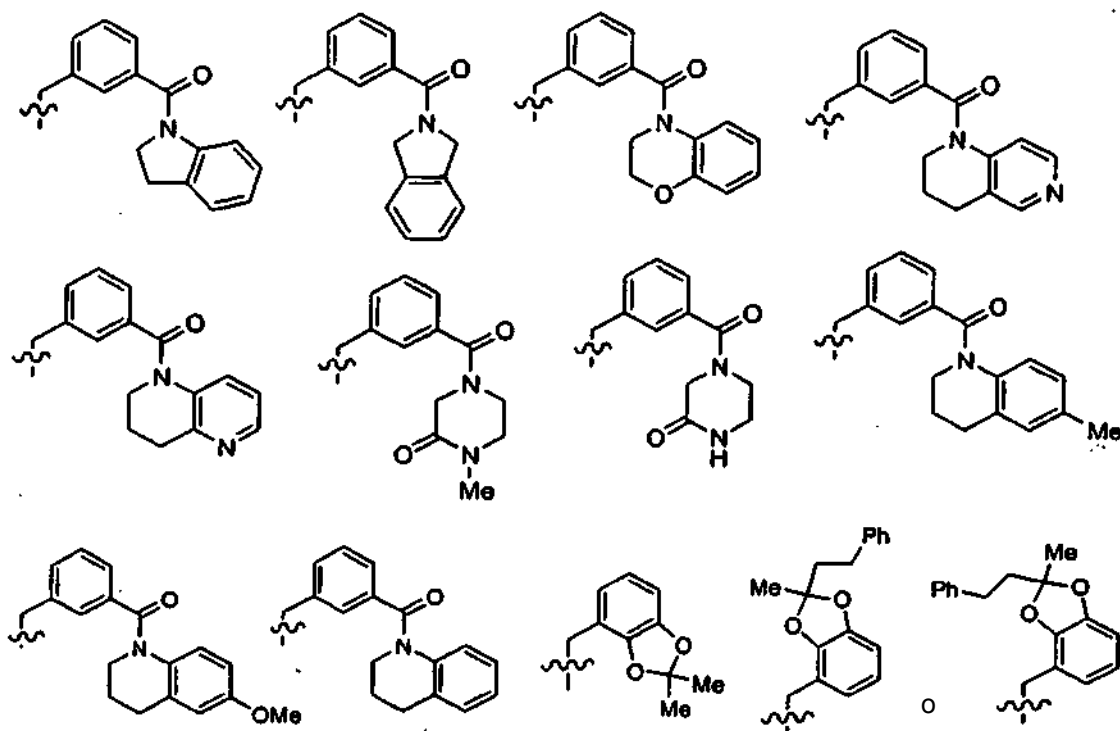




R^4 es, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me o CO_2Et ; y R^{11} es metilo, ciclohexilmetilo, carboximetilo, bencilaminocarboniletilo, N-fenilaminocarboniletilo, N-bencil-N-metilaminocarboniletilo, N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletilo, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetilo, N-(tiazol-2-ilmetil)aminocarboniletilo, N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-bromobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 3-carboxibencilo, 3-carbamoilbencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N-etil-carbamoil)-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, 3-tetrazolil-bencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-difluorometoxibencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 2-fenoxibencilo, 3-fenoxibencilo, 2-benciloxibencilo, 3-benciloxibencilo, 4-benciloxibencilo, 4-fenilcarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilamino-bencilo, 2-fenilcarbonilamino-bencilo, 2-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletil)carbonilamino-bencilo, 2-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-[N-metil-N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-[bencenosulfonil-metil-amino]-bencilo, 3-isobutilaminocarbonil-bencilo, 3-t-butilcarbonilamino-bencilo, 3-isopentilaminocarbonil-bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-iletal)]carbamoil-bencilo, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-(etil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-bencilo, 3-(bencil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[metil-fenetil-carbamoil]-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-il-sulfonil)-bencilo, 3-[(N-(2-

metoxietilo), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-metoxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-hidroxi-pirrolidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropiránil)metilcarbonil]-bencilo, 3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxipiperidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidín-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metil-piperazín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidín-1-ilcarbonil]-bencilo, 2-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo, 4-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo, benciloximetilo, benciltiometilo, 1-naftilmetilo, 2-naftil-metilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-bencil-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, (benciloxicarbonil)metilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (3-metilpirazol-5-il)metilo, (1-etil-pirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo, [1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, (2-metoxipiridín-3-il)metilo, (6-metoxipiridín-3-il)metilo, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-il-carbonilmetilo, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetilo, N-(5-metilpirazín-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, 2-hidroxi-indán-5-ilmetilo, 4-metilpiperazín-1-ilcarbonilmetilo, piperazín-1-ilcarbonilmetilo, 4-metil-carbonilpiperazín-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, aziridín-1-ilcarbonilmetilo, [3-(4-metoxifenoxi)-azetidín-1-il]carbonilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-metoxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-etoxi-etilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxi-etil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, (3-fenil-pirrolidín-1-il)carbonilmetilo, (3,3-dimetil-piperidín-1-il)carbonilmetilo, [2-(4-piridil)-pirrolidín-1-il]carbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopropil-metilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, N-((piridín-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-2-il)etil)-aminocarbonil-metilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, (1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolín-4-il)carbonilmetilo, (tiomorfolín-4-il)carbonilmetilo, N-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2 λ ⁶-benzo[c]tiofen-5-ilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, ciclopropilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo, 4-oxo-ciclohexilmetilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etilo, 2-aminoetilo, (1,3-dihidro-isoindol-2-il)carbonilmetilo, (4-acetil-perhidro-1,4-diazepín-1-il)carbonilmetilo, (4-(2-N,N-dietilaminoetil)-perhidro-1,4-diazepín-1-il)carbonilmetilo, (6-oxo-7,10-diaza-triciclo[7.2.1.0^{2,7}]*dodeca*-2,4-dien-10-ilcarbonil)metilo, (1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)metilo, (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)metilo, (1-metil-hexahidro-pirrolol[1,2-*a*]pirazín-2-ilcarbonil)metilo,

35



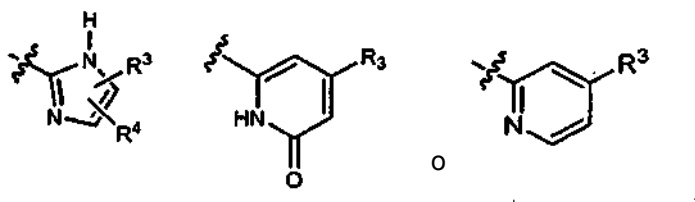
En un séptimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o sus estereoisómeros, tautómeros,

sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, dentro del alcance del primer aspecto en la que:

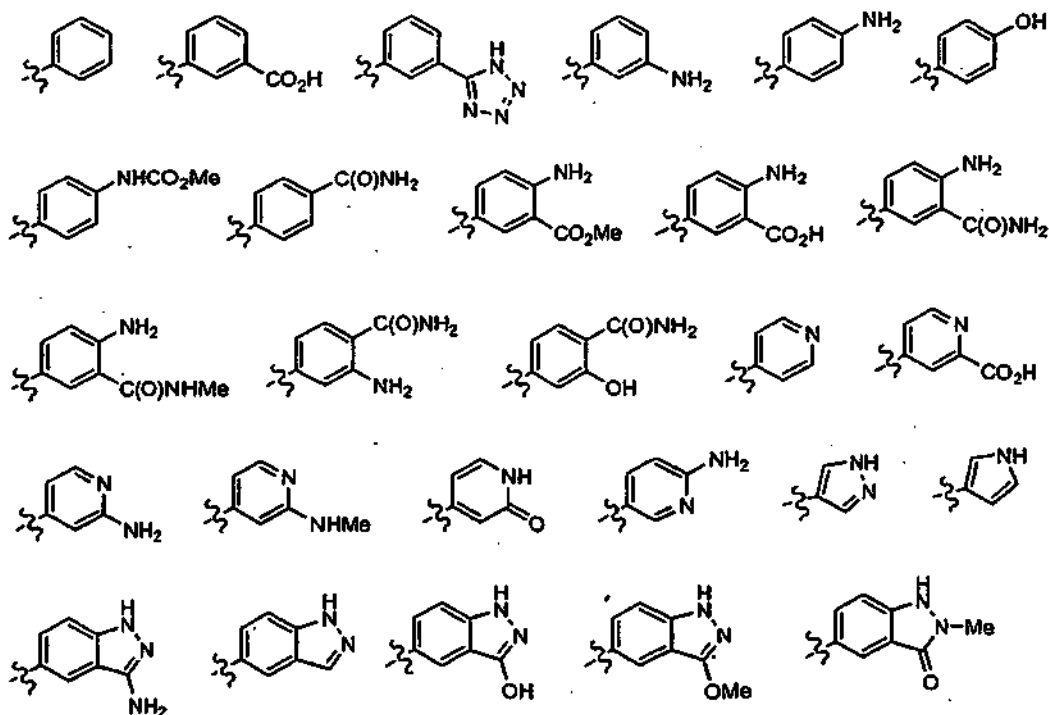
A es 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 2,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, 5-cloro-2-tienilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 6-clorobencimidazol-4-ilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo o 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo;

L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;

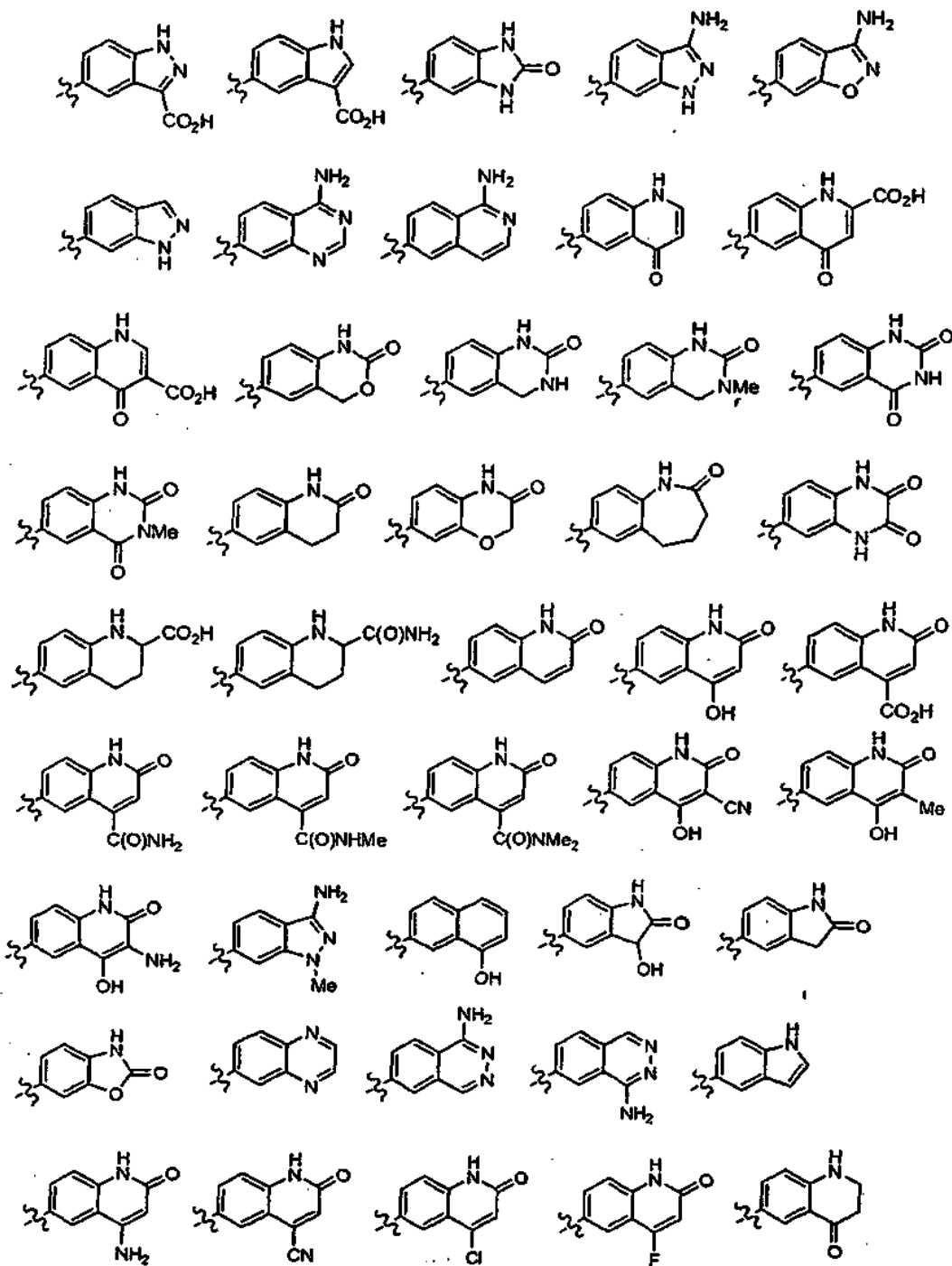
M es

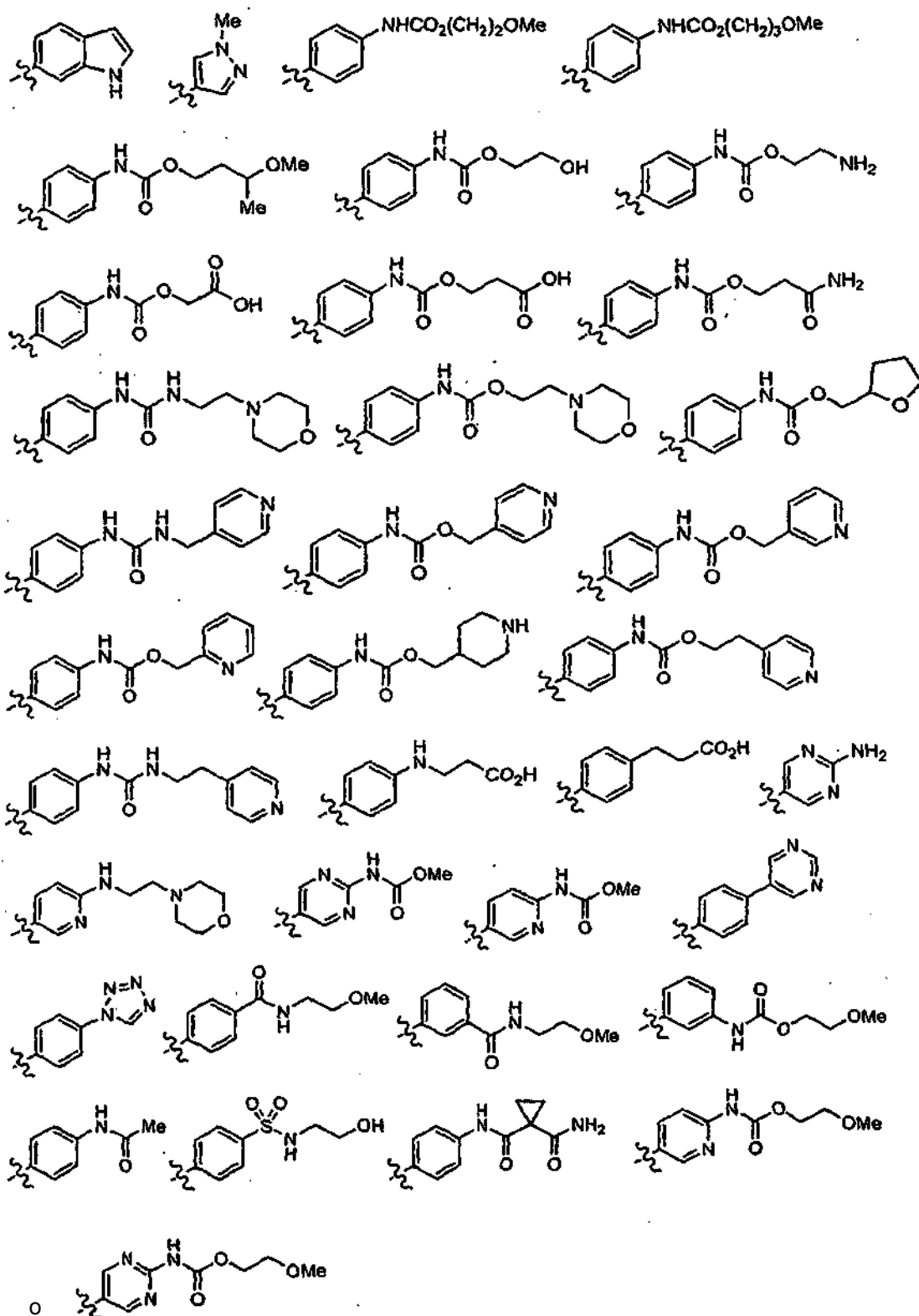


R³ es, independientemente en cada aparición,



15

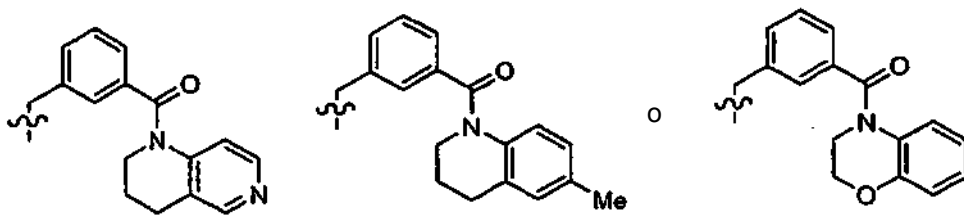




R⁴ es H, Me o Cl; y

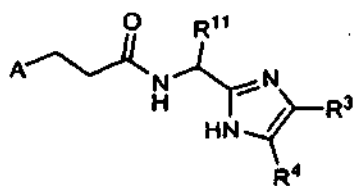
R¹¹ es metilo, carboximetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 4-fluoro-bencilo, (benciloxycarbonil)metilo, 3-carboxi-bencilo, 3-carbamoil-bencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-

etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, (3-metil-pirazol-5-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (2-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, aziridin-1-ilcarbonilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-metoxietilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopropilmetilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, 1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, N-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2 λ^6 -benzo[c]tiazol-5-ilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo o 4-oxo-ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-(N-etilcarbamoil)-bencilo, 3-metilbencilo, 4-metil-bencilo, 3-metoxibencilo, 3-difluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxi-bencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilamino-bencilo, 3-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletil)carbonilamino-bencilo, 2-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-[N-metilo, N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-(bencenosulfonil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-iletal)]carbamoil-bencilo, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-(etil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(4-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-(bencil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(metil-fenetil-carbamoil)-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-il-sulfonil)-bencilo, 3-[(N-(2-metoxietilo), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-metoxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropiraniil)metilcarbonil]-bencilo, 3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-il-metilo, 1-bencilimidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-ilcarbonil)-bencilo, (benciloxicarbonil)metilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, 2-hidroxi-indan-5-ilmetilo, 2-etoxietilaminocarbonilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo,

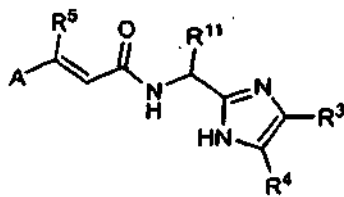


En un octavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

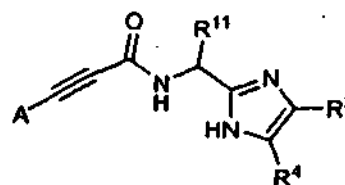
En un noveno aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) o (X):



(VIII)



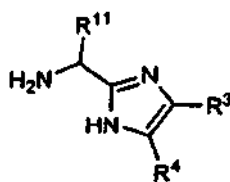
(IX)



(X)

o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que A, R³, R⁴, y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

poner en contacto compuestos de fórmula (IV)



(IV)

5

o sales HCl o TFA de los mismos, en la que R³, R⁴, y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;

con ácidos carboxílicos de fórmulas (V), (VI) o (VII)

A-(CH₂)₂CO₂H A-CR⁵=CH-CO₂H A-C≡C-CO₂H (V) (VI) (VII)

en las que A y R⁵ es el mismo que se define en el primer aspecto;

10

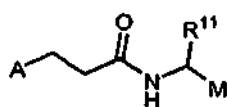
de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IV) con los haluros de carbonilo correspondientes, preferentemente cloruros de carbonilo o con los anhídridos carboxílicos mixtos correspondientes de los ácidos carboxílicos de fórmula (V), (VI) o (VII)

en disolventes inertes, si fuera apropiado, en presencia de un agente activador o de acoplamiento y/o una base para dar los compuestos

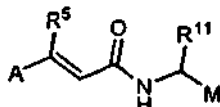
15

de fórmulas generales (VIII), (IX) o (X), respectivamente.

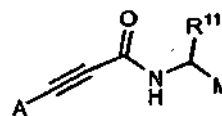
En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de las fórmulas (VIIIa), (IXa) o (Xa):



(VIIIa)



(IXa)

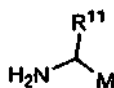


(Xa)

o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que A, M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

20

poner en contacto compuestos de fórmula (IVa)



(IVa)

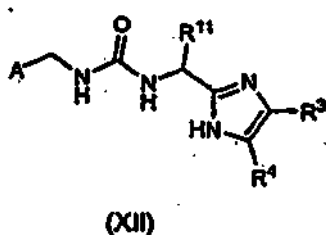
o sales HCl o TFA de los mismos, en la que M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;
con ácidos carboxílicos de fórmulas (V), (VI) o (VII)

A-(CH₂)₂CO₂H A-CR⁵=CH-CO₂H A-C≡C-CO₂H (V) (VI) (VII) donde A y R⁵ es el mismo que se define en el primer aspecto;

5 de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IVa) con los haluros de carbonilo correspondientes, preferentemente cloruros de carbonilo o con los anhídridos carboxílicos mixtos correspondientes de los ácidos carboxílicos de fórmula (V), (VI) o (VII)

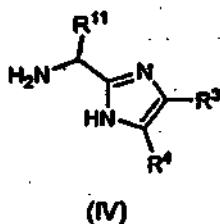
en disolventes inertes, si fuera apropiado, en presencia de un agente activador o de acoplamiento y/o una base para dar los compuestos de fórmulas generales (VIIIa), (IXa) o (Xa), respectivamente.

10 En un décimo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (XII):



o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A, R³, R⁴, y son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

15 poner en contacto compuestos de fórmula (IV)

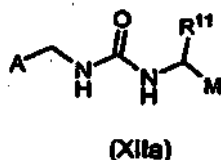


o sales HCl o TFA de los mismos, en la que R³, R⁴, y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;

20 en un disolvente inerte con p-nitrocloroformiato o carbonil diimidazol para formar una especie de acilamina activada, que se hace reaccionar posteriormente, bien *in situ* o después de su aislamiento, en un disolvente inerte, si fuera apropiado en presencia de una base, con aminas de fórmula ACH₂NH₂, en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto,

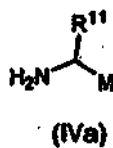
de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IV) con reactivos de isocianato de fórmula ACH₂N=C=O, en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto, dando compuestos de fórmulas generales XII.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (XIIa):



o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A, M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

30 poner en contacto compuestos de fórmula (IVa)

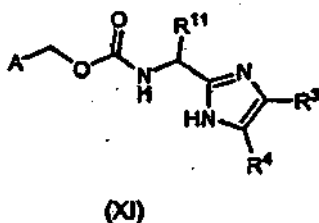


o sales HCl o TFA de los mismos, en la que M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;

- 5 en un disolvente inerte con p-nitrocloroformiato o carbonil diimidazol para formar especies de acilamina activada, que a continuación se hacen reaccionar; bien in situ o después de su aislamiento, en un disolvente inerte, si fuera apropiado en presencia de una base, con aminas de fórmula -ACH₂NH₂, en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto.

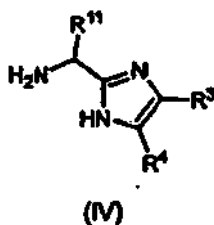
de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IVa) con reactivos de isocianato de fórmula ACH₂N=C=O, en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto, dando compuestos de fórmulas generales XII.

- 10 En un undécimo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (XI):



o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A, R³, R⁴, y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

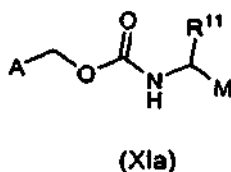
- 15 poner en contacto compuestos de fórmula (IV)



o sales HCl o TFA de los mismos, en la que R³, R⁴, y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;

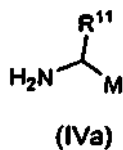
con reactivos de cloroformiato de fórmula ACH₂OC(O)Cl en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (XIa):



o un estereoisómero, tautómero, sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A, M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto; que comprende:

- 25 poner en contacto compuestos de fórmula (IVa)



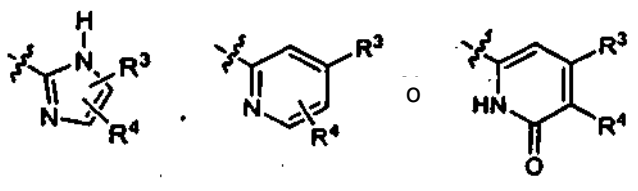
o sales HCl o TFA de los mismos, en la que M y R¹¹ son cada uno como se define en el primer aspecto;

con reactivos de cloroformiato de fórmula ACH₂OC(O)Cl en la que A es el mismo que se define en el primer aspecto.

- 5 En otra realización la presente invención incluye compuestos de Fórmula (1) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² y se selecciona de: fenilo y piridilo,

M es



- 10 R¹ es, independientemente en cada aparición, Cl, Br, OMe o Me;

R² es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, Me, OMe o un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b} y se selecciona de: pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo;

- 15 de forma alternativa, cuando los grupos R¹ y R² son sustituyentes en átomos adyacentes éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p;

R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a};

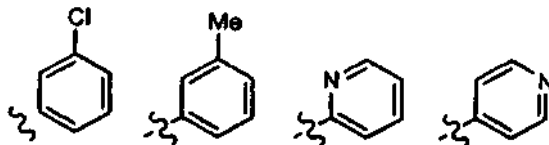
- 20 R^{3a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe, -OC(O)(t-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂H, CO₂Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, NHCOMe, -NHCO₂Me, NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂H, NHCO₂(i-Pr), -NHCO₂(i-Bu), NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂H, NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, NHCO₂CH₂-tetrahydrofuran-2-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, NHCO₂CH₂-pirid-3-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ilo, -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ilo), NHC(O)NH CH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe, 4-[(1-carbamoyl-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHCO₂Me, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe, -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino), NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1H-imidazol-2-ilo), 1H-tetrazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo o N-morfolino o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^{3d}; de forma alternativa, dos de los grupos R^{3a} situados en átomos adyacentes, éstos se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d};

- 35 R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, Me, Et, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

- 40 R¹¹ es -CH₂C(O)NR⁹R⁹, -CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_n-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_n-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_n-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenilo; y R^{11b} es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, CF₃, OMe, OEt, OCF₃, OCHF₂, CN, NH₂, -CH₂OR^a, -C(CH₃)₂OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁹C(O)R^c, -NR⁹C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁹R⁹, -NR⁹S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₄ o -CH₂-fenilo donde dicho fenilo está sustituido con 0-3 R^d.

En otra realización la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-2 R^2 y se selecciona de:



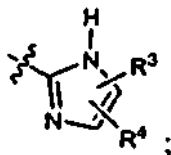
5 R^2 es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, Me, CF_3 , OMe, OEt, pirazol-1-ilo, 4-carboxi-pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo o tetrazol-5-ilo;

10 R^3 es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y se selecciona de: piridina, piridinona, indol, indolin-2-ona, indazol, 7-azaindol, quinazolina, quinolina, 1*H*-quinolin-2-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona; y R^4 es, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me o CO_2Et .

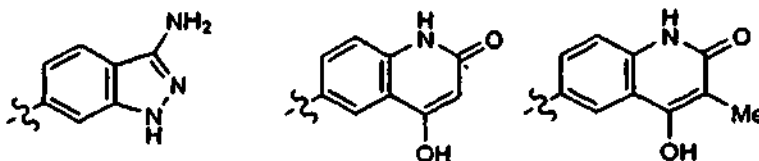
En otra realización la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

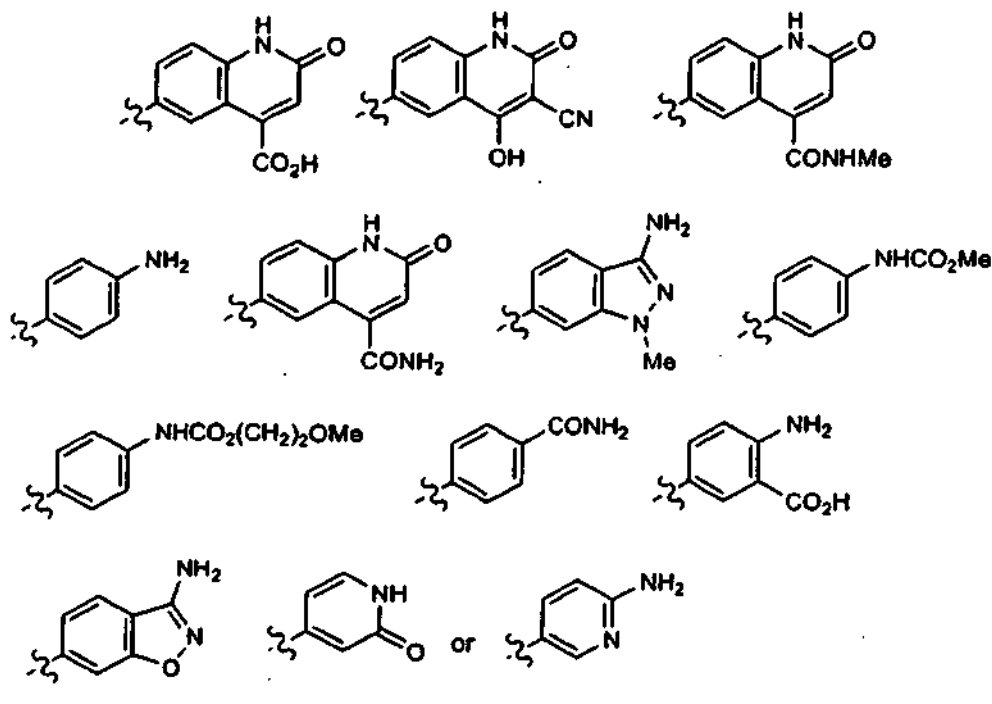
15 A es 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo o 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, L_1 es $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C(Me)=CH-$, $-C\equiv C-$ o $-CH_2NH-$,

20 M es



R^3 es, independientemente en cada aparición,



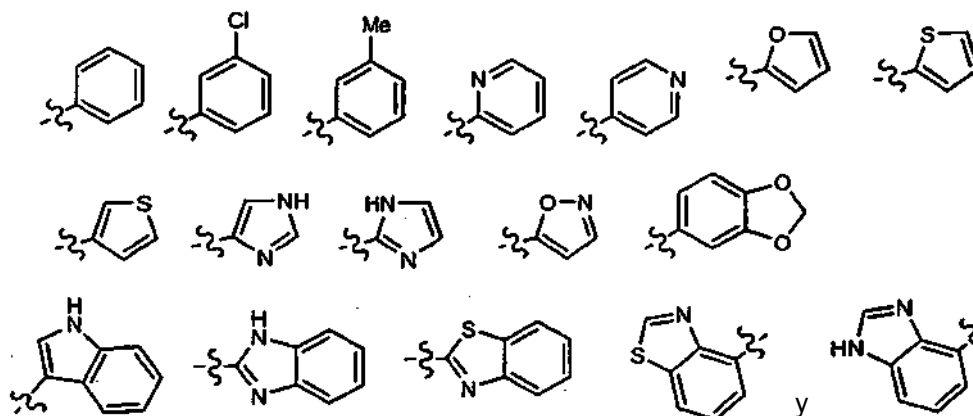


R⁴ es H o Cl; y

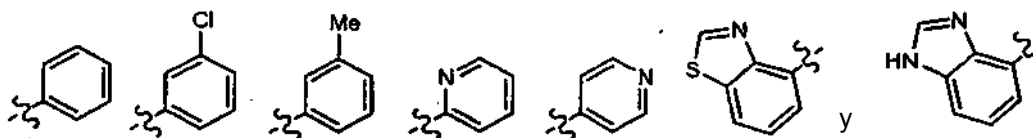
R¹¹ es metilo, carboximetilo, bencilo, 4-fluoro-bencilo, 3-carboxi-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, (benciloxicarbonil)metilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (3-metilpirazol-5-il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metilo, [1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirazol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, (2-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, 2-hidroxiindan-5-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, aziridin-1-ilcarbonilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-metoxi-etilaminocarbonil-metilo, 2-etoxi-etilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxi-etil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopropilmetilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (trans-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, 1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, N-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo [c]tiofen-5-ilmetilo, ciclopropilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo o 4-oxo-ciclohexilmetilo.

En otra realización, A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piridilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, y pirazolilo.

En otra realización, A está sustituido con 0-2 R² y se selecciona de:



En otra realización, A está sustituido con 0-2 R² y se selecciona de:



- 5 En otra realización, A es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 2-carboxi-5-clorofenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 2-(N-(metoxicarbonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(etoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropoxycarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(benzoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(ácido 3-propanoico)carbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(3-metilureido)-5-clorofenilo, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenilo, 2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenilo, 2-(3-fenilureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(3-(4-clorofenil)ureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(3-bencilureido)metil)-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(n-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(n-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorobencilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 3-carbamoil-fenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-5-clorofenilo, 2-benciloxi-5-clorofenilo, 2-metiltio-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-metiltiometil-5-clorofenilo, 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 3-trifluorometil-2-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2-metilsulfonil-5-clorofenilo, 2-metilsulfonamida-5-clorofenilo, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenilo, 2-(3-carboxi-N-piperidinil)-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2,cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-aminofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, -2-fenoxifenilo, 2-fenoxi-5-clorofenilo, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenilo, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(2-tetrahidrofuranil-metoxi)-5-clorofenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, ciclopentilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 2-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-cloro-3-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-cloro-5-isoxazolilo, 4-piridilo, 3-fluoro-2-piridilo, 2(1H)-oxo-5-cloropiridin-1-ilo, 1-indolilo, 3-indolilo, 2-bencimidazolilo, 6-clorobencimidazol-4-ilo, 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-ilo o 2,6-diclorobenzotiazol-4-ilo.

- En otra realización, A es 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 2,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-metiltio-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, 5-cloro-2-tienilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 6-

clorobencimidazol-4-ilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo o 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo.

5 En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH(NH₂)CH₂-, -CH(NHCOMe)CH₂-, -CH(NHCOEt)CH₂-, -CH(NHCO₂(*t*-Bu))CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH(CH₂CO₂H)NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-.

En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH(Me)CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- -CH₂NH- o -NHCH-.

10 En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-.

En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, NHNH- o -SCH₂-.

En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-.

En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂- o -CH₂NH-.

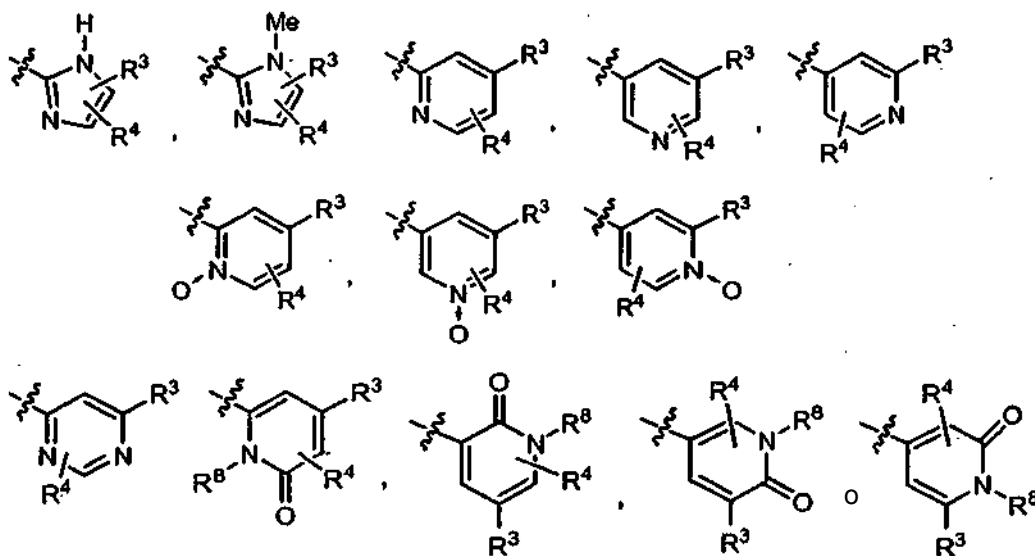
En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-.

15 En otra realización, L₁ es -CH₂NH-.

En otra realización, L₁ es -CH=CH- o -C(Me)=CH-.

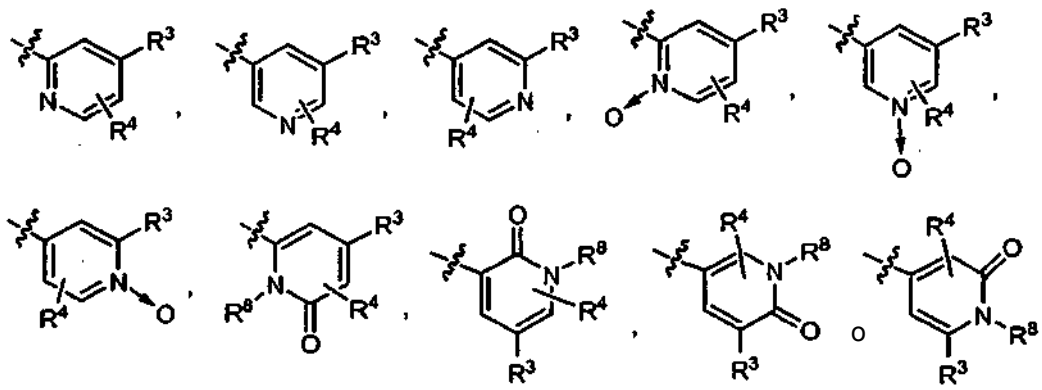
En otra realización, L₁ es -C≡C-.

En otra realización, M es

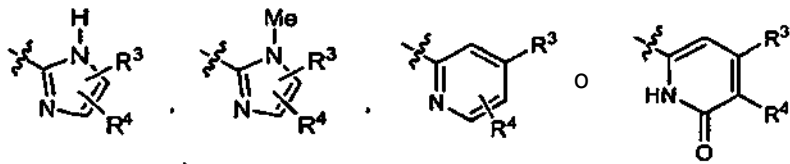


20

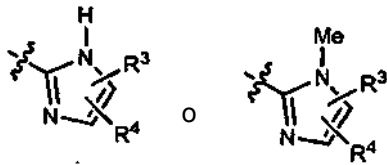
En otra realización, M es



En otra realización, M es

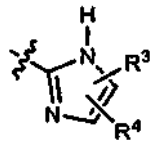


En otra realización, M es

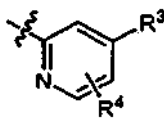


5

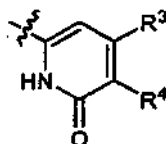
En otra realización, M es



En otra realización, M es



10 En otra realización, M es



En otra realización, R² es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a} o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b}.

5 En otra realización R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe, -C(O)OR^a, -CH₂NR⁷R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂Me, -NHSO₂R^c, -CH₂NHSO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c, -CH₂NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c o un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b} y se selecciona de: pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

10 En otra realización, R² está sustituido con 0-2 R^{2b} y se selecciona de: pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo.

En otra realización, R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(n-Pr), SBn, -CH₂SMe, -SO₂Me, NH₂, -CH₂NH₂, NO₂, CO₂H, CO₂Me, CONH₂, -CH₂NHCOPh, -NHCO₂Me, -CH₂NHCO₂Et, -CH₂NHCO₂(i-Pr), -CH₂NHCO₂(t-Bu), -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO(CH₂)₂CO₂H, -CONHPh, -NHCONHMe, -CH₂NHCONHEt, -CH₂NHCONH(CH₂)₂CO₂Et, -CH₂NHCONHPh, -CH₂NHCONH(4-Cl-Ph), -CH₂NHCONHBn, -NHSO₂Me, -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHSO₂Et, -CH₂NHSO₂(n-Pr), -CH₂NHSO₂(i-Pr), -CH₂NHSO₂(n-pentilo), -CH₂NHSO₂Ph, -CH₂NHSO₂(4-NHCOMe-Ph), -CH₂NHSO₂(4-Cl-Bn), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂Ph, -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(2-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(3-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(4-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilo), 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-carboxi-N-piperidinilo, pirazol-1-ilo, 4-carboxi-pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-(etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 5-Me-tetrazol-1-ilo, 5-CF₃-tetrazol-1-ilo o -OCH₂(2-tetrahidrofuranilo).

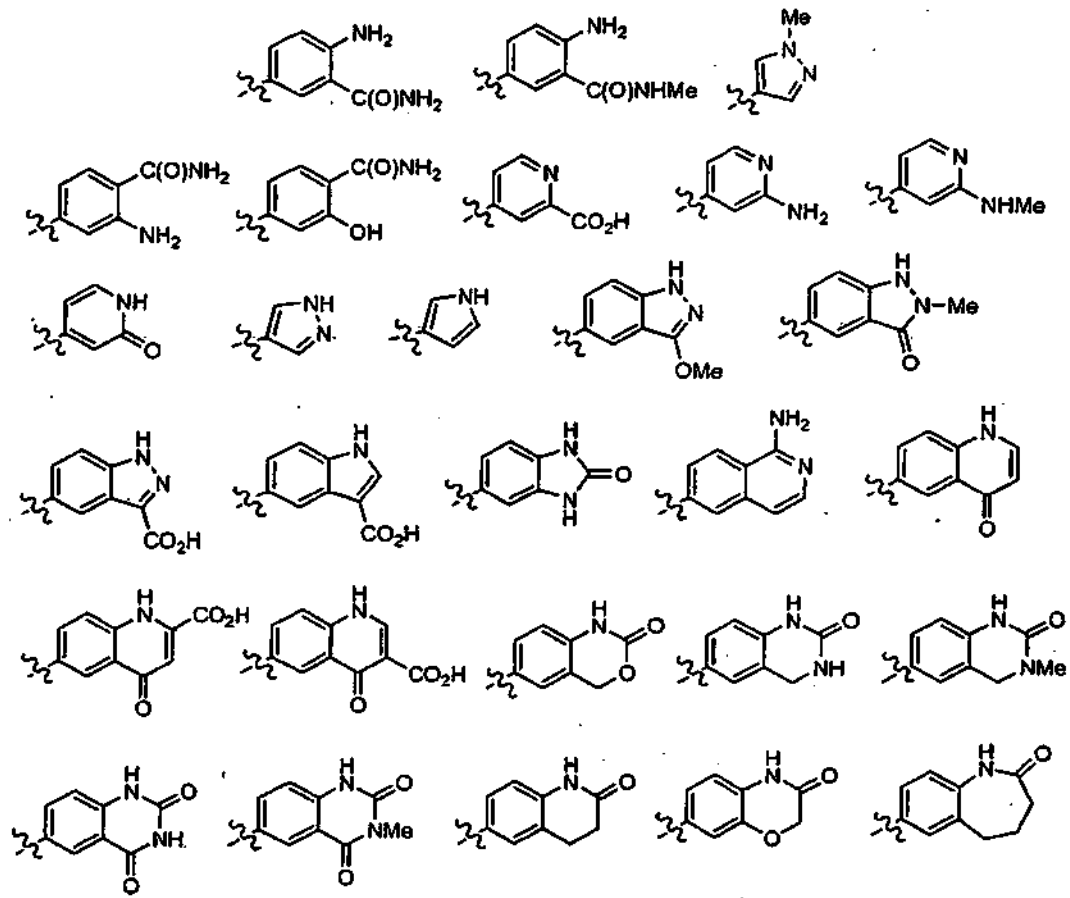
En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}.

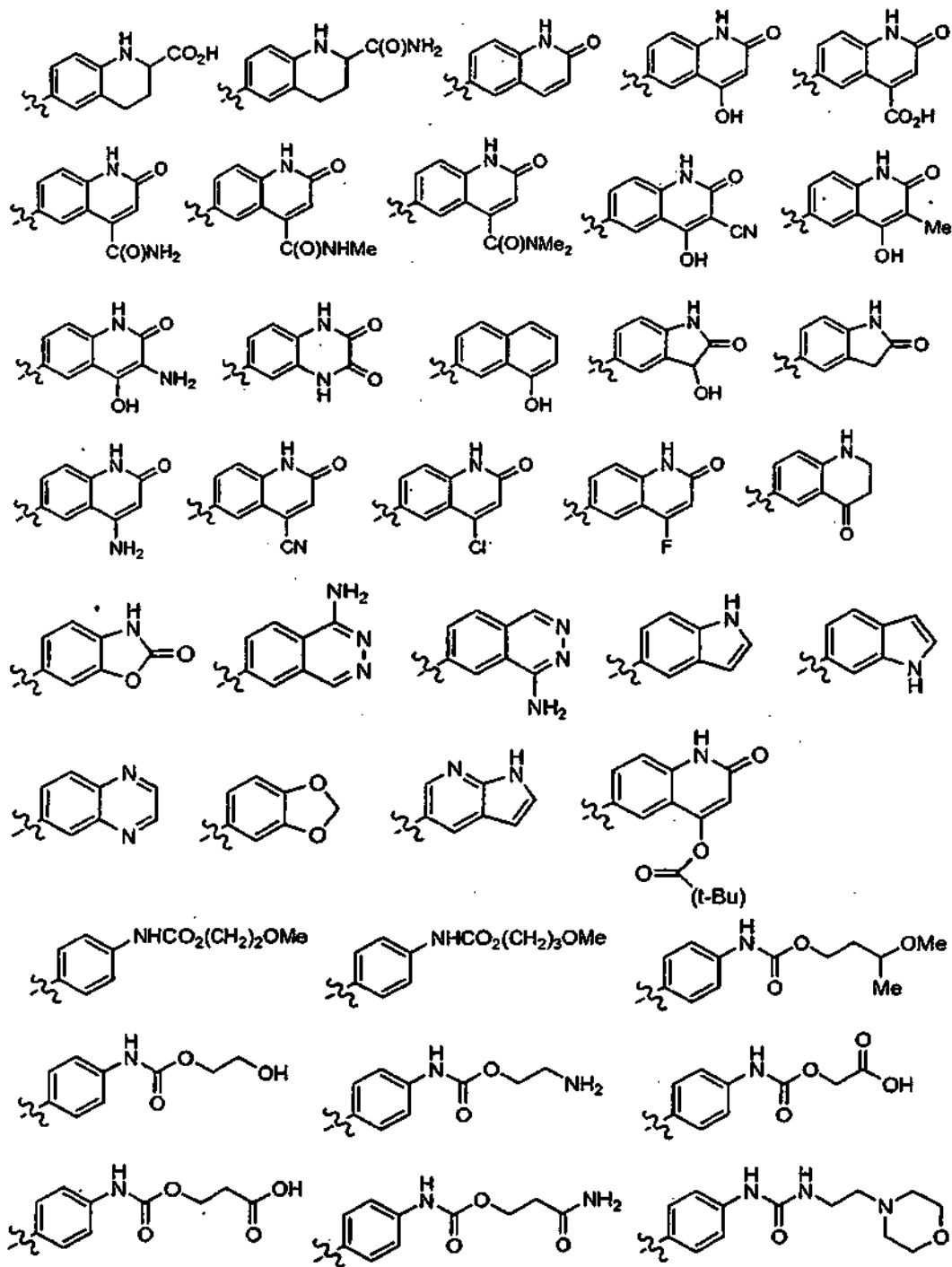
25 En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahidrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahidroquinolina.

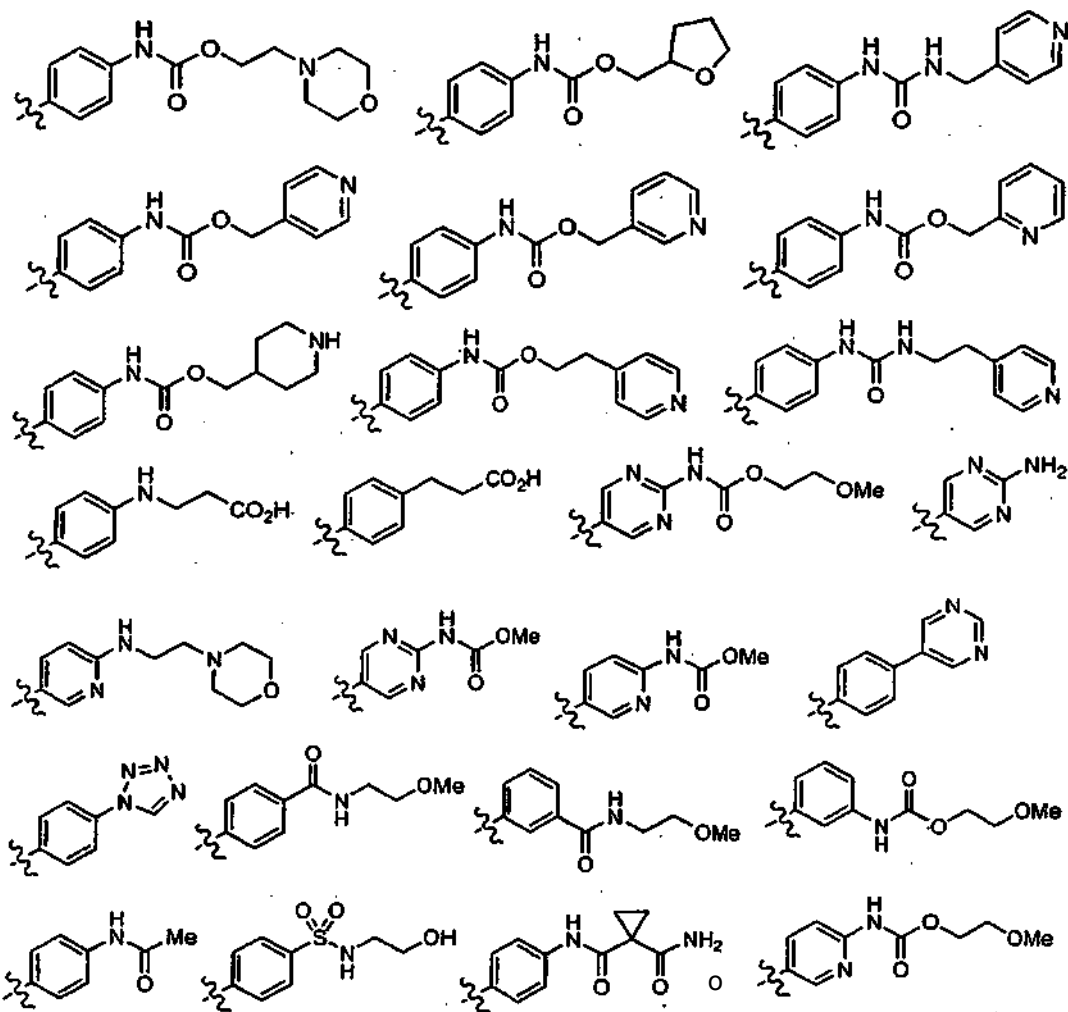
En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1*H*-indazol-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3*H*-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2*H*-ftalazin-1-ona, 2*H*-3,4-dihidroftalazin-1-ona, 1*H*-quinolin-4-ona, 1*H*-quinolin-2-ona, 2*H*-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona, 1,3-dihidroindol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 1,4-dihidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-ona, 1,3-dihidro-quinazolin-2,4-diona, 1,4-dihidro-quinoxalin-2,3-diona, 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona, 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3(4*H*)-ona, 4*H*-1,4-benzoxazin-3-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, 8,9-dihidro-5*H*-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona, bencimidazol-2-ona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 3*H*-quinazolin-4-ona, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-N,N-dimetilaminofenilo, 4-fenoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 4-(*t*-butoximetil)-fenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-carboximetilfenilo, 4-carboximetilfenilo, 4-metoxicarbonilmetilfenilo, 3-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarbonilmetilfenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, 3-aminocarbonilmetilfenilo, 4-aminocarbonilmetilfenilo, 4-aminocarbonilmetilfenilo, 4-metilaminocarbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenilo, 4-amidinofenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 4-metilcarbonilaminofenilo, 4-metoxicarbonilaminofenilo, 4-aminosulfonilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-amino-3-carboxifenilo, 4-amino-3-metoxicarbonilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-4-carbamoilfenilo, 3-carboxi-4-cianofenilo, 3-fenil-4-carbamoilfenilo, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ilo, 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, 1-bencil-pirazol-4-ilo, 5-fenil-oxazol-2-ilo, 5-carbamoil-tien-2-ilo, 5-carboxi-tien-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-6-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-amino-indazol-5-ilo, 3-hidroxi-indazol-5-ilo, 3-amino-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-indazol-6-ilo, 3-amino-4-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-5-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-7-fluoro-indazol-6-ilo, 4-imino-3,4-dihidro-2*H*-ftalazin-1-on-7-ilo, 3-(5-tetrazolil)-fenilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo,

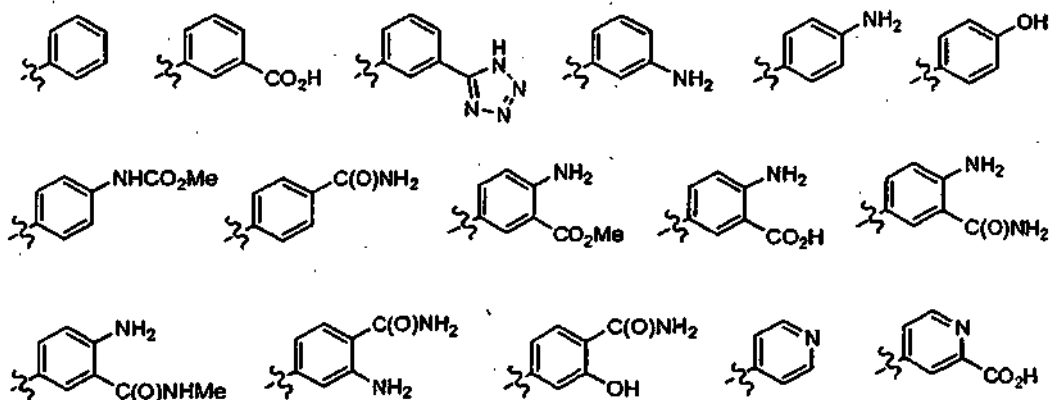
isoquinolin-5-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo,

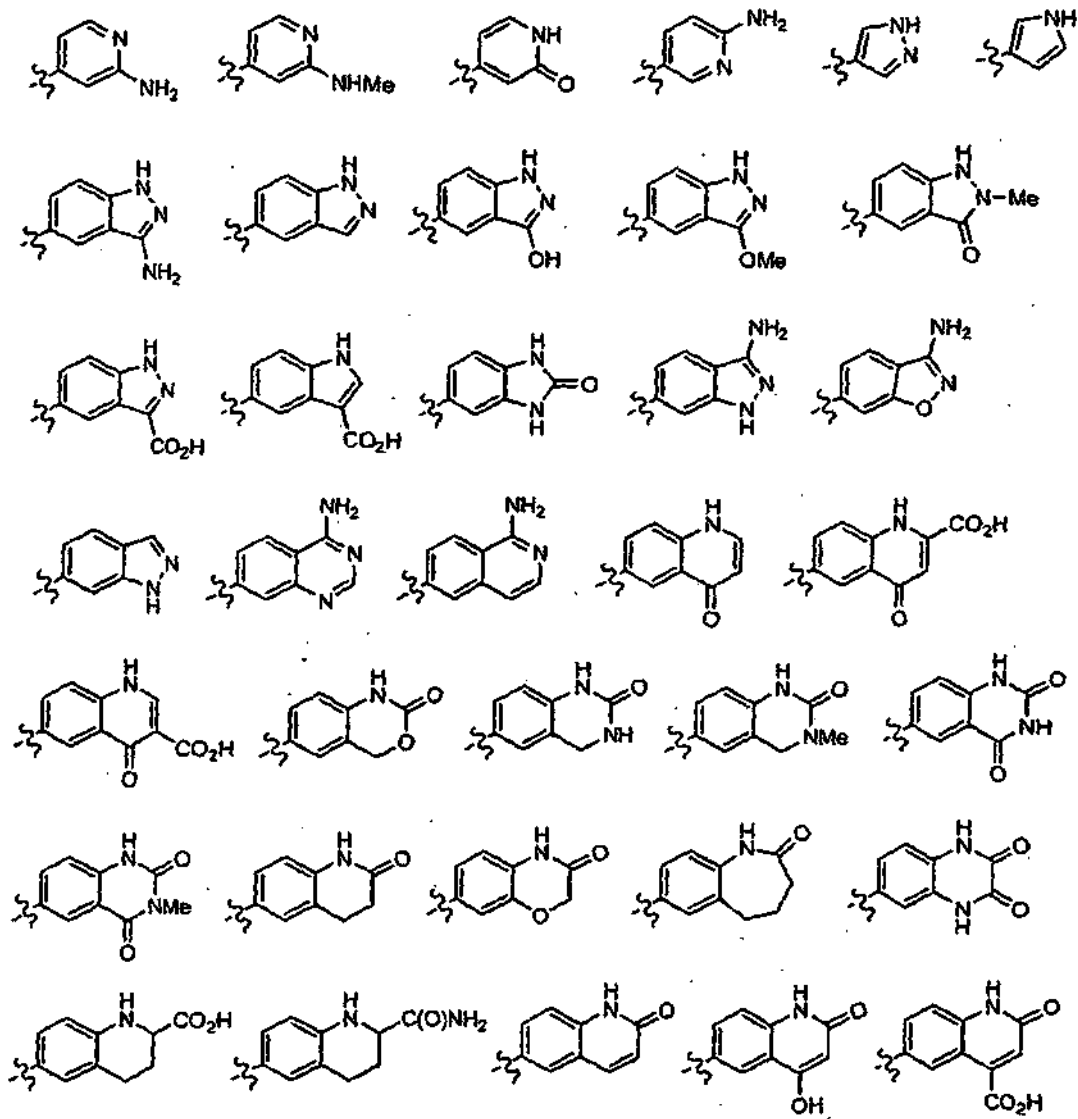


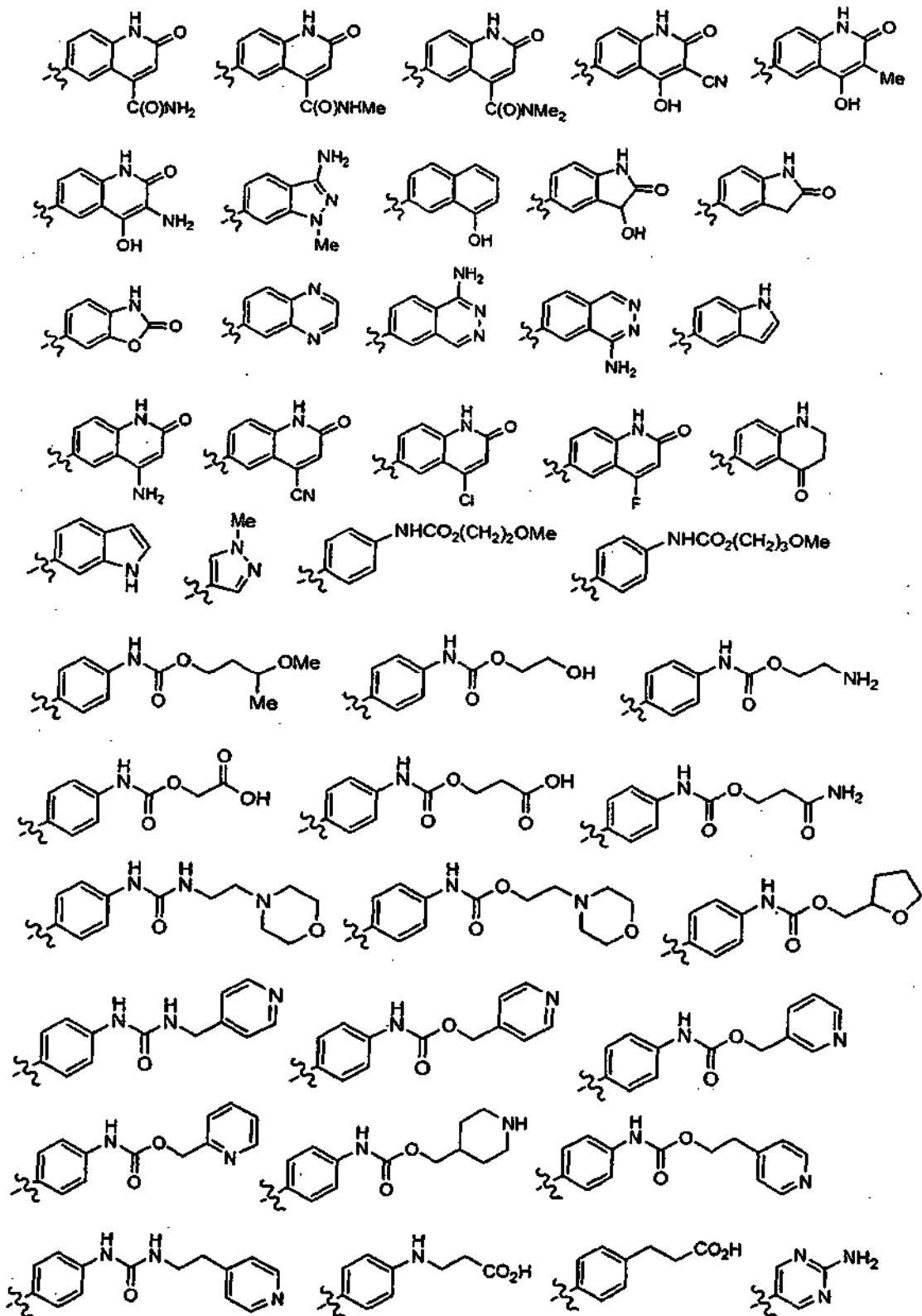


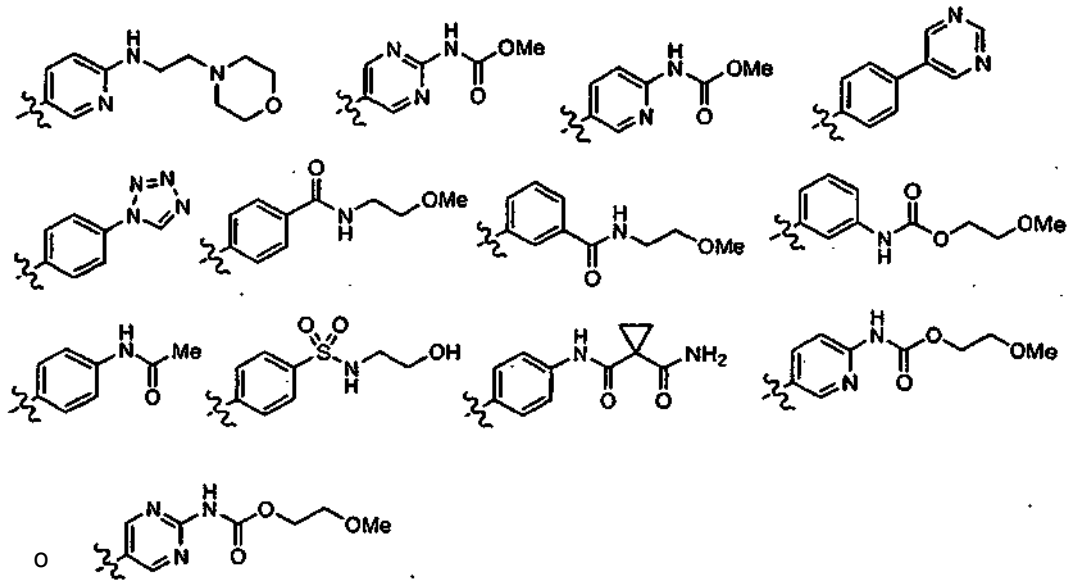


En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición,

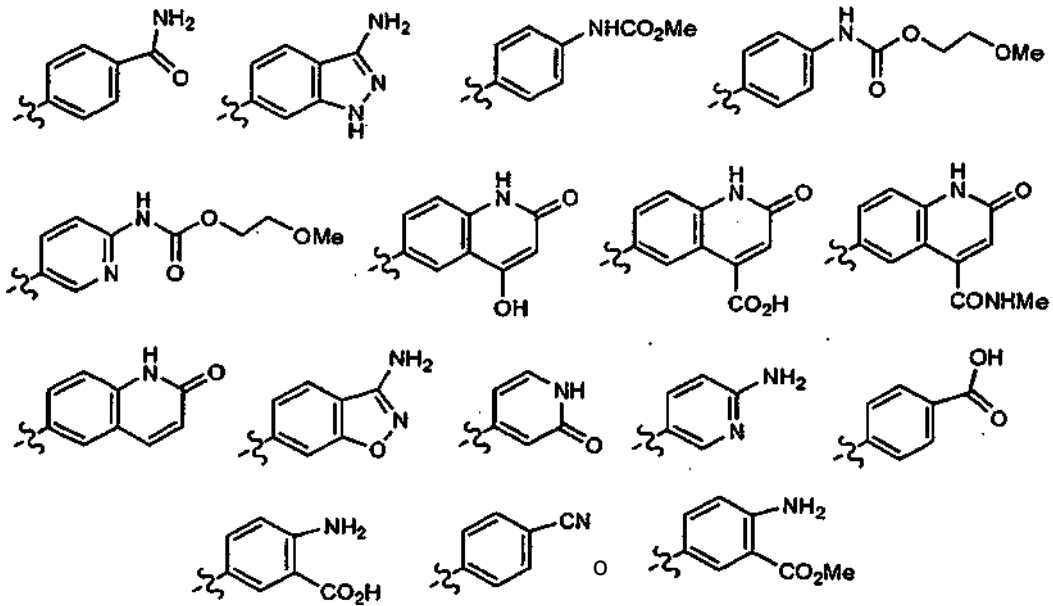




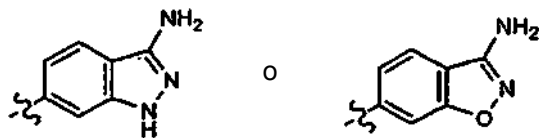




En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición,

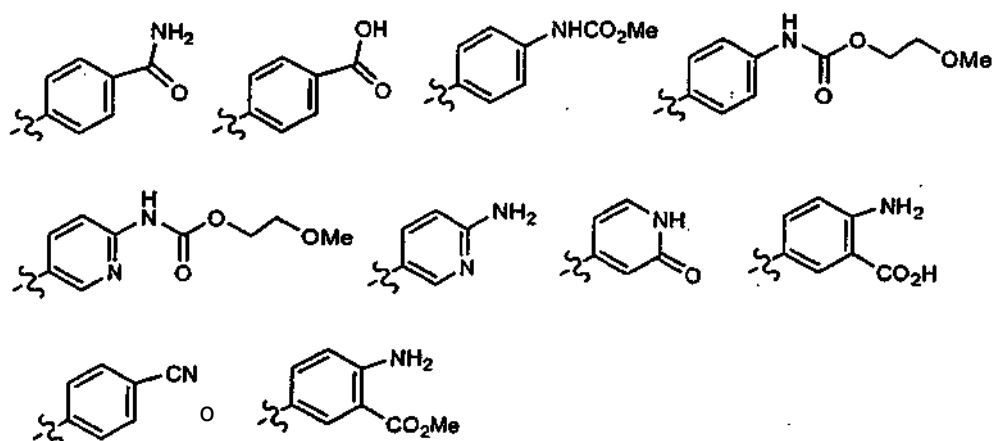


En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición,

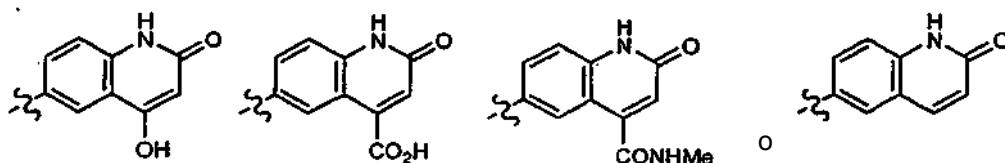


5

En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición,



En otra realización, R³ es, independientemente en cada aparición,



- 5 En otra realización, R⁴ es H, F, Cl, Br, OH, OMe, NH₂, Me, Et, CF₃, -CH₂OH, -C(O)₂H, CO₂Me, CO₂Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂ o -CH₂CO₂H.

En otra realización, R⁴ es H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, Me, Et, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et.

En otra realización, R⁴ es H, Me, F, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et.

En otra realización, R⁴ es H, Me o Cl.

- 10 En otra realización, R⁴ es H o Cl.

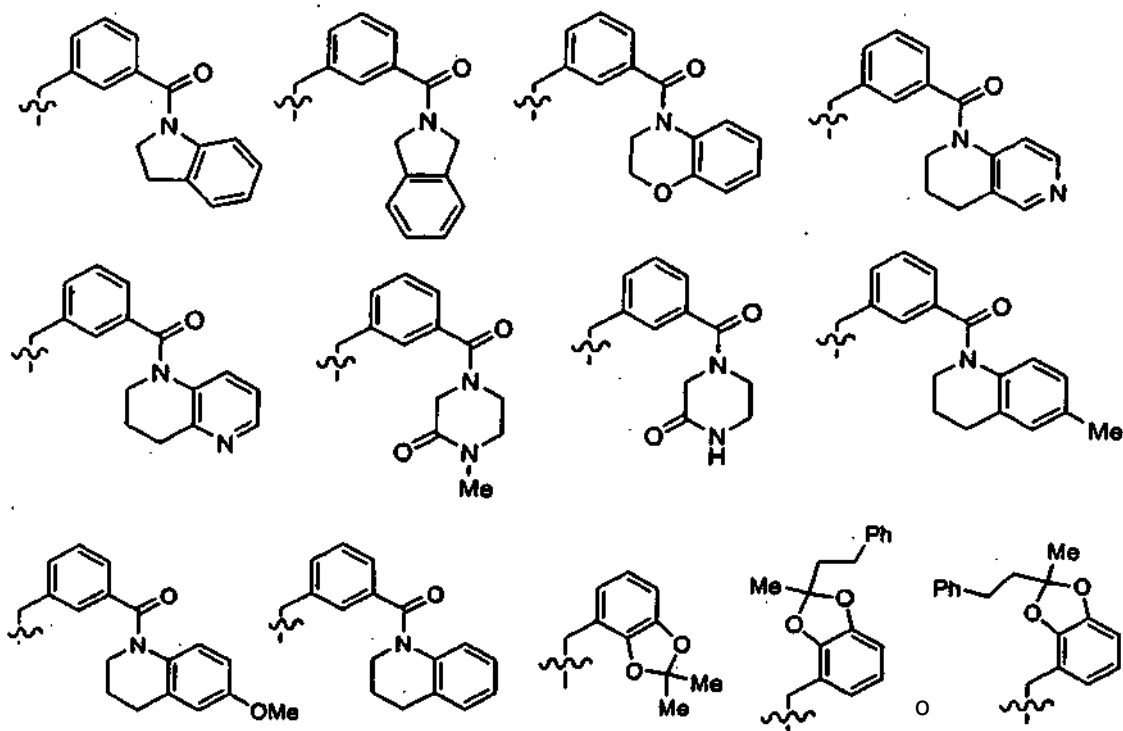
En otra realización, R⁴ es Cl.

- 15 En otra realización, R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b}.

- 20 En otra realización, R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R³, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenilo sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tíofenilo.

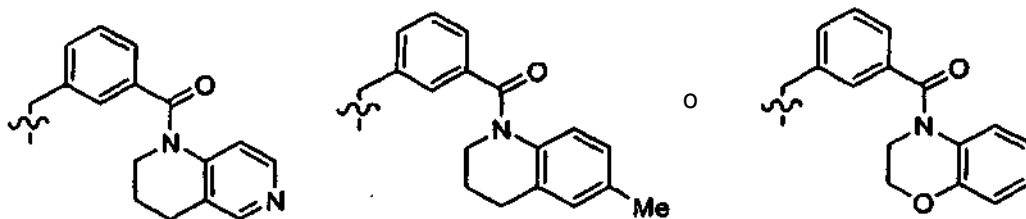
- 25 En otra realización, R¹¹ es metilo, ciclohexilmetilo, carboximetilo, bencilaminocarboniletilo, N-fenilaminocarboniletilo, N-bencil-N-metilaminocarboniletilo, N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletilo, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetilo, N-(tiazol-2-ilmetil)aminocarboniletilo, N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetilo, bencilo, fenetilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-bromobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 3-carboxibencilo, 3-carbamoilbencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N-etilcarbamoil)-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, 3-tetrazolil-bencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 3-difluorometoxibencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 2-fenoxibencilo, 3-fenoxibencilo, 2-benciloxibencilo, 3-benciloxibencilo, 4-benciloxibencilo, 4-fenilcarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilamino-bencilo, 2-fenilcarbonilamino-bencilo, 2-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-bencilcarbonilamino-bencilo,

3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletil)carbonilamino-bencilo, 2-feniilsulfonilamino-bencilo, 3-feniilsulfonilamino-
 bencilo, 3-[N-metil-N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-[bencenosulfonil-metil-amino]-bencilo, 3-isobutilaminocarbonil-bencilo,
 3-t-butilcarbonilamino-bencilo, 3-isopentilaminocarbonil-bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-
 5 metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-
 bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-
 feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-
 10 clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-iletal)]carbamoil-bencilo, 3-(3-
 fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-(etil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-
 carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil]-bencilo, 3-[metil-(4-metilfenil)-
 10 carbamoil]-bencilo, 3-(bencil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)metil-
 carbamoil]-bencilo, 3-[metil-fenil-carbamoil]-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-
 (4-fenil-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-
 bencilo, 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-bencilo, 3-[(N-
 15 (2-metoxietil), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-
 metoxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropirani)metilcarbonil]-
 bencilo, 3-[(2-hidroxi)etil]-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxi-piperidin-1-
 20 ilcarbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-
 (N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 2-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo, 4-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo,
 benciloximetilo, benciltiometilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-
 20 ilmetilo, 1-bencilimidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonil)-bencilo,
 (benciloxicarbonil)metilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (3-metilpirazol-5-
 il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-
 25 pirazolilmetilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-
 pirazolil)metilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo, [1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo,
 (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-
 25 metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-
 3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo,
 (2-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (4-metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo,
 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil-metilo, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, 2-hidroxi-indan-5-ilmetilo, 4-
 30 metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidin-1-
 ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, aziridin-1-ilcarbonilmetilo, [3-(4-metoxifenoxi)-azetidin-1-il]carbon-
 ilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-metoxietilaminocarbonilmetilo, 2-etoxietilaminocarbonilmetilo, bis(2-
 metoxietil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, (3-fenil-pirrolidin-1-il)carbonilmetilo, (3,3-
 35 dimetil-piperidin-1-il)carbonilmetilo, [2-(4-piridil)-pirrolidin-1-il]carbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-
 clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo,
 ciclopropilmetilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (trans-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-
 dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo,
 N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-
 40 aminocarbonilmetilo, (1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, N-(terc-butoxicarbonil)-
 1*H*-indol-3-ilmetilo, 1*H*-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ⁶-benzo[*c*]tiofen-5-ilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo,
 ciclopropilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo, 4-oxo-ciclohexilmetilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etilo, 2-aminoetilo, (1,3-
 dihidro-isoindol-2-il)carbonilmetilo, (4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)carbonilmetilo, (4-(2-N,N-dietilaminoetil)-perhidro-
 1,4-diazepin-1-il)carbonilmetilo, (6-oxo-7,10-diaza-triclo[7.2.1.0^{2,7}])dodeca-2,4-dien-10-ilcarbonil)metilo, (1,4-diaza-
 45 biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)metilo, (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)metilo, (1-metil-
 hexahidro-pirrol[1,2-*a*]pirazin-2-ilcarbonil)metilo,



En otra realización, R¹¹ es metilo, carboximetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 4-fluoro-bencilo, (benciloxi-carbonil)metilo, 3-carboxi-bencilo, 3-carbamoil-bencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, (3-metilpirazol-5-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (2-metoxipiridin-3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, N-((5-metilpirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, aziridin-1-ilcarbonilmetilo, 2-hidroxietilaminocarbonilmetilo, 2-metoxietilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopropilmetilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (trans-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, 1-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, N-(terc-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiefen-5-ilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo o 4-oxo-ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-(N-etilcarbamoil)-bencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 3-metoxibencilo, 3-difluorometoxi-bencilo, 3-trifluorometoxi-bencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilamino-bencilo, 3-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletil)carbonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-[N-metilo, N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-(bencenosulfonil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-il)etil]carbamoil-bencilo, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-(etil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-bencilo, 3-(bencil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[metil-fenetil-carbamoil]-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-il-sulfonil)-bencilo, 3-[(N-(2-metoxietilo), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-metoxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il-carbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropirranil)metilcarbonil]-bencilo, 3-[(2-hidroxi)etil]-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-bencilimidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-ilcarbonil)-bencilo, (benciloxicarbonil)metilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-

pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, 2-hidroxi-indan-5-ilmetilo, 2-etoxietilaminocarbonilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo,



En otra realización, R^{11} es $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$.

En otra realización, R^{11} es $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-2 R^{11b} .

En otra realización, R^{11} es alquilo C_{1-2} sustituido con 0-2 R^{11c} .

10 En otra realización, R^{11} es $-(\text{CH}_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -indanilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -indenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(\text{CH}_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenilo.

En otra realización, R^{11} es o $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenilo.

20 En otra realización, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptables o solvato de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un nuevo intermediario para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionado(s) de sustancias que abren los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del intercambiador de hidrógeno-sodio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensores, inhibidores de la ATPasa, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de sustitución hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes antiansiedad, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosis y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona de crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes hipocolesterolemiantes e hipolipemiantes y terapias del perfil lipídico, y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o atontamiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agente(s) terapéutico(s) adicional(es) 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 bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente hipocolesterolemiante/hipolipemiente o una combinación de los mismos.

- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agente(s) terapéutico(s) adicional(es) seleccionados de warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofibán, eptifibatida, abciximab, melagatrán, ximelagatrán, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa y estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.
- 5
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensor seleccionado de inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas de receptores beta-adrenérgicos, antagonistas de los receptores de ETA, antagonistas de receptores dobles ETA/AT-1 e inhibidores de la vasopeptidasa, un agente antiarrítmico seleccionado de inhibidores de iKur, un anticoagulante seleccionado de inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina III, activadores del cofactor II de la heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de la caliceína, antagonistas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del Xa o un agente antiplaquetario seleccionado de bloqueantes de GPIIb/IIIa, antagonistas de los receptores activados por proteasas (PAR-1), inhibidores de la fosfodiesterasa-III, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas del receptor P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa-1 y aspirina, o una combinación de los mismos.
- 10
- 15
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es(son) un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.
- 20
- En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de trastornos trombóticos o tromboembólicos.
- 25
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos.
- 30
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, 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 resultantes de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que estimula la trombosis.
- 35
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de trastornos inflamatorios.
- 40
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- 45
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento por trastorno tromboembólico.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para usar en el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento por trastorno inflamatorio.
- 50
- En otra realización, la presente invención proporciona un artículo nuevo de fabricación, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio.
- 55
- En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo nuevo de fabricación, que además comprende: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el

componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un artículo nuevo de fabricación, que comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo nuevo de fabricación, que además comprende: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio.

15 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención mencionados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales más preferidas de la presente invención. También debe entenderse que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, todos los elementos de una realización se pueden combinar con todos y cada uno de los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir una realización adicional.

Definiciones

25 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención están incluidos en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden también estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se han descrito isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como mezcla de isómeros o como formas isoméricas distintas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas racémicas y ópticamente activas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente

30 activos. Se pretenden todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica. Cuando no se menciona específicamente la configuración (*cis*, *trans* o R o S) de un compuesto (o de un carbono asimétrico), se pretende uno cualquiera de los isómeros o una mezcla de más de un isómero. Los procedimientos para la preparación pueden usar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Todos los procedimientos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermediarios

35 fabricados en los mismos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, se pueden separar por procedimientos convencionales, por ejemplo cristalización cromatográfica o fraccional. Los compuestos de la presente invención y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos

40 entre los átomos de las moléculas se reorganizan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención. Los compuestos de la invención pueden estar en forma libre o hidrato.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es inferior a aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 u 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 800

45 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 750 gramos por mol. Incluso más preferentemente, el peso molecular es inferior a aproximadamente 700 gramos por mol.

Como se usa en el presente documento, con el término "alquilo" o "alquileo" se pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, con "alquilo (o alquileo) C₁₋₁₀" se pretende incluir grupos alquilo de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁C₆" indica un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar insustituídos o sustituidos de modo que uno o más de sus hidrógenos está sustituido con otro grupo químico. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo (Me), etilo (Et), propilo (*p.ej.*, n-propilo e isopropilo), butilo (*p.ej.*, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), pentilo (*p.ej.*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

Con "alqueno" o "alqueno" se pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, con "alqueno (o alqueno) C₂C₆" se pretende incluir grupos alqueno de C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alqueno incluyen, entre otros, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-

pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

Con "alquinilo" o "alquinileno" se pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, con "alquinilo (o alquinileno) C₂-C₆" se pretende incluir grupos alquinilo de C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆, tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Con "alcoxi (o alquiloxi) C₁₋₆" se pretende incluir grupos alcoxi de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Entre los grupos alcoxi adecuados se incluyen metoxi, etoxi, propoxi (p. ej., n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi y similares. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de sulfuro; por ejemplo metil-S, etil-S y similares.

El término "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Con "haloalquilo" se pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que se pretende que incluya grupos de hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, con "haloalcoxi C₁₋₆" se pretende incluir grupos haloalcoxi de C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares. De forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo tal como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de sulfuro; por ejemplo trifluoro-metil-S, pentafluoroetil-S y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluidos sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Con "cicloalquilo C₃₋₇" se pretende incluir grupos cicloalquilo de C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Grupos cicloalquilo de ejemplo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

Como se usa en el presente documento, con "carbociclo" o "residuo carbocíclico" se quiere decir cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Ejemplos de dichos carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (p. ej., [2.2.2]bicyclooctano). Carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes 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 se convierte en un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo se une con puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluidos, por ejemplo, fenilo, naftilo, fenantranilo y similares. Los restos arilo son bien conocidos y se describen en, por ejemplo, Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13 ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997). A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede estar insustituido o sustituido con de 0 a 3 grupos seleccionados de H, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" se quiere decir un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S; e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos con anterioridad está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O and S(O)_p). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o insustituido (es decir, N o NR, en los que R es H u otro sustituyente, si se ha definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que tenga como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos sobre el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo supera 1, estos heteroátomos no estén adyacentes entre sí. Se prefiere que, cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, iso-indolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoti-azino, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quino-lizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 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, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Heterociclos de 5-10 miembros preferidos 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, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Heterociclos preferidos 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 anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se quiere decir hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o insustituidos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o insustituido (es decir, N o NR, en los que R es H u otro sustituyente, si se ha definido). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p). Cabe destacar que el número total de átomos S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos 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 se convierte en un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo se une con puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "cotraion" se usa para representar una especie pequeña con carga negativa, tal como cloro, bromo, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" quiere decir que uno o más átomos de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto a hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución de lugar a un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), se sustituyen 2 hidrógenos del átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes sobre restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (p. ej., carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se quiere decir que el grupo carbonilo o el doble enlace son parte (es decir, están dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (p. ej., C=C, C=N, o N=N).

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (p. ej., aminas) sobre los compuestos de la presente invención, éstos se pueden convertir en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (p. ej., mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno), para dar otros compuestos de la presente invención. Por tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren el nitrógeno mostrado y su derivado N-óxido ((N→O). En los casos en los que hay átomos de carbono cuaternario sobre compuestos de la presente invención, éstos se pueden sustituir por átomos de silicio, siempre que no formen un enlace Si-N o Si-O.

Cuando una variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez es independiente de su definición cada vez alterna. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está

sustituido con 0-3 R^{3a}, dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^{3a} y R^{3a} cada vez se selecciona de forma independiente a partir de la definición de R^{3a}. También se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra que un enlace con un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos.

15 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales ácidas minerales u orgánicas de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternarias del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pág. 1418, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia, se presentan listas de sales adecuadas.

30 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (*es decir*, el compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. En la técnica se conocen bien varias formas de profármacos. Ejemplos de dichos derivados profármacos se pueden ver en:

- 35 a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 42, en pág. 309-396, editado por K. Widder, y col. (Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs," de H. Bundgaard, en pág. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, p. 1-38 (1992);
- 40 d) H. Bundgaard, y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); y
- e) N. Kakeya, y col., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984).

45 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos mediante hidrólisis en el organismo, para dar compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran, preferentemente, por vía oral, ya que, en muchos casos, la hidrólisis se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster *per se* está activo o en los casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo acetoximetilo, pivaloioximetilo o propionioximetilo, alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por ejemplo metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos en, por ejemplo, las técnicas de penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la materia.

50 En la técnica se conoce bien la preparación de profármacos y se describe en, por ejemplo, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

55 También se proporcionan en el presente documento compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, es

decir en los que uno o más de los átomos descritos están sustituidos por un isótopo de dicho átomo (p. ej., C sustituido por ^{13}C o por ^{14}C ; y los isótopos de hidrógeno incluye tritio y deuterio). Dichos compuestos tienen una variedad de posibles usos, por ejemplo como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un posible fármaco para unirse a proteínas o receptores diana, o para compuestos de imagen de la presente invención unidos a receptores biológicos in vivo o in vitro.

Los compuestos de presente invención se aíslan preferentemente, después de su preparación, y se purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 98%, preferentemente del 99%, del compuesto de la presente invención ("sustancialmente puro"), que después se usa o formula como se ha descrito en el presente documento. Dichos compuestos "sustancialmente puros" también se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

Con "compuesto estable" y "estructura estable" se quiere indicar un compuesto que es lo suficientemente sólido como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" quiere decir una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, sea orgánico o inorgánico. La asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislar, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la matriz cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos de la fase de solución como aislables. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos y similares. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamífero.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) prevenir que se produzca el estado de enfermedad en un mamífero, en particular cuando dicho mamífero está predispuesto a sufrir el estado de enfermedad pero todavía no se le ha diagnosticado; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir producir la regresión del estado de enfermedad.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra solo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína en plasma o para tratar los trastornos indicados en el presente documento. Cuando se aplican a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los ingredientes activos que dan como resultado el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, en serie o simultáneamente. La combinación de compuestos es, preferentemente, una combinación sinérgica. La sinergia, como se ha descrito en, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la prevención de trombosis) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un solo agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra con mayor claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor citotoxicidad, mayor efecto antitrombótico y/o antiinflamatorio, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La expresión "composición farmacéutica" quiere decir una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en partículas a mamíferos, incluidos, entre otros, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes de regulación del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispersión, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Éstos incluyen, sin limitaciones: El tipo y la naturaleza del agente activo que se está formulando; el sujeto al que se va a administrar la composición que contiene el agente; la vía prevista de administración de la composición y la indicación terapéutica prevista. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo, tales como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por varias razones, por ejemplo estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la técnica. Descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección se encuentran en varias fuentes disponibles fácilmente, tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 ed., 1990, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Las abreviaturas, tal como se usa en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados centígrados, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora

5 u horas, "ta" para temperatura ambiente, "Tr" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "MPa" para megapascales, "conc." para concentrado, "sat" o "satd." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Esp. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "EM-CL" para espectrometría de masas con cromatográfica de líquidos, "HPLC" para cromatográfica de líquidos de presión alta, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" para cromatográfica de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "tlc" para cromatografía en capa fina. "a", "(3", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

10

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc-butilo</i>
Ph	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
BEMP	2- <i>t</i> -butiimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina
Reactivo de BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio
BBr ₃	tribromuro de boro
BINAP	rac -2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
2MeS-ADP	2-metiloadenosina difosfato
ADNc	ADN complementario
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
ACN	acetonitrilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBAD	di- <i>terc</i> -butilazodicarboxilato
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetanona
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DEAD	dietilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDC (o EDC.HCl) o EDCI(o EDCI.HCl) o EDAC	clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
FBS	suero bovino fetal
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-N,N,N',N'- tetrametiluronio
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido (4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol monohidrato
Base de Hunig	N, N-diisopropiletilamina
LAH	hidruro de litio-aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
D-PBS	solución salina tamponada con fosfato de dulbecco
Pd/C	paladio sobre carbono
PCy ₃	triciclohexilfosfina
PPA	ácido polifosfórico
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
PS	poliestireno
PXPd2	bis[cloruro de di- <i>tert</i> -butil fosfinoso-kP]di-m-clorodicloro dipaladio
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1- iloxi)tripirrolidinofosfonio
SCX	intercambio de cationes fuertes
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSBr	bromuro de trimetilsililo
TRIS	tris (hidroximetil)aminometano
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
MgSO ₄	sulfato magnésico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro amónico
NH ₄ OH	hidróxido amónico

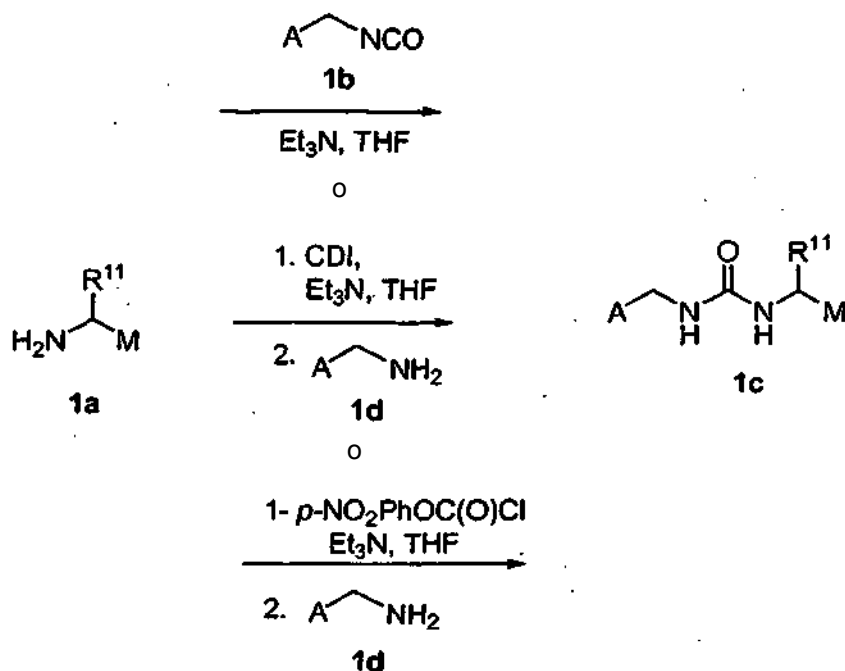
OTs	tosilato, para-toluenosulfonato
PBr ₃	tribromuro fosforoso
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano
Pd(Ph ₃ P) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio, (0)
(Ph ₃ P) ₂ PdCl ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno trifluorometanosulfonato de (ciclooctadieno)rodio (I)

Síntesis

- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una serie de modos conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o mediante variaciones de las mismas tal como las aprecian los expertos en la técnica. Procedimientos preferidos incluyen, entre otros, los que se describen más adelante. Las reacciones se realizan en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones propuestas. En ocasiones esto requerirá juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento concreto por encima de otro con el fin de obtener un compuesto de la invención deseado. Asimismo, en la descripción de los procedimientos sintéticos que se describen a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección de disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, se escogen de modo que sean condiciones estándar para esa reacción, que un experto en la técnica debería reconocer fácilmente. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica debe entender que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones de los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de la reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y se deben usar procedimientos alternativos.
- 20 También se reconocerá que otra consideración fundamental en la planificación de cualquier vía sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para proteger los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Una justificación con autoridad que describe las muchas alternativas para el facultativo formado es Green y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley-Interscience, 3ª Edición, 1999).
- 25 Todas las referencias citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en el presente documento en su totalidad por referencia.

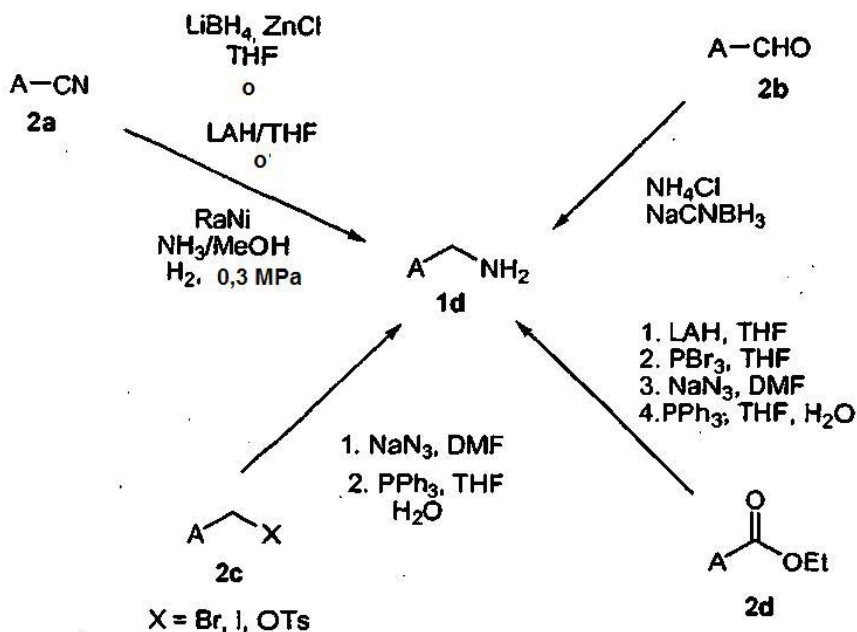
- Los compuestos de la presente invención en los que L es -CH₂NHC(O)NH- se pueden preparar tal como se indica en el Esquema 1. La condensación de un intermedio amina funcionalizada adecuadamente **1a** con un bencilisocianato **1b** adecuadamente sustituido en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o cloruro de metileno, en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina o carbonato de potasio, proporciona ureas de fórmula **1c**. Como alternativa, las ureas de fórmula **1c** de la presente invención se pueden preparar mediante condensación de una amina intermedio **1a** con carbonildiimidazol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, seguido de tratamiento in situ con una bencilamina **1d** sustituida adecuadamente. Los compuestos unidos a urea de la presente invención de fórmula **1c** también se pueden preparar mediante condensación de una amina intermedio **1a** con p-nitrofenilcloroformiato en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, seguido de tratamiento del p-nitrofenilcarbamato resultante con una amina **1d** sustituida adecuadamente.

Esquema 1



- 5 Los isocianatos de fórmula **1b** usados en el Esquema 1 anterior están disponibles comercialmente o se pueden preparar con facilidad a partir de las correspondientes aminas **1d** mediante tratamiento con fosgeno o mediante otros diversos procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, H. Eckert & B. Forster, Angew. Chem. Int. Ed. 1987, 26, 894; H. Knolker & T. Braxmeier, Synlett, 1997, 925; S. Porwanski y col. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 5027). Las aminas de fórmula **1d** también están disponibles comercialmente o pueden prepararlas los expertos en la técnica a partir de una variedad de materiales de partida a los que se puede acceder con facilidad, tales como nitrilos, aldehídos, alcoholes, haluros, ácidos y ésteres, mediante procedimientos, incluidos, entre otros, los indicados en el Esquema 2.
- 10

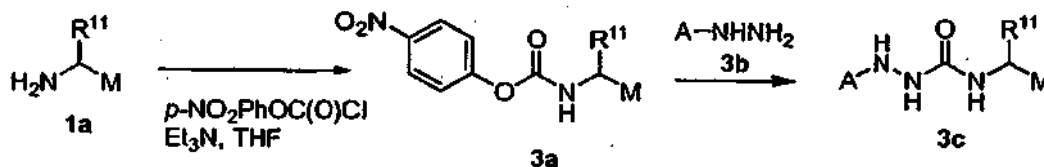
Esquema 2



Los compuestos de la presente invención en los que L es -NHNHC(O)NH- de fórmula **3c** se pueden sintetizar de forma similar a lo indicado en el Esquema 3 mediante tratamiento de un intermedio amina **1a** funcionalizada adecuadamente

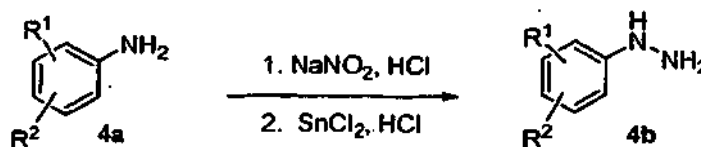
con *p*-nitrocloroformiato tal como se ha descrito con anterioridad, seguido de tratamiento del *p*-nitrofenilcarbamato **3a** resultante con una hidrazina sustituida adecuadamente de fórmula **3b**.

Esquema 3



Los reactivos de hidrazina de fórmula **3b** usados para preparar compuestos de la presente invención en el Esquema 3 están disponibles comercialmente o pueden ser preparados por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica por otros procedimientos. Por ejemplo, cuando A es un grupo arilo o heteroarilo, el reactivo de hidrazina requerido está fácilmente disponible mediante diazotización de un arilo o heteroarilamina **4a** de partida, seguido de la reducción de la sal de diazonio resultante con cloruro de estaño en la correspondiente antihidrazina **4b** como se ilustra en el Esquema 4.

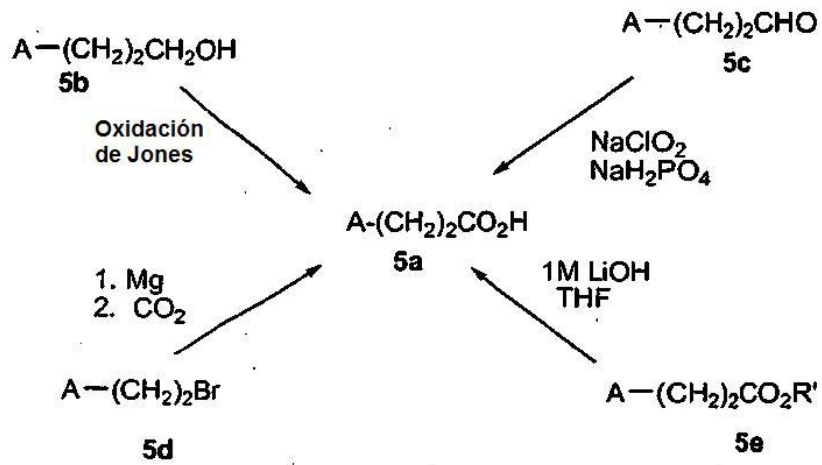
Esquema 4



20

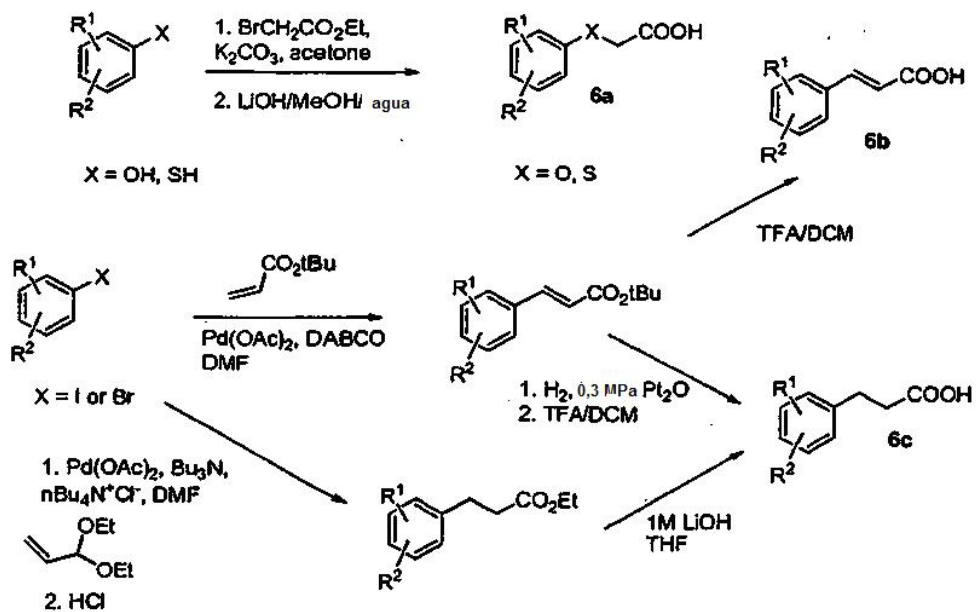
Los compuestos de la presente invención en los que L es -(CH₂)₂CONH-, -CH=CHCONH-, -C≡CCONH-, -OCH₂CONH-, o -SCH₂CONH-, se pueden obtener mediante la condensación de la amina intermedio **1a** mostrada en el Esquema 1, con los cloruros de ácido carboxílico adecuadamente sustituidos, anhídridos de ácido carboxílico mixtos o ácidos carboxílicos usando condiciones estándar de formación de enlaces amida conocidas para el experto en la técnica. Las combinaciones de reactivos que se pueden emplear para el acoplamiento de las aminas de fórmula **1a** con ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos incluyen, entre otros: Reactivo BOP y trietilamina, EDCI, HOBt, y N-metilmorfolina, o HATU y base de Hunig (DIPEA). Disolventes adecuados para esta transformación incluyen, entre otros, tetrahidrofurano y dimetilformamida. El acoplamiento de aminas de fórmula **1a** con cloruros de ácido carboxílico adecuadamente sustituidos o anhídridos mixtos se puede llevar a cabo en disolventes tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) o carbonato potásico. Ácidos carboxílicos (A-(CH₂)₂CO₂H) **5a** adecuadamente sustituidos están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de los correspondientes bromuros, alcoholes, aldehídos o ésteres, como se muestra en el Esquema 5, usando los procedimientos conocidos para el experto en la técnica.

Esquema 5

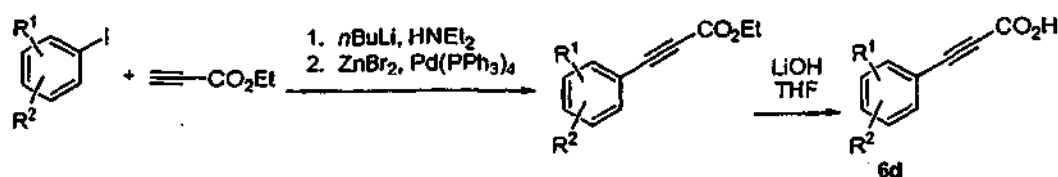


Los intermedios ácidos carboxílicos de fórmulas 6a, 6b, 6c y 6d útiles para la preparación de los compuestos amida de la presente invención se pueden preparar tal como se indica en los Esquemas 6 y 6A.

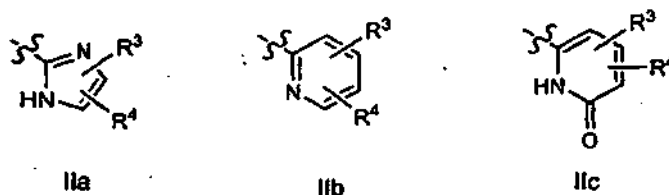
Esquema 6



Esquema 6A



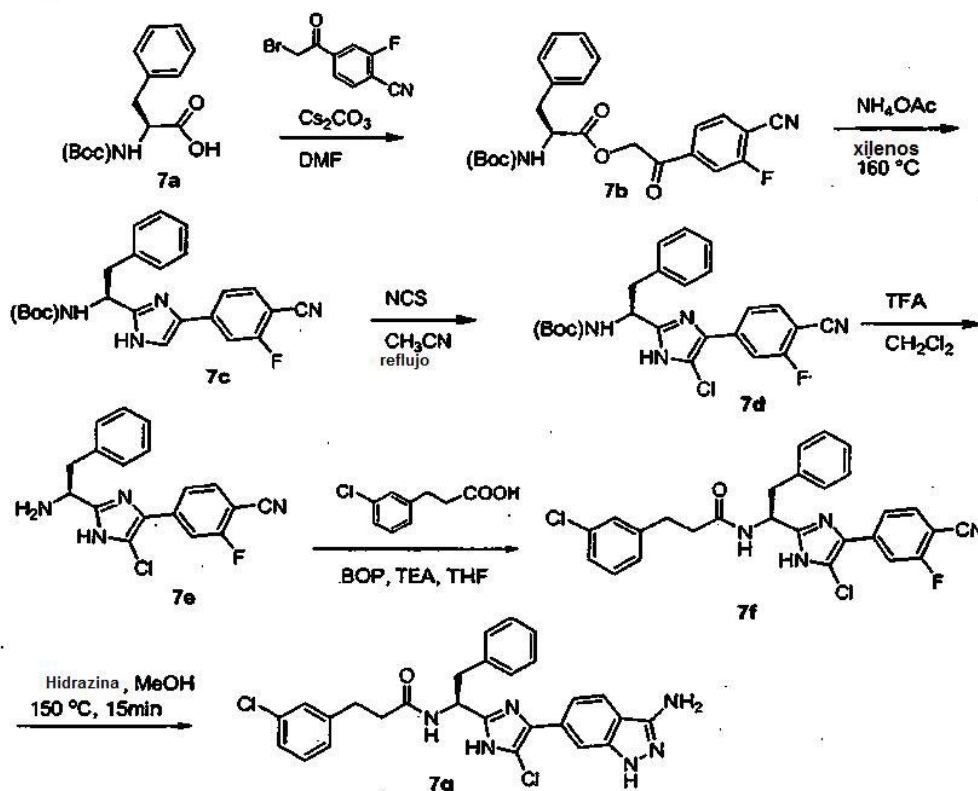
La síntesis de aminas de fórmula 1a útiles para la síntesis de compuestos de la presente invención como se indica en los esquemas anteriores, en los que M es un imidazol sustituido de fórmula IIa, se describe en la solicitud de patente de EE.UU. 2005/282805 publicado el 22/14/05, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. Aminas adicionales de fórmula 1a en las que M es una piridina o piridona sustituida de fórmula IIb o IIc se preparan como se ha descrito en la solicitud de patente PCT WO2005/123680, publicada el 29/12/05, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia. Otros regioisómeros de piridina de IIb, junto con los análogos de pirimidina, se pueden preparar de acuerdo con la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/750416, presentada el 14 de diciembre de 2005, que se incorpora en su totalidad en el presente documento por referencia.



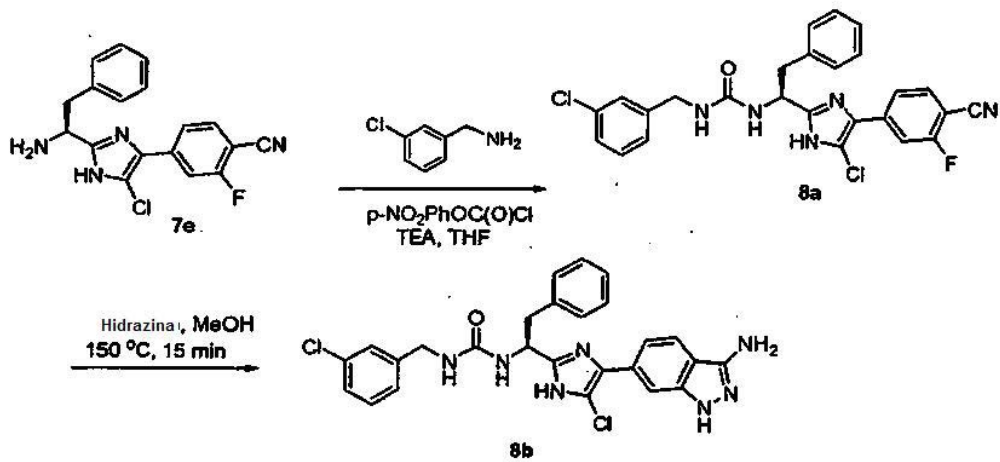
La síntesis de algunos ejemplos representativos de compuestos de la presente invención se representan en los Esquemas 7-10A La sustitución de otros aminoácidos protegidos en N en lugar de Boc-Phe o Boc-Asp(OBn)-OH en los esquemas 7 y 8-10a siguientes proporcionará compuestos adicionales de la presente invención.

15

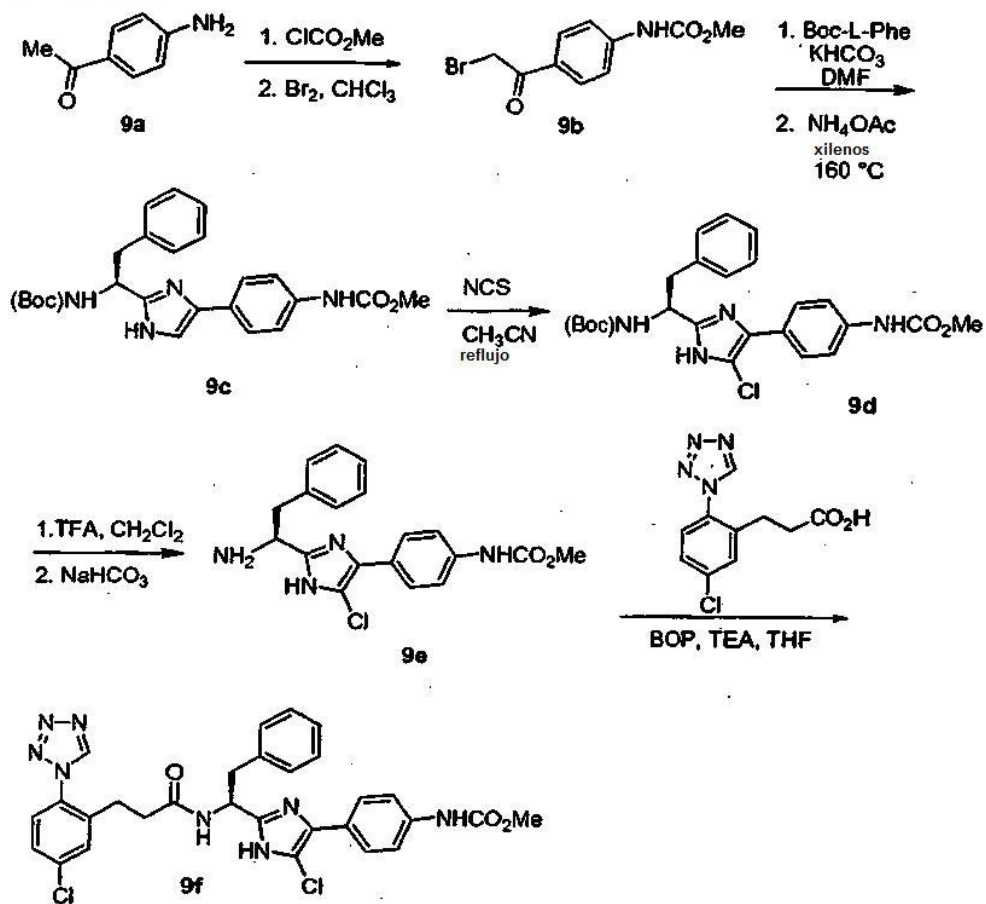
Esquema 7



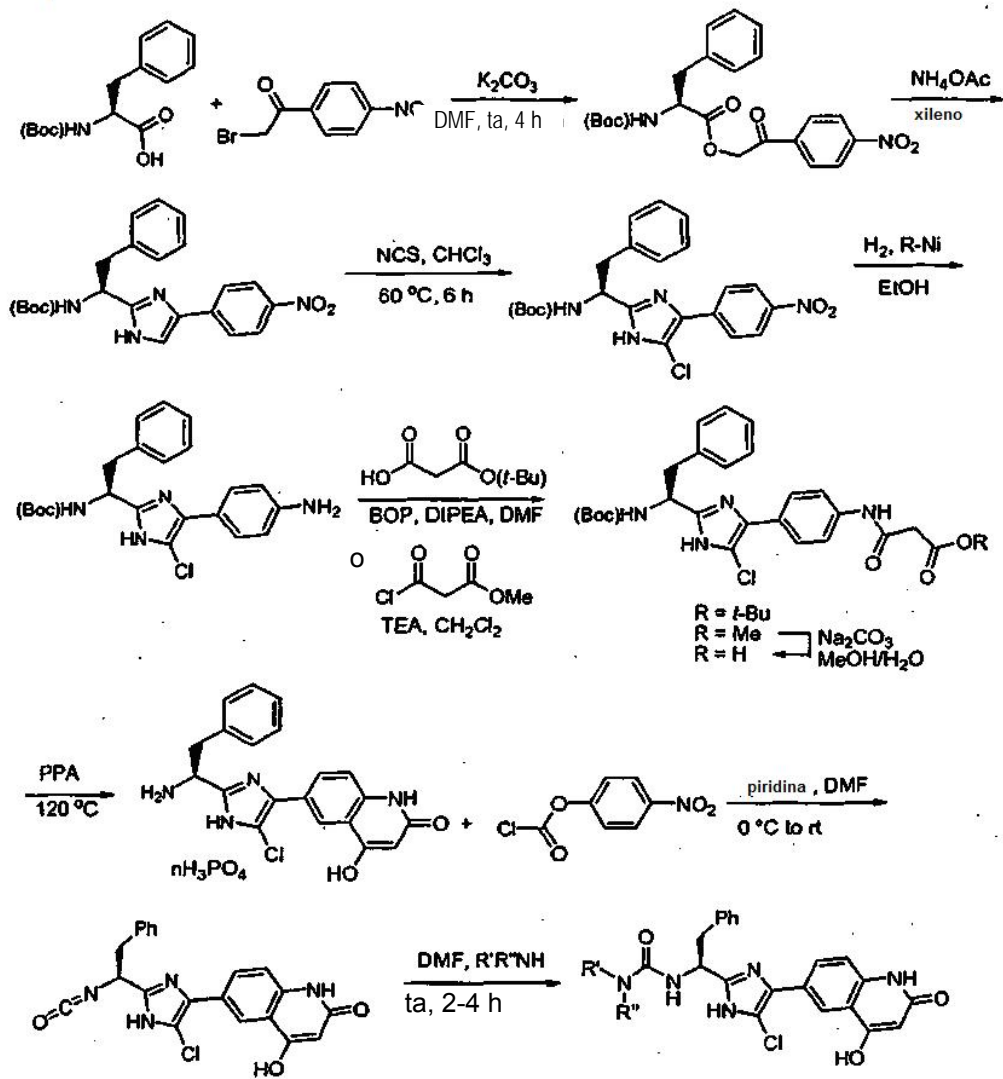
Esquema 8



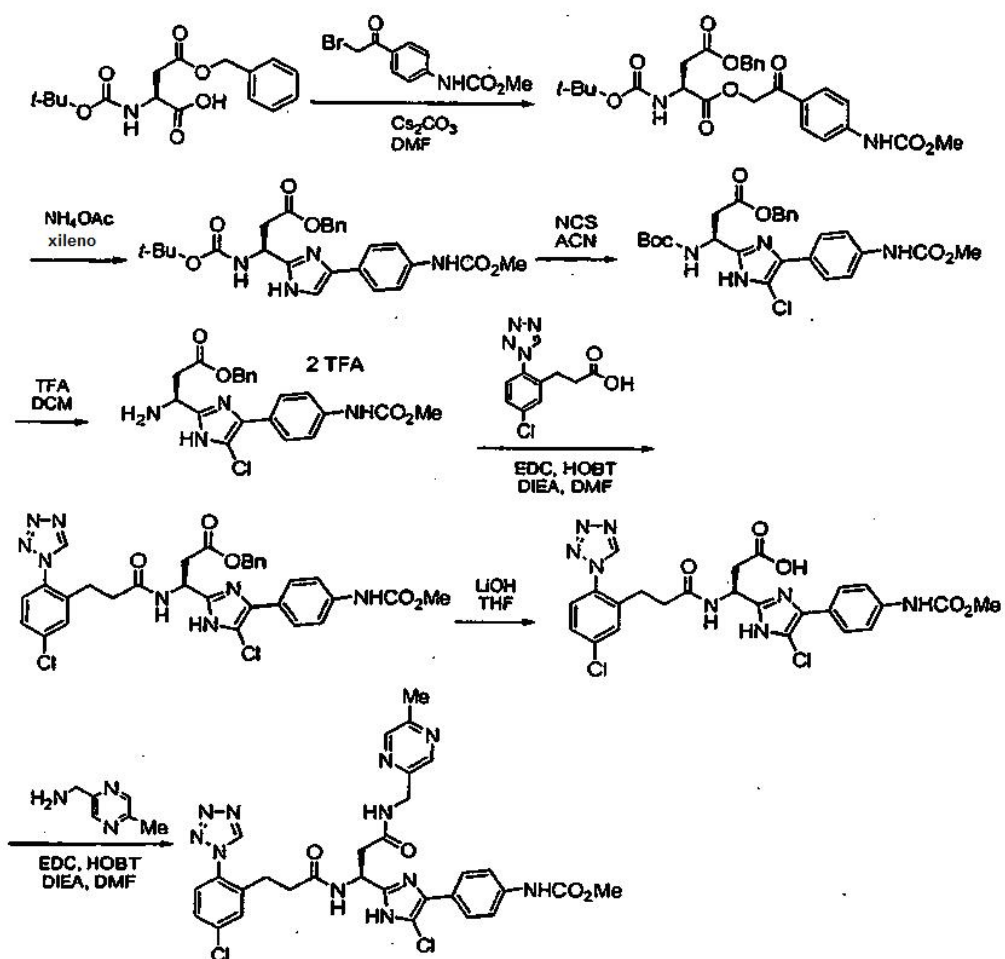
Esquema 9



Esquema 10

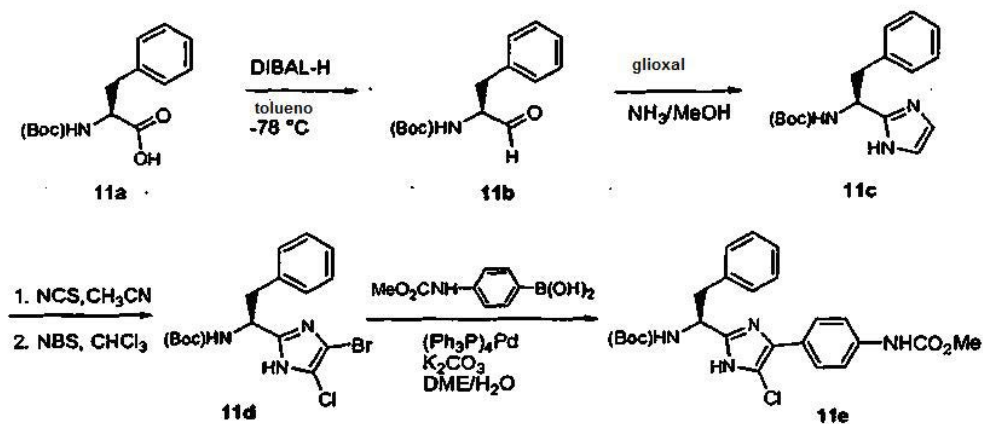


Esquema 10A



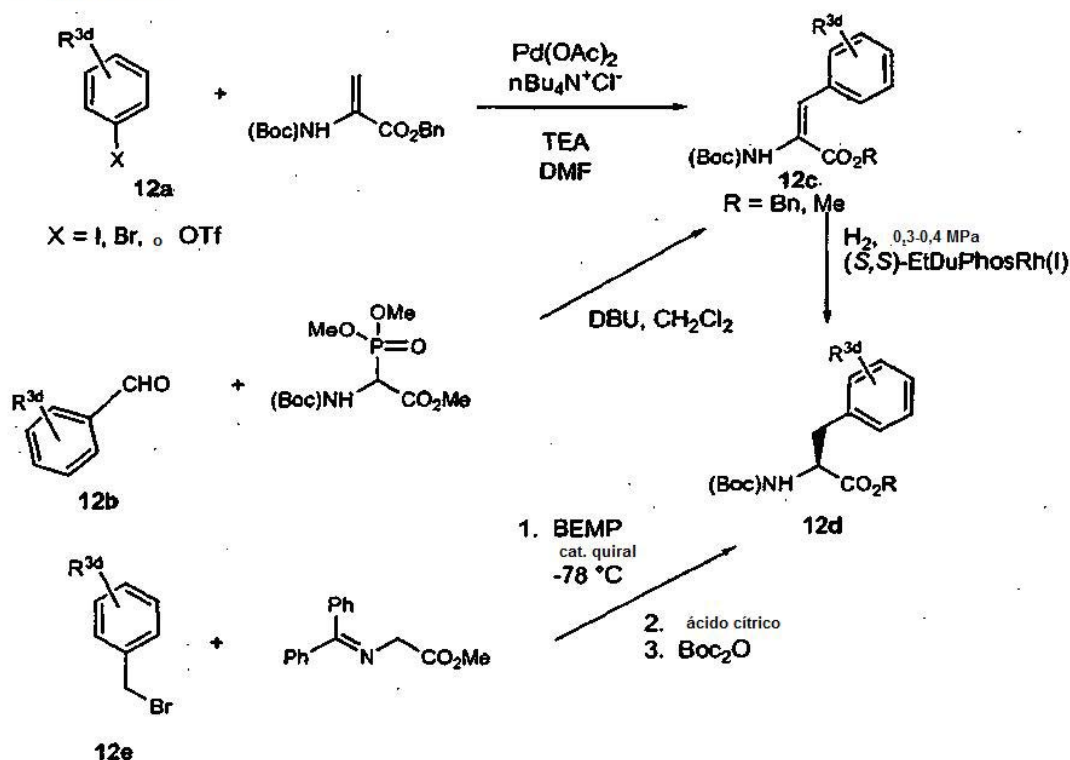
5 Como alternativa, los compuestos de imidazol de la presente invención se pueden preparar mediante la introducción de grupos R^3 mediante acoplamiento mediado por paladio a un intermedio 4-bromo-5-cloroimidazol preparado como se muestra en el Esquema 11. En esta etapa mediada por paladio se pueden emplear como alternativas parejas de acoplamiento de ácido borónico o éster borónico comercialmente disponibles o fácilmente sintetizados mediante procedimientos conocidos para el experto en la técnica, con el fin de dar compuestos adicionales de la presente invención.

Esquema 11



Los aminoácidos quirales útiles para la síntesis de compuestos de imidazol de la presente invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante cualquiera de una serie de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 12, los derivados de didihidroaminoácido de fórmula **12c** se pueden reducir para proporcionar (S)-aminoácidos protegidos de fórmula **12d** mediante hidrogenación en presencia de un catalizador quiral, tal como (S,S)-EtDuPhosRh(I) usando un procedimiento modificado de Burk (J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 8518). Los derivados de didihidroaminoácido de fórmula **12c** se pueden preparar mediante varios procedimientos, tales como, por ejemplo, un acoplamiento de Heck entre un yoduro, bromuro o tosilato de arilo **12a** y éster bencílico de Boc didehidroalanina, usando un procedimiento modificado de Carlström, y col. (Synthesis, 1989, 414). Como alternativa, los didehidroaminoácidos de fórmula **12c** se pueden preparar mediante condensación de tipo Horner-Emmons de un aldehído de fórmula **12b** con Boc-metil-2-(dimetilfosfona)glicinato, usando modificaciones de los procedimientos indicados en la literatura (Wang y col. Tetrahedron, 2002, 58, 3101). Los aminoácidos protegidos de fórmula **12d** también se pueden preparar mediante alquilación de 2-(difenilmetileno)acetato de metilo con un bromuro de bencilo adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de cinconidinio quiral en un disolvente adecuado, tal como cloruro de metileno, usando un procedimiento similar al descrito por O'Donnell y col. (Tetrahedron, 1999, 55, 6347), seguido de elaboración con ácidos suaves y re-protección de la funcionalidad amino con un grupo Boc de acuerdo con procedimientos conocidos para el experto en la técnica. La sustitución de bromuros o yoduros de heteroarilo para **12a**. Aldehídos de heteroarilo o alquilo para **12b** y heteroarilalquilo o alquilbromuros de **12c** en el Esquema 12 conducirían a aminoácidos quirales adicionales útiles para la síntesis de compuestos de imidazol de la presente invención. Por ejemplo, se pueden usar carbaldehídos de pirazol sustituidos en lugar de benzaldehídos **12b** para dar los compuestos de la presente invención, en los que R11 es un grupo pirazolilmetilo opcionalmente sustituido.

Esquema 12

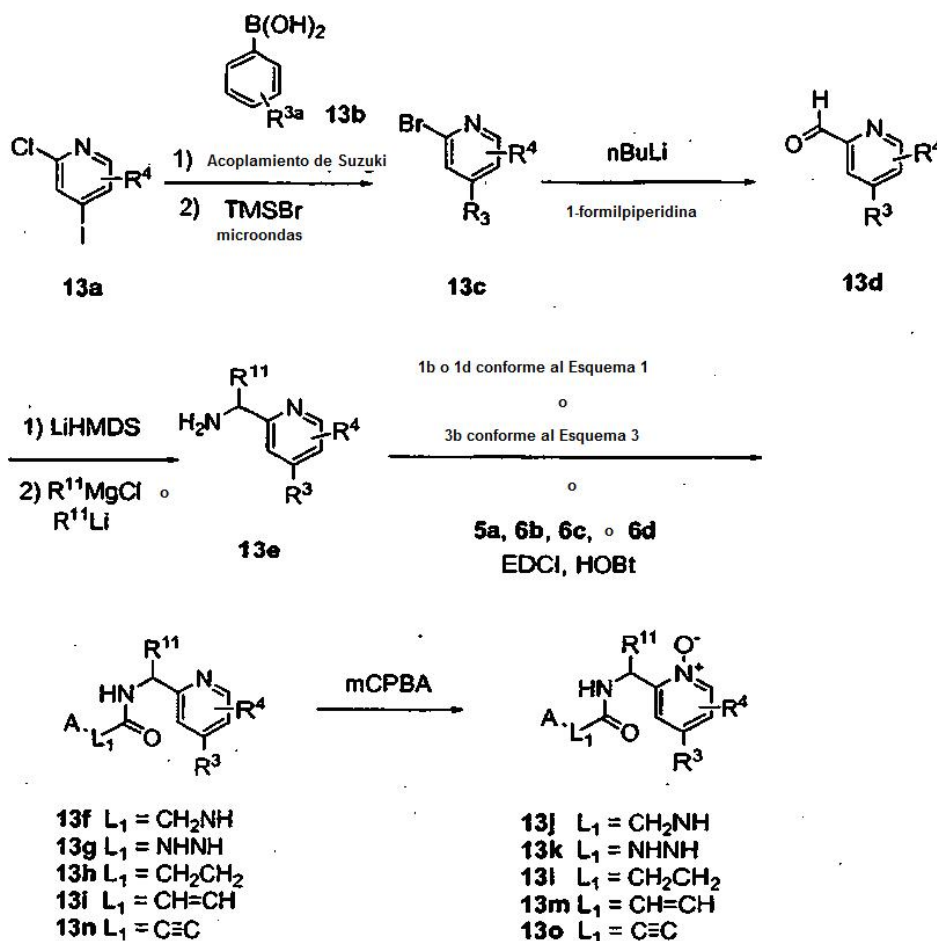


En la técnica se conocen bien y se han revisado extensamente procedimientos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de piridina y piridona sustituidos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención. (Para ejemplos de procedimientos útiles para la preparación de materiales de partida de piridina y piridona, véase: Krohnke, F. *Synthesis*, 1976, 1.; *Pyridine and Its Derivatives*. En *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Abramovitch, R.A., Ed.; John Wiley and Sons: New York, 1974; Vol 14; Supplemental 1-4.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Boulton, A.J. and McKillop, A, Eds. Pergamon Press, New York, 1984, pp 165-524; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, McKillop, A, Ed. Pergamon Press, New York, 1996, pp 1-300).

Los compuestos de piridina representativos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema 13, acoplamiento de Suzuki entre una piridina adecuadamente funcionalizada, tal como **13b** y un arilo o heteroarilo de ácido o éster borónico **13b** en presencia de una base tal como carbonato potásico anhidro en un disolvente tal como metanol o THF usando un catalizador tal como PXPd2 proporciona el compuesto biarilo. Usando una modificación del procedimiento descrito por Schlosser (Schlosser, M. y Cottet, F. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 24, 4181-4184), el derivado de 2-cloropiridina se trata con bromuro de trimetilsililo en propionitrilo a temperatura elevada en un microondas, para dar el derivado de 2-bromopiridina **13c**. El intercambio como metal-halógeno con n-butillitio y la inactivación del anión intermedio con una fuente adecuada de formilo tal como 1-formilpiperidina o DMF proporciona el aldehído **13d**. Usando una modificación del procedimiento descrito por Hart (Hart, D.J. y col. *J. Org. Chem.*, 1983, 48(3),289-294), la generación *in situ* de N-trimetilsililaldiminas a partir de **13d** y bis(trimetilsilil)amida de litio, seguido de la adición de los reactivos de Grignard o alquil-litio dan, tras elaboración acuosa, la amina primaria **13e**. El acoplamiento entre **13e** y **1b** o **1d**, de acuerdo con el Esquema 1, da **13f**. Como alternativa, el acoplamiento entre **13e** y **3b**, de acuerdo con el Esquema 3, da **13g**. Como alternativa, el acoplamiento entre **13e** y **5a**, **6b**, **6c**, o **6d** empleando reactivos de acoplamiento adecuados, tales como EDCI, HOBt, y base genera **13h**, **13i**, y **13n**.

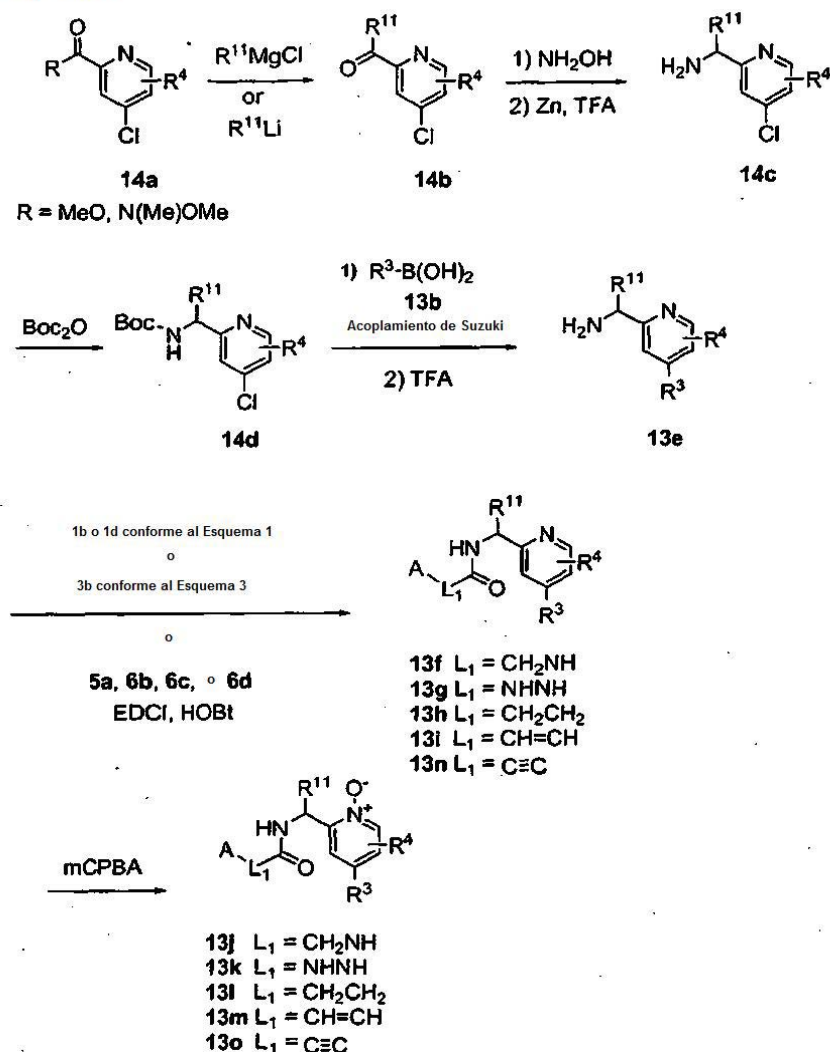
(para reacciones de acoplamiento alternativas, véase: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447). Los derivados de N-óxido de piridina **13j-m** y **13o** se pueden preparar mediante oxidación de **13f-i** y **13n** con un oxidante adecuado, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico en cloroformo. La posterior manipulación de los grupos funcionales sobre A, R³, and R⁴ usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica proporcionará compuestos adicionales de la invención.

Esquema 13



Como alternativa, el resto R^3 se pueden introducir a través de una estrategia de acoplamiento de Suzuki posteriormente en la síntesis, como se muestra en el Esquema 14. El compuesto **14c** se puede preparar en tres etapas de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Negi (Negi, S. y col. *Synthesis*, 1996, 991). La adición de reactivos de Grignard o de litio a un éster adecuadamente sustituido o a una amida de Weinreb **14a** da la cetona **14b**. La condensación de **14b** con clorhidrato de hidroxilamina genera la oxima que se puede reducir en la amina primaria **14c** con polvo de cinc y TFA. La protección con Boc de **14c** da **14d**. El acoplamiento de Suzuki entre 4-cloropiridina **14d** y un arilo o heteroarilo ácido borónico o éster **13b** en presencia de una base, tal como carbonato de cesio anhidro, fluoruro de potasio o fosfato potásico, en un disolvente, tal como dioxano, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, usando un catalizador tal como *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0), *tris*(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio o complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ proporciona el compuesto de biarilo. La desprotección con TFA da **13e**. El acoplamiento entre **13e** y **1b** o **1d**, de acuerdo con el Esquema 1, da **13f**. Como alternativa, el acoplamiento entre **13e** y **3b**, de acuerdo con el Esquema 3, da **13g**. Como alternativa, el acoplamiento de amida entre **13e** y **5a, 6b, 6c** o **6d** empleando reactivos de acoplamiento adecuados, tales como EDCI, HOBT, y la base genera **13h, 13i** y **13n**. (para reacciones de acoplamiento alternativas, véase: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron*, 2004, 60, 2447). Los derivados de N-óxido de piridina **13j-m** y **13o** se pueden preparar mediante oxidación de **13f-i** y **13n** con un oxidante adecuado, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico en cloroformo. La posterior manipulación de los grupos funcionales sobre A, R^3 , and R^4 usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica proporcionará compuestos adicionales de la invención.

Esquema 14



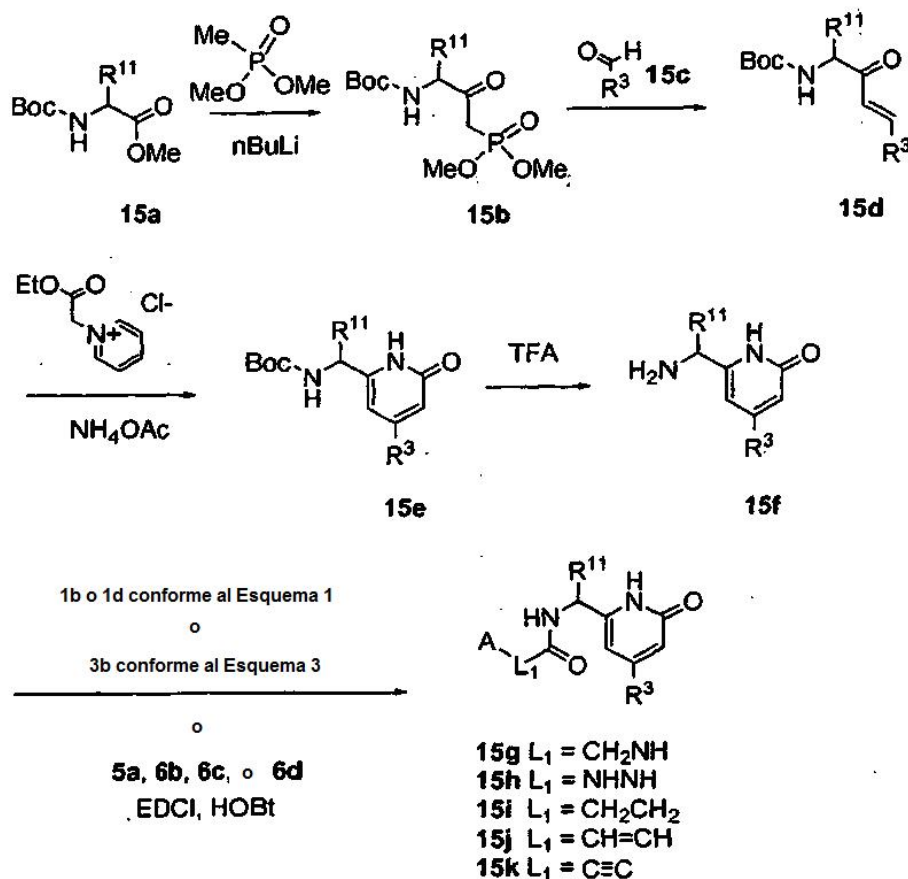
En los casos en los que los ácidos borónicos adecuadamente sustituidos no estén comercialmente disponibles se puede adoptar una modificación de este enfoque, en la que un haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro tal como bis(pinacolato) de diboro, para proporcionar el correspondiente intermedio ,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano usando el procedimiento de Ishiyama, T. y col. (J. Org. Chem. 1995, 60(23), 7508-7510). Como alternativa, este mismo intermedio se puede preparar mediante reacción del haluro del intermedio con el correspondiente dialcoxihidroboronato tal como han descrito Murata y col. (J. Org. Chem. 1997, 62(19), 6458-6459). Para el acoplamiento a los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo se pueden usar los intermedios de pinacolato de boro en lugar de ácidos borónicos, o el intermedio de pinacolato de boro se puede convertir en los ácidos borónicos. Como alternativa, los correspondientes ácidos borónicos se pueden preparar mediante intercambio metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, inactivando con un reactivo de trialcóxiborato y una elaboración acuosa, para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Review, 1995, 95, 2457).

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

Los compuestos de piridona representativos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en el Esquema 15. El compuesto **15d** se puede preparar en dos etapas de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Resmini (Resmini, M. y col., Tetrahedron Asymmetry, 2004, 15, 1847). Un éster de amino adecuadamente sustituido **15a** se puede convertir en el correspondiente β-ketofosfonato **15b** mediante tratamiento con dimetilmetilfosfonato de litio. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de **15b** y un aldehído adecuadamente sustituido **15c** en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente, tal como etanol o tetrahidrofurano, proporciona la cetona α,β-insaturada **15d**. La condensación de **15d** con cloruro de 1-(etoxicarbonilmetil)-pírdinio o cloruro de 1-(carbamoilmetil)-

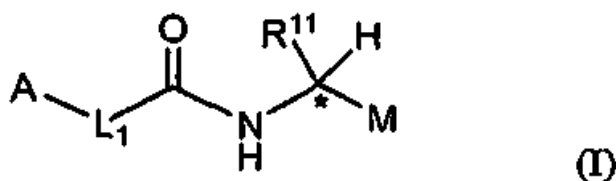
- 5 piridinio en presencia de acetato amónico en un disolvente, como etanol o ácido acético glacial, general la piridona **15e**. La desprotección del Boc con TFA da **15f**. El acoplamiento entre **15f** y **1b** o **1d**, de acuerdo con el Esquema 1, da **15g**. Como alternativa, el acoplamiento entre **15f** y **3b**, de acuerdo con el Esquema 3, da **15h**. Como alternativa, el acoplamiento de amida entre **15f** y **5a**, **6b**, **6c** o **6d** empleando reactivos de acoplamiento adecuados, tales como EDCI, HOBt, y la base genera **15i**, **15j** o **15k**. (para reacciones de acoplamiento alternativas, véase: Han, S-Y; Kim, Y-A. Tetrahedron, 2004, 60, 2447). La posterior manipulación de los grupos funcionales sobre A y R³, usando procedimientos conocidos para el experto en la técnica de la síntesis orgánica proporcionará compuestos adicionales de la invención.

Esquema 15

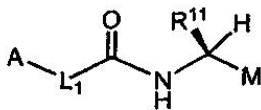


- 10 Debe reconocerse que etapas de desprotección adicionales y manipulaciones adicionales de grupos funcionales de los compuestos obtenidos en los esquemas 1-15 anteriores usando procedimientos conocidos en la técnica proporcionarán compuestos adicionales de la presente invención.

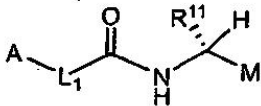
El compuesto de la presente invención descrito en el presente documento puede tener centro(s) asimétrico(s). Por ejemplo, el átomo de carbono quiral de Fórmula (I), tal como se indica más adelante, existe en configuración S o R.



- 15 Por ejemplo, sin limitarse a ellos, en los compuestos de Fórmula (I) son posibles las siguientes configuraciones estereoisoméricas:



isómero 1



isómero 2

En conjunto, además de individualmente, se consideran parte de la invención. En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una configuración estereoisomérica del isómero 1 para la fórmula (I) o un tautómero, sal, solvato o forma profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones ejemplo que se dan para ilustrar la invención y no pretenden limitar la misma.

En los siguientes procedimientos experimentales, las relaciones de solución expresan relación en volumen, a no ser que se indique de otro modo. Los desplazamientos químicos de la RMN (δ) se dan en partes por millón (ppm).

- 10 Los productos se analizaron por HPLC analítica de fase inversa llevada a cabo en un sistema de HPLC analítica Shimadzu que funcionaba con un software DiscoveryVP usando el Procedimiento A: Columna Phenomenex Luna C18 (4,6 x 50 mm o 4,6 x 75 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 2, 4 o 8 min desde 100% de A hasta 100% de B (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm) o Procedimiento B: columna Phenomenex Luna C 18 (4,6 x 50 mm) eluida a 4 ml/min con un gradiente de 4 min desde 100% de A hasta 100% de B (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm). La purificación de intermedios y productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía en fase normal o fase inversa. La cromatografía en fase normal se llevó a cabo en un sistema ISCO CombiFlash™ usando cartuchos de SiO₂ previamente rellenos eluidos con gradientes de hexanos y acetato de etilo o cloruro de metileno y metanol. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando un sistema de HPLC Preparativa Shimadzu que funcionaba con un software Discovery VP usando el Procedimiento A: columna YMC Sunfire de 5 mm C18 30x100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min desde 100% de A hasta 100% de B (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), Procedimiento B: columna Phenomenex AXIA Luna de 5 mm C18 30 x 75 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min desde 100% de A hasta 100% de B (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm), Procedimiento C: columna Phenomenex Luna de 5 mm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min desde 100% de A hasta 100% de B (A: acetonitrilo al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, acetonitrilo al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm) o Procedimiento D: columna Phenomenex Luna de 5 mm C18 30 x 100 mm con un gradiente de 10 min a 40 ml/min desde 100% de A hasta 100% de B (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, TFA al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 89,9%, TFA al 0,1%, UV 220 nm). De forma alternativa, la HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo usando un sistema de HPLC preparativa Varian ProStar que funcionaba con un software Star 6,2 Chromatography Workstation usando el Procedimiento E: columna Dynamax de 10 mm C 18 41,4 x 250 mm con un gradiente de 30 min a 30 ml/min desde 10% de B hasta 100% de B (A agua al 98%, acetonitrilo al 2%, TFA al 0,05%; B: acetonitrilo al 98%, agua al 2%, TFA al 0,05%, UV 254 nm). Los cromatogramas de CLEM se obtuvieron en un sistema de HPLC Shimadzu que funcionaba con un software DiscoveryVP acoplado con un espectrómetro de masas Waters ZQ que funcionaba con un software MassLynx versión 3.5 usando las mismas columnas y condiciones que las usadas para la analítica descrita antes.

Ejemplos

Ejemplo 1

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-fenilpropanamida

- 1A: **Ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico**: Se añadieron ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (7,5 g, 0,034 mol), Zn(CN)₂ (4,0 g, 0,034 mol) y Pd(PPh₃)₄ (3,95 g, 0,0034 mol) junto con 60 ml de DMF (desgasificada). La mezcla se calentó a 90°C bajo N₂ durante 3 h. Ésta se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para separar las sales inorgánicas insolubles (desechadas). El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró proporcionando 4,5 g del producto deseado con 90% de pureza. Este material se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, d₄-MeOH) δ 7,82 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

1B: **4-(2-Bromoacetil)-2-fluorobenzonitrilo**: Se disolvió 1A (4,0 g de material de 90% de pureza, 0,02 mol) en CH₂Cl₂

(50 ml). A esto se añadió gota a gota cloruro de oxalilo durante 15 minutos (2,3 ml, 0,026 mol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y luego se calentó a reflujo durante 1 h bajo N₂. El disolvente se eliminó, y el residuo se volvió a disolver en CH₃CN (50 ml). Esta solución se enfrió hasta -15°C, y se añadió a la misma (trimetilsilil) diazometano (11,5 ml de 2,0M en hexano) gota a gota durante 20 min. La mezcla resultante se agitó a -15°C durante 1 h bajo N₂. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de HBr en HOAc (4,25 ml de 33% en peso) durante 20 min, y la mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 20 min. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta 3,2 g del producto deseado. EM: 240,1, 242,1, (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, d₄-MeOH) δ 2,42 (s, 2H), 7,76-7,85 (m, 3H).

1C: (S)-1-(4-(4-Ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: Se añadieron **1B** (3,2 g 0,013 mol), L-Boc-fenilalanina (3,5 g, 0,013 mol) y Cs₂CO₃ (2,6 g, 0,008 mol) junto con DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 15°C durante 1 h bajo N₂. Se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g x 2 sílice, 10-55% de EtOAc en hexano) dando 3,5 g del éster deseado. CL/EM: 425,3. Este material se combinó entonces con acetato amónico (12 g) y se suspendió en xilenos (100 ml). La mezcla se calentó bajo N₂ a 150°C durante 2,5 h en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark. Se eliminaron los xilenos. El residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g x 2 sílice, 15-70% de EtOAc en hexano) dando 2,2 g del imidazol deseado. EM: 407 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 3,30 (m, 2H), 4,86 (d, J= 6,59 Hz, 1H), 5,32 (d, J= 7,47 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 6H), 7,53-7,61 (m, 3H).

1D: (S)-1-(5-Cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: Se añadieron **1C** (2,2 g, 5,4 mmol) y N-clorosuccinimida (0,80 g, 6,7 mmol) junto con CH₃CN (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h bajo N₂. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró dando 2,4 g de espuma. EM: 441,3, (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 9H), 3,23 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,46 (d, J= 7,03 Hz, 1H), 7,07 (d, J= 6,15 Hz, 2H), 7,25-7,26 (m, 5H), 7,54 (m, 1H).

1E: 4-(2-((S)-1-Amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo: Se agitó **1D** (0,20 g, 0,45 mmol) con CH₂Cl₂ (6 ml) y TFA (1,5 ml) bajo N₂ durante 0,5 h. Los disolventes se eliminaron. El residuo se secó a vacío dando 0,26 g de la sal bis-TFA. EM: 340,94, (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,33 (m, 2H), 4,56 (dd, J= 8,57, 6,37 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 6,59 Hz, 2H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

1F. Ejemplo 1: A una solución en THF (2 ml) de **1E** (0,09 g, 0,26 mmol) y ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico (0,04 g, 0,26 mmol) se añadió reactivo de BOP (0,12 g, 0,26 mmol) y trietilamina (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con NaOH (1N, 50 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite que se usó directamente en la etapa siguiente. El aceite se disolvió en n-butanol (2 ml) y se transfirió a un matraz de microondas. A esta mezcla se añadió hidrazina (0,1 ml) y se tapó el matraz. La mezcla se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 min, se enfrió y se purificó directamente por HPLC en fase inversa preparativa (acetonitrilo:agua: TFA al 0,05%). Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron hasta un polvo incoloro (0,02 g). CLEM m/z 485,32 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,91 (d, J= 8,0Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,17 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 5,75 (t, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,29 (t, 2H).

Ejemplo 2

(E)-N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)acrilamida

2A. (E)-N-((S)-1-(5-Cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)acrilamida: A una solución en THF (10 ml) de **1E** (0,07 g, 0,2 mmol) y ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico (0,036 g, 0,2 mmol) se añadió reactivo de BOP (0,91 g, 0,2 mmol) y trietilamina (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con NaOH (1N, 50 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite (0,13 g). CLEM m/z 505,22 (M+H)⁺, 527,20 (M+Na). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,80 (d ancho, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,29-7,15 (m, 14H), 6,35 (d, J= 5,6Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,30 (m, 2H).

2B. Ejemplo 2: Se disolvió **2A** (0,07 g) en n-butanol (2 ml) y se transfirió a un matraz de microondas. A esta mezcla se añadió hidrazina (0,1 ml) y se tapó el matraz. La mezcla se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 15 min, se enfrió y se purificó por HPLC en fase inversa preparativa (acetonitrilo:agua: TFA al 0,05%). Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron hasta un polvo incoloro (0,02 g). CLEM m/z 517,35 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,80 (m, 1H), 7,75-7,00 (m, 12H), 6,50 (dm, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 3

N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxifenil)propanamida

3A. N-((S)-1-(5-Cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxifenil)propanamida: A una solución en THF (5 ml) de **1E** (0,2 g, 0,59 mmol) y ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico (0,10 g, 0,58 mmol) se añadieron reactivo de BOP (0,26 g, 0,58 mmol) y trietilamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y

se evaporó hasta un aceite amarillo pálido (0,135 g). CLEM m/z 503,25 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) δ: 7,42 (m, 3H), 7,21-6,95 (m, 7H), 6,63-6,54 (m, 3H), 5,28 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20-3,01 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,41 (t, 2H).

- 5 **3B. Ejemplo 3:** El producto bruto de **3A** (0,05 g) se trató con hidrazina (0,1 ml) en n-butanol (2 ml), se irradió en un horno de microondas como se ha descrito antes y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua: TFA al 0,05%) y se liofilizó proporcionando el producto deseado como un sólido incoloro. (0,05 g). Pureza por HPLC >95%. CLEM m/z 515,37 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,86 (d, J= 7,8Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42 (ss, J= 1,5 & 7,9Hz, 1H), 7,17-6,99 (m, 6H), 6,60 (m, 3H), 5,10 (t, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,40 (t, 2H).

Ejemplo 4

N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-3-m-tolilpropanamida

- 10 El **Ejemplo 4** se preparó de una forma similar a como se ha descrito antes para el **Ejemplo 3**. CLEM, m/z 499,37 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 8,48(d, J= 8,5Hz, 1H), 7,88(d, J= 6,4Hz, 1H), 7,62(s, 1H), 7,39(d, J= 7,9Hz, 1H), 7,25-6,92(m, 8H), 5,21(m, 1H), 3,20(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,70(t, 2H), 2,40(t, 2H), 2,23(s, 3H).

Ejemplo 5

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-3-(3-clorofenil)propanamida

- 15 El **Ejemplo 5** se preparó de una forma similar a como se ha descrito antes para el **Ejemplo 3**. Sólido incoloro. Pureza por HPLC >95%. CLEM m/z 519,33 (M+H)⁺; 543,34 (M+Na)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 7,87(dd, J= 1,5 & 9,5Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (dd, J= 2,5 & 9,5Hz, 1H), 7,17-6,95 (m, 9H), 5,07 (t, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,40 (t, 2H).

- 20 Los **Ejemplos 6-12** de la Tabla 1 se prepararon de una forma paralela a la bibliografía a partir de **1E** (~ 40 mg) en THF anhidro (2 ml) y una cantidad equivalente del ácido apropiado, reactivo de BOP y trietilamina (0,4 ml). Las reacciones se agitaron a ta durante la noche. El procesamiento seguido por tratamiento con hidrazina y purificación como se describe en los ejemplos anteriores proporcionó los compuestos deseados.

Ejemplo 6

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,4-difluoro-fenil)-propionamida

- 25 **Ejemplo 7**

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-metoxi-fenil)-propionamida

Ejemplo 8

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-cloro-fenil)-propionamida

Ejemplo 9

- 30 **N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-bromo-fenil)-propionamida**

Ejemplo 10

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-fluoro-fenil)-propionamida

Ejemplo 11

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-dicloro-fenil)-propionamida

- 35 **Ejemplo 12**

N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-bromo-fenil)-propionamida

Ejemplo 13

N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-2-(3-clorofeniltio)acetamida

- 40 El **Ejemplo 13** se preparó por el acoplamiento (reactivo de BOP/TEA, THF) de ácido 2-(3-clorofeniltio)acético disponibles de forma comercial y **1E** seguido por tratamiento con hidrazina en un microondas como se describe para el **Ejemplo 2**. El producto deseado se obtuvo como un sólido incoloro siguiendo la purificación por cromatografía de fase inversa y liofilización. CLEM m/z 537,34 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,84 (d, J= 7,9Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,38 (dd, J= 1,4 & 8Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 8H), 5,08 (t, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H).

Ejemplo 14**N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-imidazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-clorofenilsulfonil)acetamida**

El **Ejemplo 14** se obtuvo por tratamiento del **Ejemplo 13** con mCPBA (2,5 eq) en diclorometano. La purificación por HPLC de fase inversa seguida por liofilización de las fracciones puras proporcionó el producto deseado como un sólido incoloro. CLEM m/z 569,28 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,98 (d, J= 8,2Hz, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 7H), 5,09 (t, 1H), 4,22(s, 2H), 3,25-3,09 (m, 2H).

Ejemplo 15**N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-clorofenoxi)acetamida**

El **Ejemplo 15** se preparó a partir de ácido 2-(3-clorofenoxi)acético y **1E** siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** proporcionando **Ejemplo 15** como un sólido incoloro. CLEM m/z 521,38 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 8,00 (dd, J= 0,7 & 9,3Hz, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,55 (dd, J= 1,3 & 8,6Hz, 1H), 7,31-7,17 (m, 6H), 7,40-7,00 (m, 2H), 6,91-6,86 (dm, J= 0,3 & 8,5Hz, 1H), 5,40 (t, J= 8,3hz, 1H), 4,60-4,50 (q, (AB), 2H), 3,28-3,20 (m, 2H).

Ejemplo 16**1-(3-Clorobencil)-3-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea**

A una solución en THF (3 ml) de la base libre de **1E** (0,075 g, 0,22 mmol) se añadió p-nitrofenilcloroformiato (0,044 g, 0,22 mmol) y 3-clorofenilbencilamina (0,031 g, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite amarillo. CLEM m/z 508,31 (M+H)⁺. El aceite se volvió a disolver en metanol (2 ml) y a esta solución se añadió hidrazina (0,5 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de microondas y se irradió en un horno de microondas a 150°C durante 0,15 h. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo:agua, TFA al 0,05%) proporcionando, después de liofilización, el **Ejemplo 16** como un sólido incoloro. CLEM m/z 520,03 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,86-7,84 (d, J= 9,2Hz, 1H), 7,63 (s ancho, 1H), 7,40-7,38 (dd, J= 0,7 & 10,1Hz, 1H), 7,27-7,10 (m, 9H), 5,07 (t, 1H), 4,31-4,24 (q (AB), 2H), 3,20-2,14 (m, 2H).

Los **Ejemplos 17-31** de la Tabla 1 se prepararon en paralelo usando un procedimiento como el descrito para el **Ejemplo 16**.

Ejemplo 17**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-dicloro-bencil)-urea****Ejemplo 18****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3,5-dicloro-bencil)-urea****Ejemplo 19****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-metil-bencil)-urea****Ejemplo 20****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-piridin-4-ilmetil-urea****Ejemplo 21**

(S)-N-(1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-(3-clorofenil)hidrazina-carboxamida

Ejemplo 22**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metil-bencil)-urea****Ejemplo 23****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-fluoro-bencil)-urea****Ejemplo 24****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-urea****Ejemplo 25****1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-bencil)-urea**

Ejemplo 26

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-4-metil-bencil)-urea

Ejemplo 27

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-bencil)-urea

5 **Ejemplo 28**

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,6-difluoro-3-metil-bencil)-urea

Ejemplo 29

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-bencil)-urea

Ejemplo 30

10 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-urea

Ejemplo 31

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,3-dicloro-6-nitro-bencil)-urea

Ejemplo 32

(E)-N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(tiofen-3-il)acrilamida

15 A una solución en THF (10 ml) de **1E** (0,045 g, 0,13 mmol) se añadió reactivo de BOP (0,058 g, 0,13 mmol), ácido (E)-3-(tiofen-3-il)acrílico (0,02 g, 0,13 mmol) y trietilamina (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con NaOH (1N, 50 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 25 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un producto oleoso acoplado bruto (0,07 g). El producto se disolvió en n-butanol (2 ml) y se transfirió a un matraz de microondas. A esta mezcla se añadió hidrazina (0,1 ml) y se tapó el matraz. La mezcla se irradió en un
20 horno de microondas a 150°C durante 0,15 min, se enfrió y se purificó directamente mediante una HPLC de fase inversa preparativa. Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron hasta un polvo incoloro (0,02 g). CLEM m/z 489,03 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,73 (d, J= 9Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,68-7,45 (d ancho, J= 15Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 7H), 6,50-6,46 (d, J= 15Hz, 1H), 5,30 (t, 1H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 33

25 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-aminometil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 33** se preparó a partir de 3-(aminometil)-bencilcarbamato de terc-butilo disponible de forma comercial siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 7,92 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,50 (s ancho, J= 8,6Hz, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,31-7,12 (m, 8H), 5,10(t,1H), 4,31(d, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,18 (m, 2H). CLEM m/z 515,3(M+H)⁺.
30

Ejemplo 34

1-(6-Amino-2,3-dicloro-bencil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 34** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de clorhidrato de (2,3-dicloro-6-nitrofenil)metanamina disponible comercialmente. El grupo nitro se redujo con cloruro de estaño seguido por conversión al aminoindazol y purificación como se ha descrito antes para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,96 (d, J= 8,8z, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J= 8,7Hz, 1H), 7,31 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,21-7,09 (m, 5H), 6,87 (d, J= 8,8Hz, 1H), 5,06 (t, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 569,2 (M+H)⁺.
35

Ejemplo 35

40 (S)-1-(1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 35** se preparó a partir de (5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)metanamina disponible de forma comercial de acuerdo con el procedimiento descrito antes para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,91 (d, J= 8,7Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, J= 8,3Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,31-7,10 (m, 5H), 5,11 (t, 1H), 4,53 (q, 2H), 3,21 (m, 2H).
45 CLEM m/z 588,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 36**3-(3-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-benzamida, sal del ácido trifluoroacético**

5 El **Ejemplo 36** se preparó a partir de 3-(aminometil)benzamida disponible de forma comercial de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) δ : 7,71 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,26-7,15 (m, 3H), 7,14 (d, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 5,12 (t, $J=7,7\text{Hz}$, 1H), 4,40 (q(AB), 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 529,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 37**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-aminometil-5-cloro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

10 El **Ejemplo 37** se preparó a partir de *tert*-butil 2-(aminometil)-4-clorobencil-carbamato-3-(aminometil)benzamida (Morissette, M.M. *et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4161-4164) de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**, seguido por la retirada del grupo protector Boc con TFA en cloruro de metileno. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,93 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=1,3, 8,6\text{Hz}$, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,24-7,10 (m, 5H), 15 5,07 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 4,33-4,13 (m, 4H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 549,12 (M+H) $^+$.

Ejemplo 38**1-(2-Amino-5-cloro-bencil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

20 El **Ejemplo 38** se preparó a partir de 2-(aminometil)-4-cloroanilina de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,84 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,21-7,05 (m, 7H), 6,93 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,15 (m, 2H). CLEM m/z 535,08 (M+H) $^+$.

Ejemplo 39**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

25 El **Ejemplo 39** se preparó a partir de (5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)-metanamina (preparada de acuerdo con un procedimiento similar al de Young, M. B. *et. al. J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2995) de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,89 (m, 2H), 7,75 (d, $J=1,7\text{Hz}$, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (d, $J=2,2\text{z}$, 1H), 7,44-7,16 (m, 8H), 6,53 (m, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 586,09 (M+H) $^+$.

Ejemplo 40**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etoxi-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

40A. (5-Cloro-2-metoxifenil)metanamina: **40A** se preparó por la reducción en LAH/THF de 2-etoxi-5-clorobenzonitrilo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,24(m, 1H), 7,19 (d, $J=2,6$ & $8,6\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,02 (s ancho, 2H), 1,45 (t, 3H). CLEM m/z 186,2 (M+H) $^+$.

35 **40B.** El **Ejemplo 40** se preparó a partir de **40A** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,98 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53 (d, $J=8,7\text{Hz}$, 1H), 7,33-7,15 (m, 7H), 6,90 (d, $J=7,4\text{Hz}$, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,20 (d, 2H), 1,48 (t, 3H). CLEM m/z 564,73 (M+H) $^+$.

Ejemplo 41**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-benciloxi-5-cloro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

41A. (2-(Benciloxi)-5-clorofenil)metanamina: **41A** se preparó por el desplazamiento aromático nucleófilo de 2-fluoro-5-clorobenzonitrilo con alcohol bencílico, seguido por la reducción del nitrilo con LAH en THF anhidro. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (MgSO_4) y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo 1:1) proporcionando el producto como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,47 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 7,38-7,19 (m, 6H), 6,88 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 5,14 (s, 2H). CLEM m/z 244,04 (M+H) $^+$.

41B. El **Ejemplo 41** se preparó a partir de **41A** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,83 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,57(s, 1H), 7,38-7,32(m, 3H), 7,26-7,04(m, 10H), 6,87(d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 5,06 (s, H), 4,99 (t, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 626,74 (M+H) $^+$.

50

Ejemplo 42

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

5 **42A. (5-Cloro-2-(metiltio)fenil)metanamina:** 42A se preparó por el desplazamiento aromático nucleófilo de 2-fluoro-5-clorobenzonitrilo con tiometóxido sódico seguido por la reducción del nitrilo con LAH en THF anhidro. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,45 (s, 1H), 7,35-7,12 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). CLEM m/z 188,47 (M+H)⁺.

10 **42B.** El **Ejemplo 42** se preparó a partir de **42A** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,79 (d, = 8,6Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (dd, J= 8,6 & 1,2Hz, 1H), 7,17-7,05 (m, 8H); 5,00 (t, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). CLEM m/z 566,62 (M+H)⁺.

Ejemplo 43

Éster 2-metoxi-etílico del ácido {4-[2-((S)-1-[3-(2-terc-butoxicarbonilamino-metil)-5-cloro-bencil]-ureido)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

15 **43A Éster 2-metoxi-etílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, bis-sal del ácido trifluoroacético:** 43A se preparó por procedimientos análogos a **89A**, **89B**, **89C**, **89F**, **89G** y **89H** partiendo de Boc-Phe en lugar de **84C**.

20 **43B.** El **Ejemplo 43** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de 2-(aminometil)-4-clorobencilcarbamato de terc-butilo y **43A** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,32-7,20 (m, 8H), 7,18-7,10 (m, 4H), 7,00 (s ancho, 1H), 6,20 (s ancho, 1H), 5,41 m (1H), 4,35 (m, 2H), 4,19 (d ancho, J=7,4Hz, 4H), 3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,31-3,12 (en, 2H). CLEM m/z 711,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

25 **Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-aminometil-5-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, bis sal del ácido trifluoroacético**

La retirada del grupo protector Boc del **Ejemplo 43** con TFA seguido por purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/ agua/0,05 TFA) y liofilización proporcionó el **Ejemplo 44** como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,44-7,40 (s, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, J= 1,1Hz, 2H), 7,17-7,05 (m, 4H), 7,02 (d, J= 8,4Hz, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,20 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (m, 2H). CLEM m/z 611,11 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

35 El **Ejemplo 45** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de (5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (Young, M. B. et. al J. Med. Chem. 2004, 47, 2995) y **43A**. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 45** como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,36 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 7,18-7,03 (m, 5H), 4,95 (t, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,09 (q, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,10 (m, 2H). CLEM m/z 650,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

40 **Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metilsulfanil-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 46** se preparó a partir de (5-cloro-2-(metiltio)fenil)metanamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 45**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,59 (s, 4H), 7,55-7,17 (m, 8H), 5,11 (t, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,50 (s, 3H). CLEM m/z 628,07 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

45 **1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

50 El **Ejemplo 47** se preparó a partir de (5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,36 (s, 1H), 8,04 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,85 (d, J= 8,6Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,20-7,03 (m, 5H), 6,80 (d, J= 8Hz, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,05-(q, 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 588,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 48**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

5 El **Ejemplo 48** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de (5-cloro-2-(etiltio)fenil)metanamina. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,77 (d, $J=8,9\text{Hz}$, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33 (d, $J=11,4\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 7,18-7,05 (m, 7H), 6,10 (s, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,83 (q, 2H), 1,17 (t, 3H). CLEM m/z 580,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-propilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

10 El **Ejemplo 49** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de (5-cloro-2-(propiltio)fenil)metanamina. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,83 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,22 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,19-7,06 (m, 7H), 6,01 (s, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 1,54 (m, 2H), 0,91 (t, 3H). CLEM m/z 594,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-fluoro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

15 El **Ejemplo 50** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de 3-fluorobencilamina. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,84 (d, $J=8,6\text{Hz}$; 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,06 (m, 6H), 6,93-6,82 (m, 3H), 4,99 (t, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,09 (m, 2H). CLEM m/z 504,2 (M+H) $^+$.

Ejemplo 51**1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-difluoro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

25 El **Ejemplo 51** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** con 3,5-fluorobencilamina fácilmente accesible con **1E** y p-nitrofenil-cloroformiato. El tratamiento con hidrazina en metanol a 150°C seguido por tratamiento con TFA y purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua y TFA al 0,05%), liofilización de la fracción pura proporcionó el **Ejemplo 51** como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,84 (d, $J=8,9\text{z}$, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,6\text{Hz}$, 1H), 7,17-7,05 (m, 5H), 7,00-6,85 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,09 (m, 2H). CLEM m/z 522,3 (M+H) $^+$.

Ejemplo 52**Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

35 **52A Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico:** A una mezcla de **82D** (4,66g, 0,017 mol) y L-Boc-Phe-OH (3,78g, 0,14 mol) en DMF (350 ml) a 0°C se añadió en porciones Cs_2CO_3 (10,2g, 0,31 mol). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta bajo N_2 durante 3 h. A continuación la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite[®]. El filtrado se concentró y se secó a vacío proporcionando el ceto éster ruto que se disolvió en tolueno (250 ml), y a esta solución se añadió NH_4OAc (1,65g, 0,21 mol). La mezcla resultante se agitó a reflujo bajo N_2 durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (5% a 50 % de EtOAc/hexano, gradiente) proporcionó **52A** como sólido marrón claro. CLEM m/z 437,0 (M+H) $^+$.

40 **52B Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, bis-sal del ácido trifluoroacético:** A una solución de **52A** (436 mg, 1,0 mmol) en CHCl_3 (60 ml) se añadió NCS (134 mg, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 60°C bajo N_2 durante 3 h. A continuación la mezcla se enfrió hasta ta, se lavó con agua, HCl 1N, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La purificación por prep-TLC (40% de EtOAc/hexano) proporcionó el producto deseado como sólido marrón claro. CLEM m/z 471,4 (M+H) $^+$. Este intermedio se desprotegió con TFA en DCM dando **52B**. CLEM m/z 371,2 (M+H) $^+$.

50 **52C.** El **Ejemplo 52** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la formación de urea en el **Ejemplo 16** acoplado (5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (preparada de acuerdo con un procedimiento similar al de Young, M. B. et al. J. of Med. Chem. 2004, 47, 2995), con **52B** y p-nitrofenil-cloroformiato. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 52** como un sólido incoloro. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 9,39 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 4H), 7,18-7,03 (m, 7H), 4,92 (t, 1H), 4,05 (q(AB), 2H), 3,65 (s, 3H), 3,19 (d, 2H). CLEM m/z 606,15 (M+H) $^+$.

Ejemplo 53

1-[6-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-il]-3-(5-cloro-2-pentazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

5 El **Ejemplo 53** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** usando exceso de (5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina y (S)-6-(2-(1-amino-2-feniletíl)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-amina. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización dio el producto de bisurea como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,51 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,51-7,30 (m, 6H), 7,21-7,05 (m, 5H), 4,99 (t, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,07 (q(AB), 2H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 823,19 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

10 **1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 54** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir (5-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanamina. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,87 (d, J= 8,6Hz, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,22-7,04 (m, 7H), 4,97 (t, 1H), 4,08 (q, 1H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 587,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonil-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

15 El **Ejemplo 55** se preparó mediante la oxidación del **Ejemplo 46** con mCPBA en diclorometano. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 55** como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 6H), 7,29-7,11 (m, 5H), 5,06 (t, 1H), 4,62 (q(AB), 2H), 4,28 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 3,16 (s, 3H). CLEM m/z 660,14 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-bencilsulfanil-5-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

25 El **Ejemplo 56** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de (2-(benciltio)-5-clorofenil)metanamina y **52B**. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 56** como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,52 (m, 5H), 7,30-7,15 (m, 12H), 5,08 (t, 1H), 4,24 (q(AB), 2H), 4,06 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (m, 2H). CLEM m/z 660,16 (M+H)⁺.

Ejemplo 57

30 **Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonil-amino-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

35 El **Ejemplo 57** se preparó a partir de clorhidrato de N-(2-(aminometil)-4-clorofenil)metanosulfonamida y **43A** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 57** como un sólido incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,44 (s ancho, 4H), 7,30 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,23-7,03 (m, 7H), 5,00 (t, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,10 (d, J=7,7Hz, 2H), 2,82 (s, 3H). CLEM m/z 675,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-bencilsulfanil-5-cloro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

40 El **Ejemplo 58** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de (2-(benciltio)-5-clorofenil)metanamina. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,81 (d, J= 9,3Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (dd, J= 2,3 & 10,3Hz, 1H), 7,21-7,04 (m, 13H), 5,01 (t, 1H), 4,29 (q(AB), 2H), 3,97 (s, 2H), 3,10 (m, 2H). CLEM m/z 642,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

45 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-tiofen-3-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

50 **59A. (5-Cloro-tiofen-3-il)-metanol:** Se añadió con jeringa complejo de borano-tetrahidrofurano (2,306 ml, 2,306 mmol) a una solución en THF (4 ml) de ácido 5-clorotiofeno-3-carboxílico (250 mg, 1,538 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl (0,5N, 10 ml) y se dejó agitar a ta durante 1 h. Esta se inactivó adicionalmente con agua (20 ml). Los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con NaOH (1N, 20 ml) y salmuera (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó hasta un producto bruto, que se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc-Hex: 0-50% de EtOAc 15 min de gradiente) proporcionando 59A (188 mg) como un aceite. CLEM m/z 130,8 (M-H₂O+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,49 (s, 2 H), 6,94 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H).

5 **59B. 4-Bromometil-2-cloro-tiofeno:** Se añadió con jeringa PBr₃ (0,140 ml, 1,487 mmol) a una solución transparente de 59A (170 mg, 1,144 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 min. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Los orgánicos se extrajeron con DCM (2x10 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro (224 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,48 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H).

10 **59C. 4-Azidometil-2-cloro-tiofeno:** **59B** (220 mg, 1,040 mmol) se disolvió en DMF (4 ml). Se añadió a esta solución azida de sodio (0,366 ml, 10,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua (30 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (25 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro (168 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 4,28 (s, 2 H), 6,98 (d, J=4,83 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

15 **59D. 5-Cloro-(tiofen-3-il)-metilamina:** Se añadió paladio al 10% sobre carbón a una solución de 59C (80 mg, 0,415 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla resultante se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 40 min. El catalizador se separó por filtración a través de Celite[®]. El filtrado se concentró hasta un aceite incoloro. El aceite se disolvió en HCl (0,5N, 7 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH (1N) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro (32 mg) que se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM m/z 148,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,70 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H).

20 **59E.** El **Ejemplo 59** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** acoplado **59D** con **52B**. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua y TFA al 0,05%), y liofilización de la fracción pura proporcionó **Ejemplo 59** como un sólido incoloro. CLEM m/z 544,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,12 - 3,22 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,15 (q, J=13,18 Hz, 2 H), 5,08 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,15 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,24 (m, 3 H), 7,52 (s, 4 H).

Ejemplo 60

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-ilmetil-ureido)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

30 El **Ejemplo 60** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la formación de urea en el **Ejemplo 16** a partir de tiofen-3-ilmetanamina y **52B**. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua y TFA al 0,05%), liofilización de la fracción pura proporcionó el **Ejemplo 60** como un sólido incoloro. CLEM m/z 510,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₂/CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,09 (d, J=7,91 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,15-4,25 (m, 2 H), 5,02 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 6,85 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,04 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,12-7,20 (m, 4 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H).

Ejemplo 61

35 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-1H-imidazol-4-il-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

40 El **Ejemplo 61** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para **3A** a partir de ácido 3-(1H-imidazol-4-il)propanoico disponible comercialmente y **52B**. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua y TFA al 0,05%), liofilización de la fracción pura proporcionó el **Ejemplo 61** como un sólido incoloro. CLEM m/z 493,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,94 (d, J=5,27 Hz, 2 H), 3,08 - 3,12 (m, 1 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,17 - 5,21 (m, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 6 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 8,74 (s, 1 H).

Ejemplo 62

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

45 **62A Éster metílico del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico:** A una suspensión enfriada (0°C) de NaH (0,262 g, 6,56 mmol) en THF (27,3 ml) se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo (1,150 ml, 7,10 mmol). La suspensión blanca espesa resultante se diluyó con más THF (15 ml) para facilitar la mezcla, entonces se dejó calentar hasta ta y se agitó a ta durante 45 min. A continuación, se añadió una solución azul ligeramente turbia de 5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzaldehído (1,14 g, 5,46 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por Howard (J. Med. Chem., 2006, 49, 1346.), en THF (8 ml). La suspensión amarillo/verde se agitó intensamente. Después de 30 min, la reacción se vertió en cloruro amónico saturado frío y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un sólido verde/azul que pesaba 1,76 g. El sólido se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo con EtOAc. El filtrado verde se concentró dando un sólido verdoso que pesaba 1,36 g. La recrystalización en EtOAc dio un sólido blanquecino que pesaba 0,476 g. Se obtuvo más producto concentrando el filtrado de la recrystalización, añadiendo metanol, sometiendo

a ultrasonidos y recogiendo el producto sólido por filtración. Se obtuvieron un total de 0,829 g (57%) de **62A**. CLEM m/z 265,1 (M+H)⁺; 287,2 (M+Na)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,80 (s, 1H), 7,78 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 6,45 (d, J= 16,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

5 **62B. Ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico:** A una suspensión blanca de **62A** (0,140 g, 0,529 mmol) en MeOH (3,0 ml) se añadió hidróxido sodico 1,0 M (1,587 ml, 1,587 mmol). La suspensión resultante se agitó intensamente a ta durante 2,5 h. La suspensión amarilla se neutralizó con HCl 1,0 N (1,60 ml) y se concentró dando un sólido beige. El sólido se repartió entre HCl 1,0 N y EtOAc, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 0,137 g (100%) de **62B** como un sólido blanco. CLEM m/z 251,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,24 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J=16,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J= 16,0 Hz, 1H).

15 De forma alternativa, se puede preparar **62B** como sigue. A una suspensión fría (0-5°C) de 4-cloro-2-yodoanilina (10,0 g, 39,5 mmol) y azida sodica (7,95 g, 122 mmol) en ortoformiato de trimetilo (13,08 ml, 118 mmol) se añadió acético ácido (150 ml). La solución ligeramente marrón transparente resultante se agitó intensamente a 0-5°C durante 30 min y luego se calentó hasta ta. Se formó un precipitado beige y luego se volvió a disolver dando una solución marrón transparente. Después de 22 h, se añadió agua (400 ml) y la suspensión se agitó intensamente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua, se secó al aire y se secó a vacío dando 11,16 g (92%) de 1-(4-cloro-2-iodo-fenil)-1H-tetrazol como un sólido beige. CLEM m/z 307,0. (M+H)⁺. Se purgó con argon durante varios minutos un tubo sellado y secado a la llama que contenía este intermedio (0,250 g, 0,816 mmol) y acetato de paladio (0,018 g, 0,082 mmol). A continuación se añadió acetonitrilo desgasificado (3,26 ml) seguido por la adición de acrilato de etilo (0,133 ml, 1,224 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). El recipiente se selló y la solución marrón anaranjada se calentó hasta 85°C dando una suspensión marrón. Después de 21 h, la reacción se detuvo y se enfrió hasta ta. La reacción se filtró a través de una microfibras de vidrio de 0,45 micrómetros (GMF), aclarando con acetonitrilo, y el filtrado se concentró dando un residuo marrón. La cromatografía ultrarrápida dio 0,098 g (43%) de éster etílico del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico como un sólido amarillo pálido. CLEM m/z 279,1 (M+H)⁺ y 281 (M+2+H)⁺. La saponificación como se describe antes dio **62B**.

20 **62C. Ejemplo 62:** A un vial que contiene **62B** (0,030 g, 0,120 mmol), la base libre de **52B** (0,044 g, 0,120 mmol), EDC (0,029 g, 0,150 mmol) y HOBt (0,023 g, 0,150 mmol) se añadió DMF (0,399 ml) y base de Hunig (0,042 ml, 0,239 mmol). La solución amarilla transparente resultante se agitó a ta durante 6 h. La reacción se diluyó con agua dando una suspensión y luego se extrajo con EtOAc(2 x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1,0N, NaHCO₃ sat, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa (MeOH:agua:TFA al 0,1%) y liofilización dio el **Ejemplo 62** (0,053 g, 62%) como un sólido blanquecino apelmusado. CLEM m/z 603,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 4H), 7,27-7,16 (m, 5H), 7,08 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=15,4 Hz, 1H), 5,24 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 2H).

35 **Ejemplo 63**

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

40 **63A. Ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico:** A una suspensión de **62B** (0,030 g, 0,120 mmol) en MeOH (5,0 ml) se añadió óxido de platino (0,005 g, 0,022 mmol). Se burbujeó hidrógeno desde un globo a través de la reacción durante 1-2 minutos y luego la reacción se agitó intensamente bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron cantidades adicionales de óxido de platino (0,010 g, 0,044 mmol) durante el curso de la reacción. Después de 27 h, la reacción se filtró y el filtrado se concentró dando un residuo marrón. El residuo se disolvió en MeOH, se volvió a filtrar y el filtrado se concentró dando 0,025 g (83%) de **63A** como un residuo incoloro transparente. CLEM m/z 253,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,51 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 2,72 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J=7,5 Hz, 2H).

45 Una síntesis alternativa de **63A** es como sigue. A una solución ligeramente verde y transparente de **62A** (0,617g, 2,331 mmol) en EtOAc (46,6 ml) se añadió óxido de platino (TV) (0,106 g, 0,466 mmol). Después de una serie de golpes de vacío, se presurizó el recipiente con hidrógeno hasta 60 psi, y la suspensión se agitó intensamente. Después de 24 h, la reacción se detuvo y se liberó la presión. La reacción se filtró a través de un tapón de Celite®/gel de sílice, eluyendo con EtOAc, dando una solución verde pálida. La concentración dio un aceite verdoso-negro que pesaba 0,705 g. La cromatografía ultrarrápida dio 0,572 g (92%) de éster metílico del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico como un aceite viscoso incoloro y transparente. CLEM m/z 267,1 (M+H)⁺. La saponificación de acuerdo con el procedimiento de **62B** dio **63A**.

50 **63B. El Ejemplo 63** se preparó acoplado **63A** con la base libre de **52B** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 605,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,43 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 5H), 7,43 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 3H), 7,11 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,11 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,18 (dd, J= 13,6, 7,9 Hz, 1H), 3,10 (dd, J= 13,6, 7,9 Hz, 1H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H).

Ejemplo 64**Éster metílico del ácido [4-(6-{1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-carbámico**

5 **64A Éster terc-butílico del ácido {1-[4-(4-nitro-fenil)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-2-fenil-etil}-carbámico:** Una suspensión de éster dimetílico del ácido ((S)-3-*terc*-butoxicarbonilamino-2-oxo-4-fenil-butil)-fosfónico (1,114 g, 3 mmol, Resmini, M. et al., Tetrahedron Asymmetry, 2004, 15, 1847.), 4-nitrobenzaldehído (0,453 g, 3 mmol) y carbonato potásico (0,415 g, 3 mmol) en etanol (60 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 1,276 g de éster terc-butílico del ácido [(E)-(S)-1-bencil-4-(4-nitro-fenil)-2-oxo-but-3-enil]-carbámico como un sólido amarillo. Este sólido amarillo se suspendió en etanol (30 ml), entonces se añadieron cloruro de 1-etoxicarbonilmetil-piridinio (0,605 g, 3 mmol) y acetato amónico (4,63 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, luego se calentó a 80°C durante 5 h proporcionando una suspensión blanca. La reacción se enfrió hasta ta y el sólido se recogió por filtración, se lavó con metanol, y se secó a vacío (50°C) dando 0,85 g (62%) de **64A** como un sólido blanco. CLEM m/z 436,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 1,26 (s, 9 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 3,01-3,06 (m, 1 H), 4,68-4,74 (m, 1 H), 6,54-6,60 (m, 2 H), 7,18-7,29 (m, 5 H), 7,40 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,91 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 8,34 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 11,96 (s, 1 H).

10 **64B Éster metílico del ácido {4-[6-(1-amino-2-fenil-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il]-fenil}-carbámico:** A una suspensión de **64A** (0,956 g, 2,2 mmol) en MeOH (44 ml) se añadieron polvo de zinc (1,436 g, 22 mmol) y cloruro amónico (0,235 g, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h, se filtró, y el filtrado se concentró dando la anilina. CL/EM m/z 406,3 (M+H)⁺. La anilina se suspendió en diclorometano (10 ml), entonces se añadieron piridina (0,35 ml, 4,4 mmol) y cloroformiato de metilo (0,25 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 30 min, la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró dando un residuo. A una solución enfriada (0°C) del residuo en MeOH (10 ml) se añadió NaOH 1 N (2 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (2,4 ml) dando una suspensión. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío (50°C). El filtrado se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvieron un total de 0,7 g de sólido. CL/EM m/z 464,4 (M+H)⁺. Este sólido se trató con TFA al 50%/DCM (10 ml) a ta durante 1 h y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa dio un sólido. El sólido se disolvió en *i*-PrOH al 25%/CHCl₃, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 0,45 g (56%) de **64B**. Los enantiómeros de **64B** se pueden separar por HPLC quiral (Chiralcel OD). CL/EM m/z 364,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 3,22-3,31 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,52-4,55 (m, 1 H), 6,78-6,79 (m, 2 H), 7,17 (d, J=7,2 Hz, 2 H), 7,25-7,32 (m, 3 H), 7,50-7,56 (m, 4 H). Enantiómero A: [α]_D²⁵ + 30,1 (c=1,19, MeOH). Enantiómero B: [α]_D²⁵ -34,1 (c=1,07, MeOH).

25 **64C.** El **Ejemplo 64** se preparó acoplando **64B** (enantiómero A) y **168D** de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito en el **Ejemplo 16**. CLEM m/z 579,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,20 (s, 3H), 2,85 (dd, J=9,9 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 3,06 (dd, J=4,9 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,84-3,98 (m, 2 H), 4,75-4,81 (m, 1 H), 6,43-6,44 (m, 2 H), 6,64-6,60 (m, 2 H), 7,15-7,29 (m, 8 H), 7,34 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,56 (s, 4H), 9,72 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Ejemplo 65**(S)-1-(3-Cloro-2-fluorobencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético**

40 **65A. 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoato de (S)-2-(4-nitrofenil)-2-oxoetilo:** A una solución de N-Boc-(S)-fenilalanina (12,16 g, 47,5 mmol) en DMF (100 ml) se añadió a ta carbonato potásico (6,60 g, 47,5 mmol) y 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (11,6 g, 47,5 mmol). La mezcla se dejó agitar a ta bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó proporcionando un sólido amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,40 (s, 9 H), 3,12 (dd, J=14,06, 7,47 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J=14,06, 5,71 Hz, 1 H), 4,73 (q, J=7,03 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=8,35 Hz, 1 H), 5,32 (d, J=16,26 Hz, 1 H), 5,48 (d, J=16,70 Hz, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 5 H), 8,07 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,33 (d, J=8,79 Hz, 2H). LCEM: m/z 329,07 (M+H-Boc)⁺.

45 **65B. 1-(4-(4-Nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo:** A una solución de **65A** (21,6 g, 47,5 mmol) en *m*-xileno (250 ml) se añadió acetato amónico (18,3 g, 238 mmol). La reacción se dejó agitar a 140°C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, que se lavó con HCl 1N, bicarbonato sódico saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos 0-50% de gradiente) dando el producto puro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,41 (s, 9 H), 3,12 - 3,48 (m, 2 H), 4,91 (db, J=6,59 Hz, 1 H), 5,37 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 7,04 - 7,37 (m, 5 H), 7,90 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 8,22 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 10,18 (sb, ancho, 1 H). LCEM: m/z 409,08 (M+H)⁺.

55 **65C. 1-(5-Cloro-4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo:** A una solución de **65B** (11,24 g, 27,5 mmol) en cloroformo (400 ml) se añadió a ta NCS (3,68 g, 27,5 mmol). La reacción se dejó agitar a ta durante 24 h. El disolvente se eliminó y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato

de etilo/hexanos 0-30% de gradiente) dando **65C** como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (s, 9 H), 3,06 - 3,42 (m, 2 H), 4,94 (d, $J=7,03$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J=5,27$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H), 7,18 - 7,34 (m, 3 H), 7,50 (d, $J=6,59$ Hz, 2 H), 8,17 (d, $J=8,79$ Hz, 2 H), 11,25 (s, 1 H). CLEM m/z 443,00 (M+H) $^+$.

5 **65D. 1-(4-(4-Aminofenil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo:** A una solución desgasificada de **65C** (7,86 g, 17,8 mmol) en EtOH/MeOH/EtOAc (150 ml/100 ml/50 ml) se añadió una suspensión de Raney-Ni (suspensión Aldrich 2400 en agua, 3 ml). Se suministró hidrógeno por un globo de hidrógeno y la reacción se agitó a ta. Después de aproximadamente 8 h, la reacción se completó como se muestra por CLEM. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno. El catalizador se filtró y el disolvente se eliminó dando **65D** como un sólido marrón CLEM m/z 413,04 (M+H) $^+$.

10 **65E. 3-(4-(2-(1-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilamino)-3-oxopropanoato de (S)-metilio:** A una solución de **65D** (8,15 g, 19,74 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) se añadieron TEA (4,13 ml, 29,6 mmol) y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (2,96 g, 21,71 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1M (2 x 50 ml), NaHCO_3 sat (1 x 50 ml) y NaCl sat (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando un sólido naranja claro (10,1 g, 100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (s, 9 H), 3,33 (s, ancho, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,98 (ancho, 1 H), 7,08 - 7,30 (m, 5 H), 7,45 - 7,63 (m, 4 H), 9,40 (s, 1 H). CLEM m/z 513,06 (M+H) $^+$.

15 **65F Ácido (S)-3-(4-(2-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilamino)-3-oxopropanoico:** A una solución de **65E** (10,1 g, 19,69 mmol) en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) se añadió carbonato sódico (3,13 g, 29,5 mmol) a ta. La mezcla de reacción roja se agitó bajo nitrógeno a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1M (60 ml) y se añadió a agua (~ 1000 ml) formando un precipitado blanco que se recogió por filtración proporcionando **65F** (8:11 g, 83%). CLEM m/z 499,02 (M+H) $^+$.

20 **65G. (S)-6-(2-(1-Amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona:** A un polvo bien molido de **65F** (2,60 g, 5,21 mmol) se añadió PPA (24,27 ml, 5,21 mmol) y la suspensión pegajosa se agitó a 130°C durante 5 h dando lugar a una mezcla de reacción transparente. La mezcla se enfrió hasta ta y se vertió cuidadosamente en 200 ml de hielo-agua formando un precipitado que se recogió por filtración proporcionando **65G** (2,20 g). CLEM m/z 381,08 (M+H) $^+$.

25 **65H. (S)-6-(5-Cloro-2-(1-isocianato-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-4-hidroxiquinolin-2(1H)-ona:** A una solución de **65G** (1,98 g, 5,21 mmol) en DMF (100 ml) se añadió carbonato sódico (2,76 g, 26,1 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,26 g, 6,25 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1,5 h. Se añadió otra porción de cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,26 g, 6,25 mmol). Se continuó agitando a ta durante 48 h. La reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo, que se lavó con HCl 1M (2 x 50 ml) y NaCl sat (1 x 50 ml). El disolvente se eliminó de la fase orgánica. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 0% a 20% a 20% de gradiente). El disolvente se eliminó proporcionando un sólido blanco. CLEM m/z 407,18 (M+H) $^+$.

30 **65I. Ejemplo 65:** A una solución de (3-cloro-2-fluorofenil)metanamina (70 mg, 0,439 mmol) en DMF (1 ml) se añadió piridina (0,1 ml, 1,236 mmol) y **65H** (40 mg, 0,098 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante 5 h. El producto bruto se purificó por HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ con TFA al 0,1%). El disolvente se eliminó de la fracción deseada y el producto se liofilizó dando el **Ejemplo 65** (43,8 mg, 65,5%) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,20 (dd, $J=7,69$, 2,42 Hz, 2 H), 4,34 (dd, 2 H), 5,10 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,07 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 3 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,41 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 566,14 (M+H) $^+$.

Ejemplo 66

(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)encil)urea, sal del ácido trifluoroacético

45 El **Ejemplo 66** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,22 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 4,38 (dd, 2 H), 5,12 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,13 - 7,31 (m, 6 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,48 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H), 7,54 (t, $J=7,25$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=1,32$ Hz, 1 H). CLEM m/z 600,26 (M+H) $^+$.

Ejemplo 67

50 **1-(5-Bromo-2-fluoro-encil)-3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 67** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 4,30 (dd, 2 H), 5,09 (t, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,00 (dd, $J=9,67$, 8,79 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,83 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 612,09 (M+H) $^+$.

Ejemplo 68

(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metil-fenetil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 68** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,27 (s, 3 H), 2,68 (t, $J=7,03$ Hz, 2 H), 3,17 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 3,25 - 3,36 (solapado con pico de disolvente, t, 2 H), 5,07 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,89 - 7,02 (m, 3 H), 7,08 - 7,31 (m, 6 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 542,32 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 69

(S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxi-bencil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 69** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,25 (dd, 2 H), 5,11 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,75 - 6,80 (m, 3 H), 7,15 - 7,24 (m, 4 H), 7,25 - 7,28 (m, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,41 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 544,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 70

(S)-1-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 70** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,21 (s, 3 H), 3,17 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,40 - 4,50 (m, 2 H), 5,06 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 4 H), 7,18 - 7,27 (m, 3 H), 7,40 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H). CLEM m/z 580,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 71

(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 71** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,33 (s, 3H), 3,17 (d, $J=7,91$ Hz, 2 H), 4,43 - 4,52 (m, 2 H), 5,06 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 6,97 (t, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,17 - 7,27 (m, 4 H), 7,40 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,81 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,20 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 580,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 72

2-(2-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-4-cloro-N-fenil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético

72A Ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico: Se agitaron 3-(5-cloro-2-(fenilcarbamoil)fenil)propanoato de etilo (0,287 g, 0,865 mmol) e hidróxido de litio (21 mg, 0,865 mmol) en THF (10 ml) con agua (0,5 ml) durante 2 días. La reacción se inactivó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2 x), se secó (MgSO_4), y se evaporó dando **72A** (0,21 g, cuantitativo). CLEM m/z 304,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

72B. El **Ejemplo 72** se preparó a partir de **72A** y **1E** siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16**. CLEM m/z 638,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,43 (dd, $J=1,4$ & 10,1Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,31-7,02 (m, 10H), 5,09 (t, 1H), 3,2 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,55 (t, 2H).

Ejemplo 73

(S)-1-(5-Cloro-2-fluorobencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 73** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,30 (dd, 2 H), 5,09 (t, $J=7,47$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,05 (t, $J=9,01$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=7,03$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,29 (m, 5 H), 7,41 (d, $J=8,35$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J=8,57$, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H). CLEM m/z 566,21($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 74

(S)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 74** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ^1H (400

MHz, CD₃OD) δ: 3,21 (d, *J*=7,47 Hz, 2 H), 4,19 (dd, 2 H), 5,11 (t, *J*=7,47 Hz, 1 H), 5,89 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,65 - 6,72 (m, 3 H), 7,16 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,41 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J*=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H). CLEM m/z 558,27 (M+H)⁺.

Ejemplo 75

5 **(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-((5-clorotiofen-2-il)metil)urea, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 75** se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se describe para el **Ejemplo 65**. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,20 (d, *J*=7,91 Hz, 2 H), 4,33 (dd, 2 H), 5,09 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,70 (d, *J*=3,95 Hz, 1 H), 6,73 - 6,76 (m, 1 H), 7,16 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 7,19 - 7,29 (m, 3 H), 7,41 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,85 (dd, *J*=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H). CLEM m/z 554,31 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobencil)urea, sal del ácido trifluoroacético

15 **76A. 3-Clorobencilcarbamato de 4-nitrofenilo:** A una solución de (3-clorofenil)metanamina (600 mg, 4,24 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió piridina (0,377 ml, 4,66 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (854 mg, 4,24 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante la noche. El sólido formado se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 0-20% de gradiente). La eliminación del disolvente a presión reducida dio **76A** (1235 mg, 95%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,45 (d, *J*=6,15 Hz, 2 H), 5,53 (s, 1 H), 7,13 - 7,43 (m, 6 H), 8,25 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H). CLEM 307,09 m/z (M+1)⁺.

20 **76B Éster etílico del ácido N-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-2-metil-malonámico :** A una solución de **65D** (2,0g, 4,84 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron ácido 3-etoxi-2-metil-3-oxopropanoico (0,849 g, 5,81 mmol), DIEA (1,692 ml, 9,69 mmol) y BOP (2,57 g, 5,81 mmol) a ta. La mezcla marrón transparente resultante se agitó bajo N₂ a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1,0N (2 x 20 ml), NaHCO₃ sat (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). La eliminación del disolvente a presión reducida dio **76B** (1,98 g, 76%) como un sólido color castaño. CLEM m/z 541,07 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,24 - 1,34 (m, 12 H), 1,54 (dd, *J*=7,25, 1,54 Hz, 3H), 3,21 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,51 (qd, *J*=7,32, 4,39 Hz, 1 H), 4,23 (qd, *J*=7,10, 1,54 Hz, 2H), 4,98 (d, *J*=4,83 Hz, 1 H), 5,83 (dd, *J*=7,25, 5,49 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=6,59 Hz, 2 H), 7,19 (ddd, *J*=19,11, 7,03, 6,81 Hz, 3 H), 7,40 (m, 4 H), 7,50 (dd, *J*=10,77, 8,57 Hz, 2 H), 7,76 (d, *J*=7,91, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,35, 1H), 8,95 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H).

25 **76C Ácido N-{4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-2-metil-malonámico:** A una solución de **76B** (1,98 g, 3,66 mmol) en MeOH y agua se añadió carbonato sódico (0,582 g, 5,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a ta durante la noche. Se añadió HCl (1,0 M, 15 mmol) para neutralizar la mezcla hasta pH ~ 4. Se formó algo de precipitado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. El disolvente se eliminó proporcionando el producto ácido bruto, que se secó y se usó en la etapa siguiente. CLEM m/z 512,99 (M+H)⁺.

30 **76D. 6-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-4-hidroxi-3-metil-1H-quinolin-2-ona:** A **76C** sólido (1,878 g, 3,66 mmol) se añadió PPA (9,71 ml, 0,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a 120°C durante 3 h, entonces se enfrió hasta ta. La mezcla se vertió sobre hielo-agua (150 ml) y se neutralizó con NaOH al 50% hasta pH ~ 5. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo pegajoso se secó a vacío dando un sólido pálido que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. LC-MS m/z 395,03 (M+H)⁺.

35 **76E. Ejemplo 76:** A una solución de **76D** (50 mg, 0,127 mmol) en DMF (3 ml) se añadió piridina (0,053 ml, 0,652 mmol) y **76A** (40 mg, 0,130 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). El disolvente se eliminó y la fracción deseada se liofilizó dando **Ejemplo 76** (29,7 mg, 33,7%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,11 (s, 3 H), 3,22 (d, *J*=7,47 Hz, 2 H), 4,26 (dd, 2 H), 5,11 (t, *J*=7,47 Hz, 1 H), 7,10 - 7,31 (m, 9 H), 7,37 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J*=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H). CLEM m/z 562,05 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

50 **(S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobencil)urea, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 77** se preparó a partir de los compuestos **65G** y **76A** siguiendo el procedimiento seguido para **76E**. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,22 (d, *J*=7,91 Hz, 2 H), 4,26 (dd, 2 H), 5,11 (t, *J*=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,05 - 7,33 (m, 9 H), 7,41 (d, *J*=8,35 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J*=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H). CLEM m/z 548,26 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

(S)-1-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)bencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 78** se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el **Ejemplo 76**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,20 (d, $J=7,47$ Hz, 2 H), 4,04 - 4,20 (dd, 2 H), 5,05 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,10 - 7,32 (m, 5 H), 7,37 - 7,52 (m, 3H), 7,56 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J=8,79$, 2,20 Hz, 1 H), 8,21 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 9,48 (s, 1 H). CLEM m/z 616,26 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79

(S)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de **65G** (50 mg, 0,131 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron ácido 3-(1H-imidazol-4-il)propanoico (18,40 mg, 0,131 mmol), DIEA (0,115 ml, 0,656 mmol) y reactivo de BOP (69,7 mg, 0,158 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 a ta, durante 2 h. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeOH/ H_2O con TFA al 0,1%). La mayoría del disolvente se eliminó de la fracción deseada, y el producto se liofilizó proporcionando el **Ejemplo 79** como un sólido blanco ((7,6 mg, 7,92%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 1 H), 5,21 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 5 H), 7,39 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,57, 1,98$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H). CLEM m/z 502,99 (M+H) $^+$.

Ejemplo 80

(S,E)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1H-imidazol-4-il)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 80** se preparó a partir de **65G** usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 79**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 5,33 (t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 6,67 (d, $J=15,82$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,21 (m, 3 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H), 7,36 - 7,44 (m, 2 H), 7,82 - 7,86 (m, 2 H), 8,22 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H), 8,96 (s, 1 H). CLEM m/z 500,96 (M+H) $^+$.

Ejemplo 81

(S)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 81** se preparó a partir de **65G** usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 79**. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,51 (t, $J=7,69$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J=7,91$ Hz, 2 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 5,18 (t, $J=7,91$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,05 (d, $J=7,47$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 6 H), 7,25 (t, $J=7,25$ Hz, 2 H), 7,42 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J=8,57, 1,98$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H). CLEM m/z 547,34 (M+H) $^+$.

Ejemplo 82

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)bencil)ureido)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo

82A Éster metílico del ácido (E)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol- 3- il)-acrílico: Se disolvió Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato (1,620 g, 5,45 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) y se agitó bajo nitrógeno a ta. A esta solución se añadió DBU (0,753 ml, 4,99 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min, seguido por la adición gota a gota de una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,5 g, 4,54 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) durante 15-20 min. Se continuó agitando a ta durante la noche. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y el residuo se recogió en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, se lavó con ácido cítrico al 5% y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g que se eluyó con un gradiente 30 min desde 0-60% de EtOAc en hexano proporcionando la olefina producto (0,95 g, 74,4%) como un aceite viscoso espeso. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (1 H, s), 7,32 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 6,50 (1 H, s), 6,28 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 3,94 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 1,48 (9 H, s). CLEM m/z 226,1v(M+H-tBu) $^+$; 182,2 (M+H-Boc) $^+$.

82B Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol- 3- il)-propiónico: se disolvió **82A** (0,95 g, 3,38 mmol) en MeOH (15 ml) y se transfirió a un matraz de hidrogenación de 250 ml. La solución se evacuó y se llenó con nitrógeno 3 veces y luego se añadió (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,1 g, 0,138 mmol). El matraz se conectó a un colector de hidrogenación y los contenidos se evacuaron y se llenaron con nitrógeno tres veces y luego se agitó a ta bajo una presión de 45-50 psi de H_2 durante 3-3,5 h. Se añadieron 20 mg más de catalizador como se ha descrito antes y la mezcla de reacción se agitó bajo 55 psi de H_2 a ta durante la noche. Se eliminó el MeOH en un evaporador rotatorio y el producto bruto se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de 80 g de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 20 min desde 0-60% de EtOAc en hexano proporcionando **82B** (0,928 g, 97%) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (500 MHz, CHCl_3) δ : 7,24 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 6,00 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 5,43 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 4,52 - 4,62 (1 H, m), 3,84 (3 H, s), 3,72 (3 H, s), 2,99 - 3,21 (2 H, m), 1,43 (9 H, s). CLEM m/z 228,2 (M+H-

tBu)⁺; 184,2 (M+H-Boc)⁺.

82C Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propiónico: se disolvió **82B** (0,92 g, 3,25 mmol) en THF (20 ml) y se añadieron hidróxido de litio 1 M (5,0 ml, 5,00 mmol) y un poco de MeOH. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 días a ta bajo nitrógeno. La reacción se diluyó con un poco de agua para disolver la pequeña cantidad de sólido y el THF se eliminó en un evaporador rotatorio. La fase acuosa se diluyó con solución de ácido cítrico al 5% para reducir el pH <5 y luego se extrajo 2 x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó proporcionando **82C** (0,79 g, 90%) como un sólido blanco cristalino. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,27 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,10 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,49 (1 H, d, J=6,6 Hz), 4,55 (1 H, t, J=6,6 Hz), 3,90 (3 H, s), 3,23 -3,36 (1 H, m), 3,10 - 3,24 (1 H, m), 1,46 (9 H, s). CLEM m/z 214,1 (M+H-tBu)⁺; 170,2 (M+H-Boc)⁺.

82D. 4-(2-Bromoacetil)fenilcarbamato de metilo: Se suspendió 4-aminoacetofenona en una mezcla 1:1 de dioxano y agua (150 ml) y se añadió NaOH (4,4g,0,11 mol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió el NaOH, luego se enfrió hasta 0°C antes de la adición gota a gota de clorofornato de metilo (8,5 ml, 0,11 mol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante otros 10 min y luego a ta durante 2 h, seguido por reposo durante la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y los sólidos residuales se repartieron entre EtOAc y agua. Las fases se separaron y la acuosa se volvió a extraer 2x con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó proporcionando un polvo castaño. El producto bruto se suspendió en EtOAc, se lavó 3 x con HCl 1N para eliminar la anilina sin reaccionar, luego se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó proporcionando 4-acetilfenilcarbamato de metilo como un sólido naranja/castaño (11,2 g, 53%). Se suspendió una porción de este material (3 g, 15,53 mmol) en CHCl₃ (60 ml) y se añadió bromo (0,960 ml, 18,63 mmol) en pequeñas porciones. Aproximadamente a la mitad de la adición, la mayor parte del material de partida se había disuelto en la mezcla de reacción naranja oscuro. En este punto, la mezcla se decoloró rápidamente con la formación de un precipitado castaño. El bromo restante se añadió durante ~ 5 min, luego se agitó la mezcla a ta. Después de ~ 30 min, el producto sólido se recogió por filtración y se lavó con CHCl₃ y se secó al aire durante la noche proporcionando la bromocetona (3,25 g, 77%) que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,14 (1 H, s), 7,95 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,59 (2 H, d, J=8,8 Hz), 4,83 (2 H, s), 3,57 - 3,83 (3 H, m).

82E Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: Se disolvió **82C** (0,79 g, 2,93 mmol) en DMF (10 ml) y se añadió KHCO₃ (0,352 g, 3,52 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo nitrógeno durante 0,5-1 h, luego se enfrió en un baño de hielo mientras se añadió gota a gota una solución de **82D** (0,958 g, 3,52 mmol) en 5 ml de DMF. La agitación continuó durante ~ 2 h en un baño de hielo y la reacción se dejó enfriar entonces hasta ta y luego se dejó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 2 x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El éster bruto se recogió en Xileno (8 ml) y se transfirió a un recipiente de microondas de 20 ml. Se añadió acetato amónico (2,261 g, 29,3 mmol), se tapó el tubo y la mezcla se calentó con agitación durante 30 min a 160°C en un Emrys Personal Microwave y luego se enfrió hasta ta. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo (que contenía xileno) se disolvió en cloruro de metileno más un poco de MeOH y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g que se eluyó con un gradiente de 30 min en cloruro de metileno hasta MeOH al 10% en cloruro de metileno proporcionando **82E** (0,685 g, 53,0%) como un sólido castaño oscuro. CLEM m/z 441,3 (M+H)⁺.

82F Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: se disolvió **82E** (0,68 g, 1,544 mmol) en una mezcla de cloroformo (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). A la solución se añadió N-clorosuccinimida (0,247 g, 1,852 mmol). Se acopló al matraz un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno, y la reacción se calentó en un baño de aceite a 60°C durante 4 h, se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc y luego se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se eluyó con un gradiente de 20 min desde cloruro de metileno hasta MeOH al 10% en cloruro de metileno proporcionando **82F** (0,625 g, 85%) como una espuma naranja-marrón. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,70 (1 H, s), 7,61 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,46 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,29 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,71 (1 H, s), 6,16 (1 H, s), 5,74 (1 H, s), 4,95 (1 H, dd, J=12,1, 6,6 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,37 (1 H, d, J=13,7 Hz), 3,21 (1 H, dd, J=15,1, 8,0 Hz), 1,45 (9 H, s). CL/EM m/z 475,2 (M+H)⁺.

82G Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal bis-HCl: se disolvió **82F** (0,625 g, 1,316 mmol) en dioxano (5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,00 mmol). Se formó un precipitado gomoso espeso. Se añadió suficiente MeOH para conseguir una solución homogénea que luego se agitó durante la noche a ta bajo nitrógeno. Se obtuvo una suspensión amarillo claro que se diluyó con éter y se agitó durante 15-20 min, entonces el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío proporcionando **82G** (0,57 g, 97%) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,84 (1 H, s), 8,73 (3 H, d, J=4,9 Hz), 7,66 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,52 - 7,57 (3 H, m), 5,91 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,40 - 4,78 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 3,27 - 3,37 (1 H, m), 3,19 - 3,27 (1 H, m). CLEM m/z 375,2 (M+H)⁺; 358,2 (M+H-NH₃)⁺.

82H. Ejemplo 82: se disolvió (5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (24,5 mg, 0,117 mmol) en 0,5 ml de THF y se trató con 40 ml de TEA seguido por una solución de clorofornato de 4-nitrofenilo (26 mg, 0,129 mmol) en 1 ml de THF. Esta mezcla se agitó a ta bajo nitrógeno durante ~ 30 min. Mientras tanto, se suspendió **82G** (50 mg, 0,112 mmol) en 1

ml de THF y se añadieron 40 ml de TEA junto con ~ 0,1 ml de DMF. Esta mezcla se mezcló a conciencia y luego se añadió como una suspensión a la mezcla de reacción de carbamato de 4-nitrofenilo. El vial se aclaró con otros 0,5 ml más de THF que también se añadieron a la reacción. El conjunto se agitó entonces durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x), NaOH 0,1 N y salmuera, seguidamente se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se volvió a disolver en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones del pico principal se evaporaron hasta un sólido blanco. El sólido se recogió en una mezcla de EtOAc y NaHCO₃ saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se volvió a lavar con más solución de NaHCO₃ seguido por salmuera, entonces se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de una mezcla de EtOAc/CH₂Cl₂/MeOH y se cargó en un rotor de gel de sílice de 2 mm que se secó y luego se eluyó por tlc preparativa rotatoria con CH₂Cl₂/EtOAc/EtOH 10:10: 1. Las fracciones de la banda UV principal se combinaron y se concentraron, y el residuo se secó durante la noche en una bomba de vacío proporcionando **Ejemplo 82** (11 mg, 16,14%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,46 (1 H, s), 9,83 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 7,55 - 7,61 (4 H, m), 7,49 - 7,54 (3 H, m), 7,47 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,64 (1 H, d, J=8,2 Hz), 6,54 (1 H, t, J=5,8 Hz), 5,82 (1 H, d, J=2,2 Hz), 4,92 - 5,02 (1 H, m), 4,02 (2 H, d, J=6,0 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3H, s), 2,98 - 3,07 (1 H, m), 2,89 - 2,97 (1 H, m). CLEM m/z 610,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 83

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico

83A. 1-(4-Metoxi-bencil)-1H-pirazol- 3- carbaldehído: Se suspendió hidruro sódico, 60% en aceite (0,229 g, 5,72 mmol), en DMF (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno con agitación. Se añadió una solución de 1H-pirazol-3-carbaldehído (0,5 g, 5,20 mmol) en DMF (5 ml) durante 5-10 minutos mediante jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 10-15 min seguido por la adición de cloruro de 4-metoxibencilo (0,815 ml, 5,98 mmol). Se continuó agitando durante la noche dejando fundir el baño de hielo y que la reacción llegara a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g que se eluyó con un gradiente de 30 min desde 0-40% de EtOAc en hexano. El producto mayoritario era 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,768 g, 68,3%) que se obtuvo como un aceite incoloro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,99 (1 H, s), 7,38 (1 H, s), 7,22 (2 H, d, J=8,2 Hz), 6,90 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,80 (1 H, d, J=2,7 Hz), 5,32 (2 H, s), 3,81 (3 H, s). La evaporación de las fracciones del pico minoritario proporcionó 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-carbaldehído como un sólido cristalino (0,138 g, 12,26%). RMN de ¹H (500 MHz, EDCl₃) δ: 9,85 (1 H, s), 7,59 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,26 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,91 (1 H, d, J=2,2 Hz), 6,83 (2 H, d, J=8,8 Hz), 5,67 (2 H, s), 3,77 (3 H, s).

83B. Ejemplo 83: Se usó **83A** on proporcionando **Ejemplo 83** siguiendo los procedimientos descritos antes para el **Ejemplo 82**. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (1 H, s), 7,52 - 7,62 (3 H, m), 7,41 - 7,52 (5 H, m), 7,01 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,73 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,05 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,15 (2 H, s), 5,07 (1 H, t, J=7,4 Hz), 4,04 - 4,20 (2 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,68 (3 H, s), 3,08 - 3,21 (2 H, m). CLEM m/z 716,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 84

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

84A Éster bencilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico: Se combinó Rac-serina (50 g, 0,475 mol) en dioxano (500 ml) con hidróxido sódico (38 g, 0,98 mol) en agua (200 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota anhídrido Boc (105 g, 0,48 mol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el dioxano y la fase acuosa se lavó con éter de petróleo. La fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con solución de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se concentró dando N-boc-dl-serina (79 g, 81 %). A este intermedio (14 g, 0,068 mol) en DMF (140 ml) se añadió carbonato de cesio (13,2 g, 0,041 mol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro de bencilo (11,7 g, 0,07 mol) se añadió gota a gota a 0°C y la reacción se agitó a ta durante la noche La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando cloroformo como eluyente dando el éster bencilico intermedio (17 g, 85%). Al éster bencilico (10 g, 0,0339 mol) en DCM (150 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de mesilo (5 g, 0,0435 mol). Se añadió entonces gota a gota trietil amina (10g, 0,0990 mol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se lavó con solución de bisulfato sódico al 1%, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando **84A** (10 g).

84B Éster metílico del ácido 3-((E)-2-benciloxicarbonil-2-terc-butoxicarbonilamino-vinil)-benzoico: A **84A** (10 g, 0,036 mol) disuelto en DMF (100 ml) se añadieron 3-yodobenzoato de metilo (9,5 g, 0,036 mol), acetato de paladio (0,25 g, 1,08 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11 g, 0,039 mol) y trietil amina (15 ml, 0,108 mol). La mezcla se llenó con nitrógeno durante 1 h, luego se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo dando **84B** (10 g,

67,5%).

84C Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-carboxietil)-benzoico: se colocó **84B** (1 g, 0,0024 mol) en metanol (10 ml) en un autoclave y la mezcla de reacción se desgasificó inyectando nitrógeno. Se añadió trifluorometanosulfonato de (-)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno)rodio(I) (100 mg, 10 mol%) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo inyectando nitrógeno. La reacción se colocó bajo 55 psi de hidrógeno y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró dando 0,7 g (70 %) de producto. Al intermedio quiral (0,6 g, 0,0014 mol) en metanol (3 ml) y acetato de etilo (3 ml) se añadió hidróxido de paladio (0,06 g) purgando la solución con nitrógeno gas. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a ta durante 4 h, luego se filtró a través de Celite® y se concentró dando **84C** (0,4 g, 86 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,08 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 1,23 (s, 9H). CLEM m/z 222 (M-H)⁻.

84D Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-2-oxo-etoxicarbonil]-etil)-benzoico: se disolvieron **84C** (4,0 g, 12,37 mmol) y bicarbonato potásico (1,49 g, 14,85 mmol) en DMF (30 ml) y se agitó bajo nitrógeno a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió **82D** (4,04 g, 14,85 mmol) disuelto en DMF (20 ml) gota a gota durante varios minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con agua y luego se extrajo 3 x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó proporcionando el cetoéster como un sólido blanco. CLEM m/z 513,2 (M-H)⁻; 515,1 (M+H)⁺.

84E Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico: se suspendieron **84D** (6,36 g, 12,37 mmol) y acetato amónico (19,07 g, 247 mmol) en o-xileno (60 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante 2 h, luego se dejó enfriar hasta ta. La reacción se diluyó con salmuera y se extrajo 3 x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dejando el producto bruto como un sólido rojo/marrón. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g que se había tratado previamente con trietilamina en cloruro de metileno, y eluyó con un gradiente de 30 min desde 0-20% de metanol en cloruro de metileno proporcionando el producto (2,76 g, 45,2%) como un sólido rosa/marrón. CLEM m/z 493,3 (M-H)⁻; 495,4 (M+H)⁺.

84F Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico: se disolvió **84E** en una mezcla de cloroformo (40 ml) y acetonitrilo (30 ml) dando una solución rosa/rojo. Tras la adición de N-clorosuccinimida (1,12 g, 8,38 mmol), la solución rosa/rojo viró a negro/marrón. La conversión en el producto deseado se confirmó por CLEM, luego se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo 3 x con cloruro de metileno. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-metanol al 10% en cloruro de metileno) proporcionando el producto clorado (2,40 g, 80%). CLEM m/z 527,3 (M-H)⁻; 529,4 (M+H)⁺.

84G Ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico: se disolvió **84F** (1,28 g, 2,43 mmol) en etanol (12 ml) y se agitó durante la noche con hidróxido sódico 1 M (6 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico acuoso diluido y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó proporcionando el ácido (1,16 g, 92%). CLEM m/z 515,4 (M+H)⁺; 513,3 (M-H)⁻.

84H Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico: se combinaron **84G** (0,75 g, 1,42 mmol), N-metilmorfolina (0,78 ml, 7,09 mmol) y morfolina (0,124 ml, 1,42 mmol) en DMF y se agitó durante varios minutos. Se añadieron EDC (0,33 g, 1,70 mmol) y HOBt (0,26 g, 1,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó proporcionando la amida producto como un sólido marrón. CLEM m/z 584,4 (M+H)⁺; 582,3 (M-H)⁻.

84I Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-amino-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, bis-sal del ácido trifluoroacético: se disolvió **84H** (0,828g, 1,418 mmol) en cloruro de metileno (6 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se eliminaron los volátiles en un evaporador rotatorio y el producto bruto se trituró varias veces con una mezcla de éter dietílico y hexanos proporcionando **84I** como un sólido marrón (0,69 g, 67,9%). CLEM m/z 482,2 (M-H)⁻; 484,1 (M+H)⁺.

84J. Ejemplo 84: se trataron 5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencilamina (0,022 g, 0,107 mmol) y trietilo amina (0,150 ml, 1,07 mmol) disuelta en THF (0,5 ml) con cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,022 g, 0,107 mmol) disuelto en THF (1 ml) dando una solución amarillo pálido turbia que se agitó durante 15 minutos. Se trató **84I** con solución acuosa saturada de NaHCO₃, luego se extrajo con EtOAc obteniendo la base libre correspondiente (0,052 g, 0,107 mmol) que se disolvió en THF (2 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a ta durante la noche. Los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria dejando la mezcla de producto bruto como un sólido amarillo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (H₂O/CH₃CN/TFA 98:2:0,05). El compuesto deseado se aisló como un sólido amarillo (0,0275 g, 30,7%)

después de evaporar los disolventes. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,00 - 3,13 (m, 2 H), 3,19 - 3,62 (m, 8 H), 3,66 (s, 3 H), 4,00 (d, $J=6,05$ Hz, 2 H), 4,93 - 5,01 (m, 1 H), 6,77 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,32 (t, $J=7,70$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 7,58 (s, 2 H), 9,77 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H). CLEM m/z 719,4 (M+H) $^+$.

5 Los **Ejemplos 85-87** de la Tabla 1 se prepararon de forma similar usando los procedimientos descritos para el **Ejemplo 84**.

Ejemplo 85

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-2-(3-carbamoil-fenil)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 86

10 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico**

Ejemplo 87

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-(3-metilcarbamoil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

15 **Ejemplo 88**

Ácido 3-((S)-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-etil)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético

20 **88A Éster metílico del ácido 3-((S)-2-amino-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico:** Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) a **84F** (0,7345 g, 1,389 mmol) disuelto en cloruro de metileno (6 ml) dando una solución marrón oscura. Después de agitar durante 30 min, se eliminaron los volátiles por evaporación rotatoria, dejando un sólido negro/marrón. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó proporcionando **88A** (0,4166 g, 70,0%) como un sólido marrón oscuro. CLEM m/z 427,2 (M-H) $^-$; 429,1 (M+H) $^+$.

25 **88B Éster metílico del ácido 3-((S)-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-etil)-benzoico:** Se disolvió 5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencilamina (0,204 g, 0,971 mmol) en THF (2 ml) con trietil amina (1,354 ml, 9,71 mmol). Se añadió clorofomato de 4-nitrofenilo (0,196 g, 0,971 mmol) disuelto en THF (3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos dando una suspensión amarilla pálido turbia. Se añadió **88A** (0,4166 g, 0,971 mmol) disuelto en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con NaOH acuoso diluido y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con hidróxido sódico acuoso diluido y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó proporcionando la urea (0,5383 g, 83%) como una espuma marrón oscuro. CLEM m/z 662,3 (M-H) $^-$; 664,2 (M+H) $^+$.

30 **88C.** El **Ejemplo 88** se preparó a partir de **88B** por hidrólisis del éster metílico usando el procedimiento descrito para **84G**. CLEM m/z 648,3 (M-H) $^-$; 650,1 (M+H) $^+$. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,08 (dd, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,00 (d, $J=5,50$ Hz, 2 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 6,52 (t, $J=6,05$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,48 - 7,60 (m, 7 H), 7,72 - 7,77 (m, 2 H), 9,77 (s, 1 H), 9,81 (s, 1H). RMN de ^{19}F (471 MHz, DMSO- d_6) δ : -74,59 (s, 3 F).

Ejemplo 89

Éster 2-metoxietílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

40 **89A Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[2-(4-nitro-fenil)-2-oxo-etoxicarbonil]-etil)-benzoico:** A una solución de **84C** (5,75 g, 17,78 mmol) en DMF (50 ml) se añadió carbonato de cesio (6,95 g, 21,34 mmol) y la mezcla se agitó a ta bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadió mediante jeringa bromuro de 4-nitrofenacilo (5,21 g, 21,34 mmol) en DMF (8 ml) durante varios minutos. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante otros 30 minutos más. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con 3 x diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó, dejando un sólido oscuro. La filtración en diclorometano/metanol dio algo de producto como un sólido blanquecino. Se purificó más producto disolviendo el residuo restante en cloruro de metileno y cargando en un cartucho de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 30 minutos desde metanol al 0-10% en diclorometano proporcionando **89A** (8,5363 g, 99%). CLEM m/z 485,1 (M-H) $^-$.

50 **89B Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico:** se calentó una suspensión de **89A** (8,5363 g, 17,55 mmol) y acetato amónico (27 g, 350 mmol) en o-xileno (75 ml) a 145°C durante 1,5 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo 3 x con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se

evaporó proporcionando **89B** (8,19 g, 100%). CLEM m/z 467,4 (M+H)⁺; 465,4 (M-H)⁻.

89C Éster metílico del ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico: se disolvió **89B** (8,19 g, 17,55 mmol) y N-clorosuccinamida (2,80 g, 20,97 mmol) en 100 ml de una mezcla 1:1 de diclorometano y acetonitrilo, y la reacción se calentó a 60°C durante 4,5 h. Después de enfriar hasta ta, la reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo resultante se disolvió cloruro de metileno, se cargó en un cartucho de gel de sílice de 120 g, y eluyó con un gradiente de 30 minutos desde metanol al 0-10% en diclorometano proporcionando **89C** (5,45 g, 62%). CLEM m/z 499,2 (M-H)⁻; 501,1 (M+H)⁺.

89D Ácido 3-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-2-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-etil)-benzoico: se agitaron **89C** (3,0 g, 5,99 mmol) e hidróxido sódico 1 M (18 ml, 18,00 mmol) en etanol (36 ml) durante la noche. La reacción se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo 3 x con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó dando **89D** (2,41 g, 83%). CLEM m/z 485,2 (M-H)⁻; 487,1 (M+H)⁺.

89E Éster t-butílico del ácido ((S)-1-[5-cloro-4-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-carbámico: se combinaron **89D** (2,41 g, 4,95 mmol), morfolina (0,431 ml, 4,95 mmol), y N-metilmorfolina (2,72 ml, 24,75 mmol) en DMF (30 ml). EDC (1,139 g, 5,94 mmol) y HOBt (0,910 g, 5,94 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de N₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó dando **89E** (2,75 g, 100%). CLEM m/z 554,3 (M-H)⁻; 556,2 (M+H)⁺.

89F Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[4-(4-amino-fenil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-carbámico: A una suspensión de **89E** (2,75 g, 4,95 mmol) y polvo de zinc (3,24 g, 49,5 mmol) en etanol (150 ml) se añadió cloruro amónico (0,794 g, 14,85 mmol) disuelto en agua (6 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, luego se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en un cartucho de gel de sílice de 80 g, y eluyó con un gradiente de 25 minutos desde acetato de etilo 0-60% en hexanos proporcionando **89F** (0,6645 g, 25,5%). CLEM m/z 524,3 (M-H)⁻; 526,2 (M+H)⁺.

89G Éster 2-metoxietílico del ácido [4-(2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico: se disolvió **89F** (0,6645 g, 1,263 mmol) en THF (20 ml) y se agitó con carbonato potásico (0,436 g, 3,16 mmol) durante varios minutos. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloroformiato de 2-metoxietilo (0,323 ml, 2,78 mmol). Después de 30 min, la reacción se dejó calentar hasta ta. Después de agitar 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 x con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se agitó sobre resina PS tris-amina (200 mg) durante la noche para eliminar el exceso de cloroformiato. La filtración a través de un lecho corto de Celite® y evaporación dio una mezcla de productos que se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y piridina (0,202 ml, 2,500 mmol). Se añadió cloroformiato de 2-metoxietilo (0,232 ml, 2,000 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,25 h. Se evaporaron los volátiles y el residuo resultante se disolvió en metanol (12 ml) y se agitó con NaOH 1 N (4 ml) durante 30 min. La evaporación de la mezcla de reacción dio un aceite rojo oscuro que se diluyó con agua y se extrajo con 3 x acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó dando **89G**. CLEM m/z 626,3 (M-H)⁻; 628,3 (M+H)⁺.

89H Éster 2-metoxietílico del ácido [4-(2-((S)-1-amino-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético: se disolvió **89G** (0,628 g, 1 mmol) en diclorometano (8 ml) y se agitó con ácido trifluoroacético (0,077 ml, 1,000 mmol) durante la noche. Después de evaporar los volátiles, el residuo marrón resultante se trituró varias veces con una mezcla de éter y hexanos dando **89H** como la sal bis-TFA (0,5756 g, 76%). CLEM m/z 526,3 (M-H)⁻; 538,2 (M+H)⁺.

89I. Ejemplo 89: A 5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencilamina (,025 g, 0,119 mmol) disuelto en THF (0,5 ml) se añadió trietilamina (0,166 ml, 1,193 mmol) y luego cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,024 g, 0,119 mmol) disuelto en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. Mientras tanto, se trató **89H** (0,098 g, 0,130 mmol) con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc obteniendo la base libre. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó dejando la base libre que se disolvió en THF (1,5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con hidróxido sódico acuoso diluido y se extrajo 3 x con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con hidróxido sódico acuoso diluido y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo resultante se volvió a disolver en metanol, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (HCH₃CN/H₂O/TFA) proporcionando el **Ejemplo 89** (33,4 mg, 31,9%). CLEM m/z 763,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,99 - 3,67 (m, 8 H), 3,00 - 3,17 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 4,01 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 4,18 - 4,21 (m, 2 H), 4,92 - 5,02 (m, 1 H), 6,52 (t, J=6,32 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 4 H), 7,58 (s, 2 H), 9,82 (s, 1 H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplos 90 y 91 de la Tabla 1 se prepararon a partir de los aminoácidos protegidos con Boc disponibles de forma comercial indicados siguiendo los procedimientos descritos para **84D, 84E, 84F, & 84I**.

Ejemplo 90**Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-butil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

5 (A partir de Boc-NVa-OH): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, J=7,42 Hz, 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 2 H), 1,59 -1,75 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,05 (d, J=6,05 Hz, 2 H), 4,72 (q, J=7,51 Hz, 1 H), 6,49 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 3 H), 7,57 - 7,61 (m, 4 H), 9,77 (s, 1 H), 9,84 (s, 1H), 12,51 (s, 1 H). CLEM m/z 558,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 91**Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-pentil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

10 (A partir de Boc-NLe-OH): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83 (t, J=7,03 Hz, 3 H), 1,10 - 1,32 (m, 4 H), 1,58 -1,78 (m, J=30,32 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3H), 4,04 (d, J=5,71 Hz, 2 H), 4,64 - 4,75 (m, 1 H), 6,50 (t, J=5,71 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,45 - 7,63 (m, 7 H), 9,78 (s, 1H), 9,85 (s, 1 H). CLEM m/z 572,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 92**4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético**

15 **92A. 5-Cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzocitrilo:** Se combinaron 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,25 g, 1,607 mmol), carbonato potásico (0,44 g, 3,18 mmol), y pirrolidina (0,2 ml, 2,418 mmol) en DMF (1,5 ml) y se agitó 72 h. La reacción se repartió con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró proporcionando **92A** como un sólido blanco (0,33 g, 94%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,97 - 2,08 (m, 4 H), 3,52 - 3,66 (m, 4 H), 6,50 - 6,65 (m, 1 H), 7,19 - 7,31 (m, 1 H), 7,38 (t, J=2,65 Hz, 1 H). CLEM m/z 207,0 (M+H)⁺.

25 **92B. (5-Cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil)metanamina:** A **92A** en 20 ml de NH₃ 2M en MeOH, se añadió suspensión de níquel Raney, y la reacción se agitó bajo 50 psi de H₂ durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite[®], se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El residuo obtenido se repartió en éter dietílico/HCl 1N y se separaron las fases. La fase acuosa se basificó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄) proporcionando **92B** como un aceite amarillo (0,23 g). CLEM m/z 211,2(M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,92 (q, J=6,48 Hz, 4 H), 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 3,05 - 3,25 (m, 4 H), 3,72 - 4,07 (m, 2 H), 6,78 - 6,89 (m, 1 H), 7,08 (dd, J=8,59, 2,53 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H).

30 **92C Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico:** A éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (100,0g, 0,35 mol) en tolueno (1 l) a -78°C se añadió DIBAL-H (solución 2M en tolueno, 322 ml, 0,64 mol) gota a gota y la reacción se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se inactivó con metanol (40 ml) y la mezcla se agitó con NH₄Cl (350 g en 100 ml de agua) durante 10 min. La solución se filtró a través de Celite[®] y las sales de aluminio se lavaron con acetato de etilo frío y agua. Las capas del filtrado y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a una temperatura inferior a 35°C proporcionando éster terc-butílico del ácido ((S)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico (93 g). A este intermedio (93 g, 0,37 mol) en metanol (1 l) se añadió glixal trimérico dihidratado (39,2 g, 0,18 mol), seguido por NH₃ 2M en metanol (838 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó y el bruto se purificó por cromatografía en columna seguido por cristalización en hexano proporcionando **92C** como un sólido gris (23 g, 23 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9,8 (s ancho, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,32, 4,91(2d, 2H), 3,32 (d, 2H), 1,3(s, 9H). CLEM m/z 287(M+H)⁺.

40 **92D Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[5-bromo-1-(4-metoxi-bencil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-carbámico:** A una solución de **92C** (115,0 g, 0,49 mol) en DMF (1400 ml) a 0°C se añadió cloruro de p-metoxibencilo (100,4 g, 0,64 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El bruto se purificó por cromatografía en columna obteniendo éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil)-carbámico como un sólido blanco (120 g, 74 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,21 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,78 (m, 6H), 6,6 (s, 1H), 5,08, 5,04 (2d, 1H), 4,64 (dd, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,2 (m, 1H), 1,3 (m, 9H). CLEM m/z 407 (M+H)⁺. A este intermedio (25 g, 60 mmol) en acetonitrilo a -20°C se añadió N-bromosuccinimida (8,7 g, 49 mmol) en varias porciones y la reacción se agitó a -20°C durante 30 min. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna dando **92D** como un sólido blanco (11 g, 38 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,25 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (m, 6H), 5,2 (s, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,8 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,2 (m, 2H), 1,3 (m, 9H). CLEM m/z 486 (M+H)⁺.

55 **92E Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico:** A una solución de **92D** (30 g) en anisol (100 ml) se añadió TFA (250 ml) y la reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó completamente, se basificó con solución de NaOH al 5 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La recristalización en hexano dio (S)-1-(5-bromo-1H-imidazol-2-

il)-2-fenil-etilamina como un sólido blanco **6** (11 g, 67 %). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz), δ 7,26 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,09 (m, 2H). CLEM m/z 266 (M+H) $^+$. A este intermedio (10g, 37 mmol) en cloroformo (250 ml) se añadió Boc anhídrido (8,6 g, 39 mmol) gota a gota a -15°C durante un período de 30 min. La reacción se calentó hasta 15°C y se agitó a la misma temperatura durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por recristalización en hexano dando **92E** como un sólido blanquecino (12,5 g, 91 %). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 10,2 (s ancho, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 1,38 (s, 9H). CLEM m/z 366 (M+H) $^+$.

92F. Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: A **92E** (4,5g, 12,2 mmol) se añadieron ácido 4-(metoxicarbonilamino)-fenil borónico (2,97g, 15,0 mmol), y carbonato potásico (5g, 36 mmol). A esta mezcla se añadió DME/agua 4:1 (100 ml) que se había desgasificado con N_2 . Se añadió tetraquis[(trifenil)fosfina]paladio (0,7g, 0,61mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante 24 h. La reacción se enfrió y los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se repartió con acetato de etilo/ agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó (MgSO_4). La filtración y concentración proporcionó éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico como una espuma amarilla (8,1g). CLEM m/z 437,02 (M+H) $^+$. A este intermedio (5,3g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (1,8 g, 13,4 mmol), y la reacción se calentó hasta 55°C durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se repartió con acetato de etilo/carbonato sódico acuoso saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó (MgSO_4). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) proporcionó **92F** (1,92g, 33,6% en las 2 etapas) como una espuma amarilla. CLEM m/z 471,3 (M+H) $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,39 (s, 9 H), 3,30 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,85 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 5,20 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 4 H), 7,38 - 7,56 (m, 5 H).

92G. 4-(2-(1-Amino-2-fenilet)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo: A **92F** (2 g, 4,25 mmol) en DCM (75 ml) se añadió TFA (32 ml) y la mezcla se agitó durante 24 h. La reacción se concentró, se inactivó con agua y se extrajo con éter (2 x 100 ml). La fase acuosa se basificó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó (MgSO_4). La fase orgánica se concentró hasta una espuma castaña (0,35 g). La capa de éter anterior también se basificó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró proporcionando **92G** como una espuma castaña (1,5 g de base libre). CLEM m/z 371,2 (M+H) $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,45 (dd, $J=8,59$, 6,57 Hz, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 2 H), 7,23 - 7,37 (m, 3 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H).

92H. Ejemplo 92: A una solución de **92G** (36 mg, 0,097 mmol) en THF (2 ml) se añadió carbonildiimidazol (17,32 mg, 0,107 mmol) y TEA (0,041 ml, 0,291 mmol), y la reacción se agitó 30 min. A esta mezcla se añadió **92B** (22,50 mg, 0,107 mmol), y se continuó agitando durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). La purificación por HPLC de fase inversa (MeOH , H_2O , TFA) seguida por concentración de la fracción deseadas y liofilización proporcionó **92H** (18 mg, 22%) como un sólido blanco. CLEM m/z 607,3 (M+H) $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 2,03 (s, 4 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,29 - 3,49 (m, 4 H), 3,65 (s, 3 H), 4,16 - 4,32 (dd, $J=15,79$, 39,23 Hz, 2H), 4,91 (dd, $J=8,46$, 6,69 Hz, 1 H), 7,01 - 7,14 (m, 5 H), 7,41 - 7,45 (m, 5 H), 7,45 (t, $J=2,91$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

Ejemplos 93-98 de la Tabla 1 se prepararon de forma similar usando los procedimientos descritos para el **Ejemplo 92**.

Ejemplo 93

Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-(3-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

Sólido incoloro. CLEM m/z 532,92 (M+H) $^+$; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,15 - 3,20 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 5,07 (t, $J=7,45$ Hz, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 - 7,32 (m, 6 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 4 H).

Ejemplo 94

Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-(3-cloro-2,6-difluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

Sólido incoloro. CLEM m/z 573,83(M+H) $^+$. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,32 - 4,48 (m, 2 H), 5,05 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H).

Ejemplo 95

Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-(3,6-dicloro-2-fluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

55

Sólido incoloro. CLEM m/z 569,85 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,19 - 2,23 (m, 3 H), 3,16 (d, J=7,58 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,38 - 4,51 (m, 2 H), 5,05 (t, J=7,45 Hz, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 4 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,45 - 7,54 (m, 4 H).

Ejemplo 96

- 5 **Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-(4-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

Sólido incoloro. CLEM m/z 532,91 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,18 (dd, J=7,45, 2,91 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,07 (s, 2 H), 4,21 - 4,37 (m, 2 H), 5,09 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,14 - 7,18 (m, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 5 H), 7,34 - 7,38 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 4 H).

- 10 **Ejemplo 97**

Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-benzoilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

CLEM m/z 503,89 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,15 - 3,25 (m, 2 H); 3,75 (s, 3 H), 4,17 - 4,36 (m, 2 H), 5,10 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 7 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (s, 4 H).

- 15 **Ejemplo 98**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(5-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

CLEM m/z 555,75 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,09 - 3,21 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,21 - 4,42 (m, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,11 - 7,27 (m, 7 H), 7,46 - 7,50 (m, 2 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H).

- 20 **Ejemplo 99**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

- 25 El **Ejemplo 99** se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 16**. CLEM m/z 589,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H(400 MHz, CD₃OD) δ: 2,02 (s, 4 H), 2,96 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 - 3,16 (m, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 4 H), 4,16 - 4,32 (m, 2 H), 4,96 (dd, J=8,46, 6,69 Hz, 1 H), 6,98 - 7,19 (m, 5 H), 7,33 (dd, J=8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1H).

Ejemplo 100

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(1H-imidazol-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético

- 30 El **Ejemplo 100** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de sal bis-clorhidrato de(1H-imidazol-2-il)metanamina y **52B**. CLEM m/z 494,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,13 - 3,24 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,46 - 4,51 (m, 1 H), 4,56 - 4,61 (m, 1H), 5,06 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,41 (s, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 4 H).

Ejemplo 101

- 35 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético**

- 40 **101A. C-(3-Fluoro-piridin-2-il)-metilamina, sal bis-clorhidrato:** Siguiendo el procedimiento de Burgey, et al. (J. Med. Chem., 2003, 46, 461-473), se añadió a 3-fluoropicolinonitrilo (0,2 g, 1,638 mmol) y paladio 10% sobre carbón (50 mg, 0,470 mmol) etanol (20 ml) y varias gotas de HCl conc. La reacción se agitó bajo 35 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró dando **101A** como un sólido blanco (0,37 g). CLEM m/z 127,1 (M+H)⁺.

- 45 **101B.** El **Ejemplo 101** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **101A** y **52B**. CLEM m/z 523,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,45 - 4,63 (m, 2 H), 5,13 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 3 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 4 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 8,36 (d, J=4,80 Hz, 1 H).

Ejemplo 102

Ácido 1-[4-cloro-2-(3-[(S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil]-fenil]-piperidin-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

5 **102A. Éster etílico del ácido 1-(4-cloro-2-ciano-fenil)-piperidin-3-carboxílico:** se combinaron 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,2 g, 1,286 mmol), piperidin-3-carboxilato de etilo (0,300 ml, 1,929 mmol), y carbonato potásico (0,355 g, 2,57 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó proporcionando **102A** como un aceite transparente (0,3 g). CLEM m/z 293,2 (M+H)⁺.

10 **102B. Éster etílico del ácido 1-(2-Aminometil-4-cloro-fenil)-piperidin-3-carboxílico:** se agitaron **102A** (0,37 g, 1,327 mmol), NH₃ 2M en MeOH (20 ml) y una pipeta de suspensión de níquel Raney bajo 50 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®], se evaporó, se volvió a disolver en EtOAc y se secó (MgSO₄). La filtración y evaporación dieron **102B** como un aceite transparente (0,278 g). CLEM m/z 297,3 (M+H)⁺; 280,2 (M+H-NH₃)⁺.

102C. Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil]-fenil]-piperidin-3-carboxílico: **102C** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **102B** y **52B**. CLEM m/z 693,4 (M+H)⁺.

15 **102D. Ejemplo 102:** A **102C** (8,3 mg, 0,012 mmol) en THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (2,51 mg, 0,060 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Después de evaporar los volátiles el **Ejemplo 102** se purificó by HPLC (MeOH, H₂O, TFA). CLEM m/z 665,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,22 (dd, J=15,03, 7,71 Hz, 1 H), 1,70 - 2,01 (m, 4 H), 2,88 - 3,14 (m, 4 H), 3,29 - 3,40 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,07 - 4,40 (m, 2 H), 4,96 (dd, J=8,84, 6,32 Hz, 1 H), 6,94 - 7,17 (m, 5 H), 7,34 - 7,49 (m, 7 H).

Ejemplo 103

20 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(2,5-dicloro-tiofen-3-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

25 **103A. 3-Bromometil-2,5-dicloro-tiofeno:** Se añadió gota a gota complejo de borano-THF (6,009 ml, 6,01 mmol) a una solución en THF (5 ml) de ácido 2,5-diclorotiofeno-3-carboxílico (296 mg, 1,502 mmol). La solución resultante se agitó a ta bajo argon durante la noche. La reacción se inactivó con HCl diluido (12 ml) y se agitó a ta durante 1h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con solución de NaOH y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó proporcionando (2,5-dicloro-tiofen-3-il)-metanol, que se purificó por cromatografía ultrarrápida. CLEM m/z 183,2 (M+H)⁺. A una solución de este intermedio (215 mg, 1,175 mmol) en DCM (7 ml) se añadió PBr₃ (0,144 ml, 1,527 mmol) mediante jeringa. La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argon durante 15 min, luego se inactivó con agua (18 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró proporcionando **103A** (250 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 4,47 (s, 2 H), 7,02 (s, 1 H).

35 **103B. C-(2,5-Dicloro-tiofen-3-il)-metilamina:** A **103A** (250 mg, 1,016 mmol) en DMF (4 ml) se añadió azida de sodio (661 mg, 10,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando 3-azidometil-2,5-dicloro-tiofeno (135 mg). A una solución de este intermedio (135 mg, 0,519 mmol) en metanol (5 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbón. La mezcla de reacción se agitó a ta bajo un globo de hidrógeno durante 1 h. La mezcla se filtró y el catalizador se lavó con MeOH. El filtrado reunido se concentró y el residuo resultante se disolvió en HCl 0,25 N (2 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando **103B** (41 mg). CLEM m/z 182,1 (M+H)⁺.

40 **103C.** El **Ejemplo 103** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **103B** y **2B**. CLEM m/z 578,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,08 - 4,15 (m, 2H), 5,11 (t, J=7,69 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,16 (d, J=6,59 Hz, 2H), 7,25- 7,31 (m, 3 H), 7,50-7,58 (m, 4H).

Ejemplos 104 y 105

45 **1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-fenoxi-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético y 1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-fenoxi-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

50 **104A. 5-Cloro-2-fenoxi-benzonitrilo:** Una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,318 g, 2,044 mmol), fenol (0,192 g, 2,044 mmol), y carbonato potásico (1,515 g, 10,96 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50mL), se secó (MgSO₄) y se evaporó dando **104A**. CLEM m/z 230,2 (M+H)⁺.

55 **104B y 105C. 5-Cloro-2-fenoxi-bencilamina y 2-fenoxi-bencilamina:** se añadió LAH (76 mg, 1,99 mmol) a una solución en THF (5 ml) de **104A** (457 mg, 1,99 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. Después de inactivar la reacción con metanol (5 ml) y solución de hidróxido sódico (20 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró dando una mezcla de **104B**, CLEM m/z 234,1 (M+H)⁺, y **104C**, CLEM m/z 200,2 (M+H)⁺.

104D y 104E. Ejemplos 104 y 105: Los compuestos del epígrafe se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de la mezcla descrita anterior de **104B/104C** y **1E**. Los compuestos se separaron y se purificaron por HPLC prep. **Ejemplo 104:** CLEM m/z 6122 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,98 (d, J= 9,2Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (dd, J= 1,4 & 8,7Hz, 1H), 7,49-7,12 (m, 10H), 6,97 (dd, J= 1,0 & 8,7z, 2H), 6,80 (d, J= 8,7Hz, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,37 (q(AB), 2H), 3,25 (m, 2H). **Ejemplo 105:** CLEM m/z 578,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,98 (d, J= 8,6Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53(dd, J= 1,4 & 8,7Hz, 1H), 7,31-7,05(m, H), 6,94(dd, J= 1,0& 8,7Hz, 1H), 5,12 (t, 1H), 4,39 (q(AB), 2H), 3,21(m, 2H).

Ejemplo 106

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metilsulfanil-metil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 106** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de 5-cloro-2-metilsulfanilmetil-bencilamina y **1E**. CLEM m/z 580,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,87 (dd, J= 0,7 & 8,6Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (dd, J= 1,4 & 8,7Hz, 1H), 7,24-6,95(m, 8H), 5,01 (t, 1H), 4,78 (q,AB), 2H), 3,61 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 1,89 (s, 3H).

Ejemplo 107

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-[5-cloro-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-bencil]-urea, sal del ácido trifluoroacético

107A. 5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-benzonitrilo: una mezcla de 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,29 g, 1,86 mmol), (tetrahidrofuran-2-il)metanol (0,19 g, 1,86 mmol) y carbonato potásico (0,81 g, 5,86 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante la noche. A esta mezcla se añadió NaH (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc(2 x), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **107A** (0,35 g, 75%). CLEM m/z 238,2 (M+H)⁺.

107B. 5-Cloro-2-(tetrahidrofuran-ilmetoxi)-bencilamina: Se añadió una pequeña cantidad de níquel Raney a 107A (0,35 g, 1,47 mmol) en solución de MeOH/amoniaco (30 ml) y la reacción se agitó bajo 60 psi de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró dando **107B**. CLEM m/z 242,2 (M+H)⁺.

107C. El **Ejemplo 107** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **107B** y **1E**. CLEM m/z 620,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,85 (d, J= 8,3Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 (dd, J= 1,4 & 8,4Hz, 1H), 7,16-7,03 (m, 7H), 6,82 (d, J= 8,4Hz, 1H), 5,00 (t, 1H); 4,18 (s, 3H), 3,95-70 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,05-1,69 (m, 4H).

Ejemplo 108

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

108A. C-(5-cloro-tiofen-2-il)-metilamina, sal del ácido trifluoroacético: A una solución de 5-clorotiofeno-2-carbaldehído (1,0 g, 6,82 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadieron acetato amónico (1,052 g, 13,64 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (1,590 g, 7,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante 2 días. La reacción se inactivó con MeOH y agua y luego se evaporó. El producto se purificó HPLC preparativa dando **108A** (142 mg, 7,96%). CLEM m/z 148,04 (M+H)⁺.

108B. El **Ejemplo 108** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **108A** y **52B**. CLEM m/z 544,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,17 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,27 - 4,34 (m, 2 H), 5,06 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=3,52 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=3,95 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,23 (ddd, J=14,39, 7,14, 7,03 Hz, 3 H), 7,53 (s, 4 H).

Ejemplo 109

Éster terc-butílico del ácido [2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-1-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de **65G** (50 mg, 0,131 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadieron ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-clorofenil)propanoico (50 mg, 0,167 mmol), PyBOP (100 mg, 0,192 mmol) y DIEA (0,1 ml, 0,573 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante la noche. El producto bruto se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa dando **109** (24 mg, 23,54%). CLEM m/z 662,36 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, dos diastereómeros) δ: 1,35 (d, J=9,67 Hz, 9 H), 2,47 - 2,73 (m, 2 H), 3,02 - 3,25 (m, 2 H), 4,81- 5,04 (m, 1 H), 5,15 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,02 - 7,34 (m, 8 H), 7,41 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 7,85 (ddd, J=8,68, 2,09, 1,98 Hz, 1H), 8,15 - 8,31 (m, 1 H).

Ejemplo 110

N-((S)-1-[5-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-

propionamida, sal del ácido trifluoroacético

110A. **6-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-1H-indazol-3-ilamina, sal del ácido bis-trifluoroacético:** una mezcla de **1D** (3,0 g, 6,8 mol) y monohidrato de hidrazina (3,5 ml, 72,2 mmol) en n-butanol (35 ml) se llevó a reflujo en un baño de aceite a 120°C durante 3 h, luego se enfrió hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando un sólido blanquecino. CLEM m/z 453 (M+H)⁺. El sólido se volvió a disolver en una mezcla de TFA (5 ml) y diclorometano (7mL) y se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se evaporó dando un aceite naranja que se trituró 2X con éter dietílico y luego 2X con hexano. El sólido amarillo-naranja claro resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos y se secó a vacío proporcionando la amina desprotegida como su sal bis TFA (4g, 99% en las dos etapas). CLEM m/z 353 (M+H)⁺.

110B. El **Ejemplo 110** se preparó acoplado **63A** y la base libre de 110A de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 587,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, metanol-D₄) δ: 9,44 (s, 1H), 7,95 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,43 (dd, J= 8,8,2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,24-7,11 (m, 5H), 5,12 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 3,19 (dd, J= 13,2, 7,9 Hz, 1H), 3,09 (dd, J= 13,6, 7,9 Hz, 1H), 2,67 (t, J= 7,3 Hz, 2H), 2,45 (t, J= 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 112**3-Amino-N-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-fenil)-propionamida, sal del ácido bis-trifluoroacético**

El **Ejemplo 112** se preparó por tratamiento del **Ejemplo 109** con TFA en CH₂Cl₂ seguido por purificación por HPLC prep. CLEM m/z 562,27 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,83 - 2,93 (m, 2 H), 3,04 - 3,14 (m, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 1 H), 4,60 - 4,68 (m, 1 H), 5,17 (td, J=7,69, 3,52 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 3 H), 7,43 - 7,47 (m, 1 H), 7,84 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,20 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 113**N-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 113** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 109** a partir de **63A** y **65G**. CLEM m/z 615,33 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,47 (t, J=7,47 Hz, 2 H), 2,67 (t, J=6,81 Hz, 2 H), 3,13 - 3,17 (m, 2 H), 5,14 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,11 - 7,14 (m, 2 H), 7,18 - 7,26 (m, 3 H), 7,36 - 7,45 (m, 3 H), 7,50 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 114

Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-[3-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-bencil]-ureido)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

114A. **5-(4-Cloro-2-metil-fenil)-1-tritil-1H-tetrazol:** A 4-cloro-2-metil-benzonitrilo (4 g, 26,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió azida de sodio (5,15 g, 79 mmol) y cloruro amónico (4,23 g, 79 mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y se añadió azida de sodio adicional (3,4 g) y NH₄Cl (2,8 g). La reacción se calentó 24 h a 110°C, luego se repartió con Et₂O/NaOH 1 N/agua y se extrajo con Et₂O. La fase acuosa se acidificó y el 5-(4-cloro-2-metil-fenil)-1H-tetrazol se recogió por filtración como un precipitado blanco (3,45 g). CLEM m/z 195,2 (M+H)⁺. A este intermedio (3,45 g) se añadió DMF (20 ml), cloruro de tritilo (5,45 g, 19,55 mmol), y TEA (3,68 ml, 26,4 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró proporcionando **114A** (8 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,49 (s, 3 H), 7,10 - 7,19 (m, 5 H), 7,22 - 7,29 (m, 3 H), 7,27 - 7,40 (m, 9 H), 8,03 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

114B. **5-(2-Azidometil-4-cloro-fenil)-1-tritil-1H-tetrazol:** A **114A** (4 g, 9,15 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió NBS (1,711 g, 9,61 mmol) y peróxido de benzoilo (30 mg, 0,124 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se añadieron más NBS y peróxido y la reacción se calentó otras 2 h. La reacción se enfrió hasta ta, se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 5-(2-bromometil-4-cloro-fenil)-1-tritil-1H-tetrazol (3,5 g, 74,1%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,78 (s, 2 H), 7,04 - 7,14 (m, 5 H), 7,24 7,35 (m, 1 H), 7,40 (d, J=2,02 Hz, 1 H), 8,06 (d, J=8,34 Hz, 1 H). Este intermedio (1,57 g, 3,04 mmol) y azida de sodio (0,198 g, 3,04 mmol) en DMF (8 ml) se agitaron durante dos días. La reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **114B**. CLEM m/z 195,2 (M+H-N₃)⁺; 152,1 (M+H-N₆)⁺.

114C. **5-Cloro-2-(1H-tetrazol-5-il)-bencilamina:** A **114B** (0,153 g, 0,649 mmol) en NH₃ 2M/MeOH (5 ml) se añadió una pequeña cantidad de suspensión de níquel Raney y la reacción se agitó bajo 25 psi de H₂ durante 3 h, luego bajo 50 psi de H₂ durante 1 h. La reacción se filtró y se concentró dando **114C**. CLEM m/z 210,2 (M+H)⁺; 193,2 (M+H-NH₃)⁺.

114D. El **Ejemplo 114** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo**

16 a partir de **114C** y **52B**. CLEM m/z 606,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,08 (d, J=7,58 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,39 (d, J=3,28 Hz, 2 H), 4,95 (t, J=7,58 Hz, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 3 H), 7,37 (dd, J=8,34,2,02 Hz, 1 H), 7,43 (s, 4 H), 7,46 (d, J=2,27 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=8,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 115

5 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-il-propionilamino)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

Se sintetizó ácido 3-tiofen-3-il-propiónico a partir de ácido (E)-3-tiofen-3-il-acrílico siguiendo un procedimiento de la bibliografía (Bonini, et al., Eur. J. Org. Chem., 2004, 21, 4442-4451). Este intermedio se acopló a **52B** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **62C** dando el **Ejemplo 115**. CLEM m/z 509,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,48 (t, J=7,47 Hz, 2 H), 2,84 (t, J=7,47 Hz, 2 H), 3,05 - 3,11 (m, 1 H), 3,17 - 3,23 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 5,18 (m, 1 H), 6,87 (d, J=5,27 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 2 H), 7,19 (d, J=7,03 Hz, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,51 (q, J=8,79 Hz, 4 H).

Ejemplo 116

15 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-ciclopropil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

116A Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-Amino-2-ciclopropil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético: **116A** se preparó a partir de ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-ciclopropil-propiónico disponible de forma comercial siguiendo los procedimientos descritos para **84D**, **84E**, **84F**, y **84I**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 7,63 (d, 2H, J=8), 7,52 (d, 2H, J=8), 4,07 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,30 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

116B. El **Ejemplo 116** se preparó acoplando **63A** con **116A** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 569 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 9,47 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, J=8), 7,55 (m, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8), 7,40 (m, 2H), 4,96 (t, 1H, J=7), 3,75 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,76 (t, 2H, J=7), 2,50 (t, 2H, J=7), 1,71 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,10 (m, 1H), 0,0 (m, 1H).

Ejemplo 117

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

30 **117A. 1-(2-Bromo-4-metil-fenil)-1H-tetrazol:** A una solución de 2-bromo-4-metilanilina (7,50 g, 40,3 mmol) en AcOH (20 ml) se añadieron ortoformiato de trimetilo (4,71 g, 44,3 mmol) y azida de sodio (3,93 g, 60,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno, calentando desde 0°C hasta ta, durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (2 x), NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (7,90 g, 82 % de rendimiento). CLEM m/z 241,11 (M+H)⁺.

35 **117B Ácido 3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico:** A una mezcla de **117A** (956 mg, 4,00 mmol), 3,3-dietoxiprop-1-eno (1562 mg, 12,00 mmol) y Bu₄NCl (1110 mg, 4,00 mmol) en DMF (22 ml) se añadió Bu₃N (1480 mg, 8,00 mmol). A esta mezcla bajo N₂ se añadió Pd(OAc)₂ (26,9 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 1,5 h, luego se enfrió hasta ta y se inactivó con HCl 2N (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, luego se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando éster etílico del ácido 3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico (695 mg, 66,8%). CLEM m/z 261,2 (M+H)⁺. A una solución de este intermedio (690 mg, 2,65 mmol), en THF (10 ml) se añadió LiOH 2N (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h, luego se acidificó hasta pH 3-4 con HCl 2N a 0°C. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se purificó por HPLC prep dando **117B** (567 mg, 92%). CLEM m/z 233,2 (M+H)⁺.

45 **117C.** El **Ejemplo 117** se preparó acoplando **117B** con **52B** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **62C**. CLEM m/z 585,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 118

N-[(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético

50 El **Ejemplo 118** se preparó a partir de **117B** y **65G** siguiendo el procedimiento seguido para **109**. CLEM m/z 595,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,34 (s, 3 H), 2,43 (td, J=7,47, 3,08 Hz, 2 H), 2,56 - 2,66 (m, 2 H), 3,08 (dd, J=13,62, 7,91 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J=13,62, 7,47 Hz, 1 H), 5,15 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,12 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 6 H), 7,38 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Ejemplo 119.

1-(3-Cloro-2,6-difluoro-bencil)-3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-urea, sal del ácido trifluoroacético

5 **119A. 6-[5-Cloro-2-((S)-1-isocianato-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-4-hidroxi-1H-quinolin-2-ona:** A una solución de **65G** (3,81 g, 10 mmol) en DMF se añadieron piridina (2,426 ml, 30,0 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (2,419 g, 12,00 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno desde 0°C hasta ta durante 4 días. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **119A** (0,52 g, 12,78%). CLEM m/z 409,22 (M+H)⁺.

10 **119B. Ejemplo 119:** A una solución de (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanamina (50mg, 0,282 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron **119A** (30 mg, 0,074 mmol) y piridina (0,1 ml, 1,236 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno 2 h. El producto bruto se purificó por HPLC prep dando el **Ejemplo 119**. CLEM m/z 584,27 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,18 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 4,34 - 4,45 (m, J=14,94 Hz, 2 H), 5,06 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 6,96 (td, J=9,01, 1,76 Hz, 1 H), 7,10 - 7,14 (m, 2 H), 7,16 - 7,27 (m, 3 H), 7,36 - 7,43 (m, J=8,46, 8,46, 5,93 Hz, 2 H), 7,80 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=1,76 Hz, 1 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ: -117,64 (s, 1 F) -117,07 (s, 1 F) - 77,42 (s, 7 F).

Ejemplos 120 y 121

Ácido 3-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureido)-3-(3-cloro-fenil)-propiónico

20 Los compuestos del epígrafe se prepararon a partir de ácido 3-amino-3-(3-clorofenil)propanoico y **119A** siguiendo el procedimiento seguido para **119B**. Los dos diastereómeros se separaron por HPLC prep.

25 **Ejemplo 120:** Diastereómero A (TR = 1,85 min, columna: Phenomenex Luna C18, 30 x 4,6 mm, 5 m, caudal: 5 ml/min, MeOH/agua con gradiente de TFA al 0,1% hasta 100% en 2 min). CLEM m/z 606,32 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,74 (ddd, J=19,55, 15,82, 6,81 Hz, 2 H), 3,18 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 5,03 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 5,10 (t, J=6,81 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 7,13 (d, J=7,03 Hz, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 4 H), 7,32 (s, 1 H), 7,36 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,79, 1,76 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=1,76 Hz, 1 H).

30 **Ejemplo 121:** Diastereómero B (TR = 1,91min, columna: Phenomenex Luna C18,30x4,6mm, 5m, caudal: 5 ml/min, MeOH/agua con gradiente de TFA al 0,1% hasta 100% en 2 min). CLEM m/z 606,31 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,74 (d, J=7,03 Hz, 2 H), 3,12 - 3,23 (m, J=13,84, 13,84, 7,03 Hz, 2 H), 5,05 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 5,09 (t, J=7,03 Hz, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 2 H), 7,21 - 7,29 (m, 4 H), 7,30 (s, 1 H), 7,40 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J=8,57, 1,98 Hz, 1 H), 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 122

Éster 3-cloro-2,6-difluorobencílico del ácido ((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

35 **122A Éster 3-cloro-2,6difluoro-bencílico éster 4-nitrofenílico:** A una solución de (3-cloro-2,6-difluorofenil)metanol (1,50 g, 8,40 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadieron piridina (0,747 ml, 9,24 mmol) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (1,693 g, 8,40 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno desde 0°C a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaOH al 1% frío, HCl 1M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó dando **122A** (2,82 g, 98%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,40 (s, 2 H), 6,94 (t, J=8,79 Hz, 1 H), 7,39 (d, J=8,79 Hz, 2 H), 7,41 - 7,52 (m, 1 H), 8,26 (d, J=9,23 Hz, 2 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ: -114,60 (s, 1 F) -113,32 (s, 1 F).

45 **122B. Ejemplo 122:** A una solución de **65G** (75mg, 0,197 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron piridina (0,159 ml, 1,969 mmol) y **122A** (67,7 mg, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 5 h, luego se enfrió hasta ta. El producto bruto se purificó por HPLC prep dando el **Ejemplo 122** (58,6mg, 42,5%). CLEM m/z 585,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 3,08 - 3,28 (m, 2 H), 4,97 (t, J=7,70 Hz, 1 H), 5,05 - 5,31 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H) 7,02 (t, J=9,07 Hz, 1 H), 7,07 - 7,29 (m, 5 H), 7,41 (d, J=8,80 Hz, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 7,85 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H). RMN de ¹⁹F (471 MHz, CD₃OD) δ: -116,84 (s, 1 F) -116,11 (s, 1 F) -77,43 (s, 3 F).

Ejemplo 123

Éster 6-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico, sal del ácido trifluoroacético

50 A una solución del **Ejemplo 65** (20,4 mg, 0,030 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadieron piridina (0,024 ml, 0,300 mmol) y cloruro de pivaloilo (5,42 mg, 0,045 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 1h y luego se evaporó. El residuo resultante se disolvió en MeOH/agua (1:1) y se dejó asentar a ta durante 10 min. El producto bruto se purificó por HPLC prep dando el **Ejemplo 123** (17,5 mg, 76%). CLEM m/z 650,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 1,46 (s, 9 H), 3,15 - 3,22 (m, 2 H), 4,29 - 4,39 (m, 2 H), 5,06 (t, J=7,47 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,06

(t, $J=7,69$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 3 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H), 7,30 - 7,35 (m, 1 H), 7,45 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,72 (dd, $J=8,57, 1,98$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H).

Ejemplo 124

5 ***N*-{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(3-cloro-fenil)-3-propionilamino-propionamida, sal del ácido trifluoroacético**

A una solución del **Ejemplo 112** (11,2mg, 0,014 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadieron piridina (0,011 ml, 0,142 mmol) y cloruro de propionilo (3,93 mg, 0,043 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. Se añadieron dos gotas de agua a la mezcla de reacción y continuó la agitación a ta durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por HPLC prep dando **Ejemplo 124** (7,2 mg, 69,4%). CLEM. m/z 618,44 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 0,95 - 1,11 (m, 3 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 2,59 - 2,75 (m, 2 H), 3,03 - 3,25 (m, 2 H), 5,10 - 5,19 (m, 1 H), 5,28 (t, $J=7,03$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 7,05 - 7,34 (m, 9 H), 7,40 (dd, $J=8,35, 3,08$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,95 (m, 1 H), 8,22 (dd, $J=11,64, 1,98$ Hz, 1 H).

Ejemplo 125

15 **Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-ureido)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

125A. 1-(2-Aminometil-4-cloro-fenil)-pirrolidin-2-ona: A 5-cloro-2-fluorobenzonitrilo (0,3 g, 1,929 mmol) y pirrolidin-2-ona (0,246 g, 2,89 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (0,116 g, 2,89 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó dando 5-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo (0,42 g). CLEM m/z 221,2 (M+H)⁺. Este intermedio se convirtió en **125A** siguiendo el procedimiento seguido para **102B**. CLEM m/z 207,2 (M+H-NH₃)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORM-D) δ: 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 2,57 (t, $J=7,71$ Hz, 2 H) 3,56 (t, $J=6,69$ Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 6,50 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J=8,34, 2,27$ Hz, 1 H).

125B. El **Ejemplo 125** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **125A** y **52B**. CLEM m/z 621,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,01 - 2,09 (m, 2 H) 2,40 (t, $J=8,08$ Hz, 2 H) 3,11 (d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 3,60 - 3,65 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 4,08 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H) 4,98 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 7,09 - 7,25 (m, 5 H) 7,27 (d, $J=2,27$ Hz, 1 H) 7,45 (s, 4 H).

Ejemplo 126

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(3-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

126A. N,N-bis(terc-Butoxicarbonil)-2-bromo-5-clorobencilamina: A 1-bromo-4-cloro-2-metilbenceno (3,3 g, 16,06 mmol) en CCl₄ (30 ml) se añadieron NBS (3,43 g, 19,27 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg, 0,041 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante la noche, luego se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 1-bromo-2-bromometil-4-cloro-benceno (4,5 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,53 (s, 2 H) 7,15 (dd, $J=8,59, 2,27$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,49 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H). Este intermedio se combinó con iminodicarbonato de di-terc-butilo (3,49 g, 16,06 mmol) y carbonato de cesio (5,23 g, 16,06 mmol) en DMF (16 ml) y se agitó durante la noche. La reacción se repartió con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **126A** (3,4 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,43- 1,51 (m, 18 H), 4,82 (s, 2 H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H).

126B. 2-Bromo-5-cloro-bencilamina, sal del ácido clorhídrico: A **126A** (3,4 g, 8,08 mmol) se añadió HCl 4N en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con Et₂O, se filtró y se evaporó proporcionando **126B** (1,47 g). CLEM m/z 220,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,09 (s, 2 H), 7,41 (dd, $J=8,52, 2,47$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=2,75$ Hz, 1 H), 8,74 (s, 3 H).

126C Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-bromo-5-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico: **126C** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la formación de urea descrito para el **Ejemplo 16** a partir de **126B** y **52B**. RMN de ¹H (400 MHz, EDCI3) δ: 3,30 (t, $J=6,82$ Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,35 (dd, $J=8,72, 6,44$ Hz, 2 H), 4,98 - 5,12 (m, 1 H), 6,03 - 6,13 (m, 1 H), 6,21 - 6,35 (m, 1 H), 7,07 (dd, $J=8,21, 2,40$ Hz, 1 H), 7,18 (t, $J=8,59$ Hz, 3 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,56 (d, $J=8,84$ Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H).

126D. Ejemplo 126: A **126C** (50 mg, 0,081 mmol) se añadieron 3,3-dietoxiprop-1-eno (31,6 mg, 0,243 mmol), Bu₃N (30,0 mg, 0,162 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (26,1 mg, 0,081 mmol), DMF (1 ml) y acetato de paladio (II) (0,546 mg, 2,430 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió una alícuota adicional de 3,3-dietoxiprop-1-eno, Bu₃N, bromuro de tetrabutilamonio y acetato de paladio(II) y se continuó calentando. La mezcla de reacción se evaporó, luego se purificó por cromatografía ultrarrápida y HPLC prep. dando el **Ejemplo 126**. CLEM m/z 538,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,24 (dd, $J=7,58, 2,78$ Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,21 - 4,36 (m, 2 H), 5,12 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,21 (m, 3 H), 7,20 - 7,35 (m, 6 H), 7,49 - 7,62 (m, 4 H).

Ejemplo 127

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

5 Se acopló **63A** con **82G** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C** dando el **Ejemplo 127**. CLEM m/z 609,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,72 - 9,80 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,57 - 7,59 (2 H, m, J=3,3 Hz), 7,55 - 7,57 (1 H, m), 7,49 - 7,54 (4 H, m), 7,43 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,79 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,05 - 5,12 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,07 (1 H, dd, J=14,3,7,1 Hz), 2,87 (1 H, dd, J=14,0, 7,4 Hz), 2,56 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,34 (2 H, t, J=7,4 Hz).

Ejemplo 128

10 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

128A Éster metílico del ácido [4-2-[(S)-1-amino-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal diclorhidrato: 128A se preparó a partir de **83A** siguiendo el procedimiento seguido para **82A-G**. CLEM m/z 481,3 (M+H)⁺.

15 **128B**. El **Ejemplo 128** se preparó acoplado **63A** con **128A** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 715,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,73 - 9,79 (2 H, m), 8,40 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,54 - 7,61 (3 H, m), 7,48 - 7,54 (5 H, m), 7,04 (2 H, d, J=8,8 Hz), 6,76 (2 H, d, J=8,8 Hz), 5,85 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,08 - 5,15 (3 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,08 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz), 2,88 (1 H, dd, J=14,3, 7,1 Hz), 2,55 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,33 (2 H, t, J=7,7 Hz).

Ejemplo 129

Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético

25 Se preparó éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético, a partir de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento seguido para **82A-G**. Este intermedio se acopló con **63A** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C** proporcionando el **Ejemplo 129**. CLEM m/z 623,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,73 - 9,85 (2 H, m), 8,50 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,60 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,50 - 7,59 (6 H, m), 5,64 (1 H, s), 5,04 - 5,12 (1 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,63 (3 H, s), 3,13 (1 H, dd, J=15,1, 7,4 Hz), 2,93 (1 H, dd, J=15,1, 7,4 Hz), 2,57 (2 H, t, J=7,7 Hz), 2,34 (2 H, t, J=7,4 Hz), 2,00 (3 H, s).

Ejemplo 130

Éster metílico del ácido (4-{2-[1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

35 **130A Éster bencílico del ácido (E)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrílico:** Se disolvieron en DMF (10 ml) 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (0,750 g, 3,61 mmol) y éster bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico (1,00 g, 3,61 mmol). A la solución se añadió cloruro de tetra-*n*-butilamonio (1,102 g, 3,97 mmol) y TEA (1,508 ml, 10,82 mmol). La solución se desgasificó por evacuación y se llenó con N₂ (3x). Se añadió acetato de paladio(II) (0,040 g, 0,180 mmol) y la mezcla se desgasificó como se ha descrito antes y luego se agitó bajo N₂ durante la noche a 85°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con agua, ácido cítrico al 5% y salmuera, luego se secaron las fases orgánicas reunidas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dejando un aceite marrón oscuro que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **130A** como un aceite amarillo/naranja (0,37 g, 29%).

45 **130B Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-propiónico:** Se disolvió **130A** (0,374 g, 1,046 mmol) en MeOH (20 ml). La solución se evacuó y se llenó con nitrógeno 3x, luego se añadió (S,S)-EtDuPhosRh (I) (0,038 g, 0,052 mmol) y la reacción se agitó durante 3 d bajo 55 psi de H₂. Se eliminó el MeOH en un evaporador rotatorio. Se obtuvo una mezcla del producto y material de partida. El material se separó del catalizador por cromatografía sobre gel de sílice proporcionando un aceite viscoso incoloro que, por RMN, se determinó que era aproximadamente una mezcla 3:1 de material de partida a producto. Este material se volvió a disolver en 20 ml de MeOH y se añadió a un matraz que contenía 90 mg de Pd 10%/C (húmedo, Degussa) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó y se evacuó y llenó con nitrógeno (3x) luego se agitó bajo un globo de H₂ durante la noche. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite[®], se lavó con MeOH, y se desechó. El filtrado se evaporó. Se obtuvo **130B** (0,187 g, 66,4 % de rendimiento) como un sólido blanco después de secar durante la noche a vacío. CL/EM m/z 270,3 (M+H)⁺; 214,2 (M+H-tBu)⁺.

130C Éster metílico del ácido (4-{2-[1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: **130B** (0,185 g, 0,687 mmol) se disolvió en DMF (4,5 ml) y se añadió KHCO₃ (0,083 g, 0,824 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 20-30 min y luego se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota una

solución de **82D** (0,224 g, 0,824 mmol) en DMF (1,5 ml). El baño de hielo se retiró después de ~1 h y continuó la agitación durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x), NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El cetoéster se volvió a disolver en una mezcla de xileno (6 ml) y EtOH (1 ml) y se transfirió a un vial de microonda de 20 ml. Se añadió acetato amónico (0,530 g, 6,87 mmol), y se tapó el vial. La reacción se calentó con agitación en un reactor de microondas a 160°C durante 30 min, luego se dejó en reposo a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto imidazol (0,203 g, 67,1 %) como un sólido naranja claro. CL/EM m/z 441,5 (M+H)⁺.

130D. Ejemplo 130: 130C (60 mg, 0,136 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) se añadió. La solución resultante se agitó durante la noche a ta bajo nitrógeno, luego se evaporó hasta sequedad y se usó sin purificación. La sal TFA bruta de la amina desprotegida se volvió a disolver en DMF (1,5 ml) y se añadieron 63A (34,4 mg, 0,136 mmol), HOBt (25,03 mg, 0,163 mmol), N-metilmorfolina (0,075 ml, 0,681 mmol) y EDC (31,3 mg, 0,163 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a ta bajo una capa de argón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 130** (32 mg, 34,1 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,79 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,54 (1 H, d, J=5,5 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,51 - 7,58 (2 H, m), 7,39 - 7,51 (15 H, m), 7,30 (1 H, s), 7,00 (1 H, s), 4,84 - 4,96 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 3,58 (3 H, s), 2,86 - 3,02 (2 H, m), 2,45 - 2,51 (2 H, m), 2,30 - 2,36 (2 H, m). CL/EM m/z 575,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

131A Éster metílico del ácido (E)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-acrílico: Se disolvió **Boc-metil-2-(dimetilfosfona)glicinato** (0,718 g, 2,417 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó bajo nitrógeno a ta. A esta solución se añadió DBU (0,334 ml, 2,215 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min, seguido por la adición gota a gota de una solución de 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,25 g, 2,014 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) durante 15-20 min. Se continuó la agitación a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico acuoso al 5% y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **131A** (0,434 g, 73,0 % de rendimiento) como una goma pegajosa incolora.

131B Éster metílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: Se disolvió **131A** (0,434 g, 1,470 mmol) en MeOH (20 ml) y se transfirió a un matraz de hidrogenación de 200 ml. La solución se evacuó y se llenó con nitrógeno 3x, luego se añadió (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,053 g, 0,073 mmol) y la reacción se agitó durante el fin de semana bajo una presión de 55 psi de H₂. Se eliminó el MeOH en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando una mezcla ~ 1:1 de material de partida y producto por RMN de ¹H (0,286 g, 65,5 % de rendimiento). Esta mezcla se volvió a disolver en MeOH (20 ml) y se añadió a un matraz que contenía 90 mg de Pd al 10%/C (húmedo, Degussa) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó y se evacuó y llenó con nitrógeno (3x) luego se agitó bajo un globo de H₂ durante la noche. El catalizador se separó por filtración a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con MeOH y se desechó. El filtrado se evaporó proporcionando el aminoéster saturado (0,284 g, 65,0 % de rendimiento) como un jarabe incoloro después de secar a vacío durante la noche. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,27 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 5,01 (1 H, d, J=7,7 Hz), 4,50 (1 H, d, J=7,7 Hz), 4,12 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,73 (3 H, s), 2,95 - 2,99 (2 H, m), 1,46 (3 H, t, J=7,4 Hz), 1,44 (9 H, s). CL/EM m/z 298,3 (M+H)⁺; 242,2 (M+H-tBu)⁺.

131C Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: Se disolvió **131B** (0,28 g, 0,942 mmol) en THF (5,6 ml) y se añadió hidróxido de litio 1M (1,412 ml, 1,412 mmol) junto con una pequeña cantidad de MeOH. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta bajo nitrógeno durante ~ 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de ácido cítrico al 5% y se extrajo 2x con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó proporcionando el ácido (0,257 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco después de secar a vacío. CL/EM m/z 284,3 (M+H)⁺; 228,2 (M+H-tBu)⁺.

131D Éster metílico del ácido (4-{2-[1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: Este intermedio se preparó con un 65% de rendimiento a partir de **131C** usando el procedimiento descrito para **130C**. CLEM m/z 455,4 (M+H)⁺.

131E Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: Se disolvió **131D** (0,205 g, 0,451 mmol) en una mezcla de cloroformo (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) y NCS (0,072 g, 0,541 mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 65°C durante 4 h: La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **131E** (0,199 g, 90 % de rendimiento) como un sólido naranja-marrón. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,20 (1 H, s), 7,54 (2 H, d, J=8,8 Hz), 7,44 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,33 (1 H, s), 7,22 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 5,13 (1 H, d, J=8,8 Hz), 4,70 - 4,82 (1 H, m), 4,09 (2 H, q, J=7,1 Hz), 3,80 (3 H, s), 3,18 (2 H, d, J=6,6 Hz), 1,42 - 1,46 (12 H, m). CL/EM m/z 489,1 (M+H)⁺.

5 **131F.** El **Ejemplo 131** se preparó a partir de **131E** y **62B** con un 67% de rendimiento usando los procedimientos descritos para **130D** seguido por purificación por HPLC de fase inversa. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,93 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 7,66 - 7,78 (2 H, m), 7,54 - 7,61 (2H,m), 7,48-7,54(2H, m), 7,37(1H,s), 7,10(1H,s), 6,77-6,91(2H,m), 5,03 (1 H, t, $J=8,0$ Hz), 4,00 (2 H, q, $J=7,1$ Hz), 3,66 (3 H, s), 2,96 - 3,08 (1 H, m), 2,89 (1 H, dd, $J=14,6$, 7,4 Hz), 1,25 (3 H, t, $J=7,1$ Hz). CL/EM m/z 621,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 132

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-n-propil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

10 El **Ejemplo 132** se preparó usando las etapas descritas para el **Ejemplo 131** partiendo de 1-n-propilpirazol-4-carboxaldehído disponible de forma comercial. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,56 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,71 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,92 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 7,65 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,59 (2 H, m), 7,47-7,54 (2 H, m), 7,33 (1 H, s), 7,12 (1 H, s), 6,79 - 6,90 (2 H, m), 4,97 - 5,11 (1 H, m), 3,92 (2 H, t, $J=6,9$ Hz), 3,66 (3 H, s), 2,95 - 3,05 (1 H, m), 2,89 (1 H, dd, $J=14,6$, 7,4 Hz), 1,54 - 1,72 (2 H, m), 0,68 (3 H, t, $J=7,4$ Hz). CL/EM m/z 635,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 133

15 **Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

20 **133A Éster metílico del ácido (E)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-acrílico:** La olefina producto se obtuvo con un 86% de rendimiento a partir de 1-isopropil-4-pirazol carboxialdehído siguiendo el procedimiento seguido para **131A**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,70 (1 H, s), 7,63 (1 H, s), 7,40 (1 H, s), 6,05 (1 H, bs), 4,43 - 4,56 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 1,52 (3 H, s), 1,51 (3 H, s), 1,48 (9 H, s). CL/EM m/z 310,4 (M+H) $^+$

25 **133B Éster metílico del ácido 2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-propiónico:** Se disolvió **133A** (0,58 g, 1,875 mmol) en MeOH (10 ml) y se transfirió a un matraz de hidrogenación de 100 ml. La solución se desgasificó en un colector por evacuación y llenado con N_2 (3x). Se añadió entonces al matraz (S,S)-EtDuPhosRh(I) (60 mg, 0,083 mmol) y el contenido se agitó bajo una presión de 55 psi de H_2 durante la noche. La reacción se desgasificó como antes y se añadió una alcuota nueva de catalizador (~ 35 mg). La reacción se agitó entonces bajo una atmósfera de 55 psi de H_2 durante otras 3-4 h. La cromatografía ultrarrápida proporcionó una mezcla ~ 3:1 de producto a material de partida (306 mg). Esta mezcla se volvió a disolver en MeOH (15 ml) y a se repitió la hidrogenación sobre (S,S)-EtDuPhosRh(I) (0,036 g, 0,050 mmol) como se ha descrito antes. El metanol se eliminó en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **133B** (0,178 g, 57,2 % de rendimiento) como un aceite incoloro. CL/EM m/z 312,4 (M+H) $^+$; 256,3 (M+H-tBu) $^+$.

30

133C Ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-propiónico: **133C** se obtuvo por saponificación de **133B** siguiendo el procedimiento seguido para **132C**.

35 **133D.** El **Ejemplo 133** se preparó a partir de **133C** usando los procedimientos descritos para **130C** y **130D**. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm. 9,77 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,56 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,50 - 7,57 (2 H, m), 7,40 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 4,84 - 4,95 (1 H, m), 4,17 - 4,32 (1 H, m), 3,58 (3 H, s), 2,93 (2 H, d, $J=7,7$ Hz), 2,44 - 2,57 (2 H, m), 2,26 - 2,36 (2 H, m), 1,19 (6 H, d, $J=6,6$ Hz). CL/EM m/z 603,6 (M+H) $^+$.

Ejemplo 134

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

40 **134A Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico:** **130C** se trató con NCS usando el procedimiento descrito para **131E** proporcionando **134A** con un 79% de rendimiento como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,23 (1 H, s), 7,54 (2 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,45 (2 H, d, $J=8,8$ Hz), 7,32 (1 H, s), 7,20 (1 H, s), 6,68 (1 H, s), 5,11 (1 H, d, $J=6,0$ Hz), 4,76 (1 H, q, $J=7,1$ Hz), 3,83 (3 H, s), 3,80 (3 H, s), 3,19 (2 H, d, $J=6,6$ Hz), 1,44 (9 H, s). CL/EM m/z 475,1 (M+H) $^+$.

45 **134B.** El **Ejemplo 134** se preparó con un 64% de rendimiento a partir de **134A** y **62B** usando los procedimientos descritos para **130D** y se purificó por HPLC de fase inversa. $^1\text{HNNM}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, $J=8,2$ Hz), 7,93 (1 H, d, $J=2,2$ Hz), 7,69 - 7,78 (2 H, m), 7,55 - 7,61 (2 H, m), 7,48 - 7,55 (2 H, m), 7,35 (1 H, s), 7,09 (1 H, s), 6,78 - 6,91 (2 H, m), 5,00 - 5,08 (1 H, m), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,01 (1 H, dd, $J=14,3$, 7,1 Hz), 2,88 (1 H, dd, $J=14,6$, 7,4 Hz). CL/EM m/z 607,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 135

Éster metílico del ácido (4-{2-[1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)carbámico, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 135** se preparó a partir de **131D** usando los procedimientos descritos para **130D**. RMN de ^1H (500 MHz,

DMSO-d₆) δ ppm 9,78 (1 H, s), 9,68 (1 H, s), 8,53 (1 H, d, *J*=4,9 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,50 - 7,58 (2 H, m), 7,40 - 7,50 (5 H, m), 7,31 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 4,84 - 4,95 (1 H, m), 3,91 (2 H, q, *J*=7,1 Hz), 3,58 (3 H, s), 2,94 (2 H, d, *J*=7,7 Hz), 2,44 - 2,56 (2 H, m), 2,27 - 2,36 (2H, m), 1,15 (3 H, t, *J*=7,1 Hz). CL/EM m/z 589,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

5 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-yl)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

Se agitó una mezcla de **82G** (51 mg, 0,114 mmol), **62B** (28,5 mg, 0,114 mmol), HOBT (20,93 mg, 0,137 mmol), N-metilmorfolina (65 ml, 0,591 mmol) y EDC (26,2 mg, 0,137 mmol) en DMF(1 ml) bajo argon durante la noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x), NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se volvió a disolver en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 136** (45 mg, 54,8 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 9,76 (1 H, s), 8,69 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,92 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 7,68 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,62 (2 H, m), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 7,47 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 6,76 - 6,91 (2 H, m), 5,87 (1 H, d, *J*=1,6 Hz), 5,22 (1 H, q, *J*=7,7 Hz), 3,72 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 3,15 (1 H, dd, *J*=14,6, 7,4 Hz), 2,99 (1 H, dd, *J*=14,3, 7,7 Hz). CL/EM m/z 607,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

137A Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: El intermedio de cloroimidazol se preparó en 5 etapas a partir de 1-etil-3-pirazol carboxaldehído siguiendo los procedimientos descritos para **82A-C** y **82E-F**. CL/EM m/z 389,3 (M+H)⁺.

137B. Ejemplo 137: 137A (0,2 g, 0,409 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y se añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol). La reacción se agitó a ta bajo nitrógeno durante ~ 5h. La solución se evaporó hasta sequedad y se trituró con éter/hexano dando un sólido que se volvió a suspender en éter, se decantó y se secó a vacío proporcionando la sal bis-TFA de la amina desprotegida (0,101 g, 40,0 % de rendimiento) como un sólido que se usó sin purificación. CL/EM m/z 389,3 (M+H)⁺. Este intermedio (50 mg, 0,081 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml) y se añadieron **62B** (22,5 mg, 0,090 mmol), HOBT (16 mg, 0,104 mmol), N-metilmorfolina (0,050 ml), 0,455 mmol) y EDC (20 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche bajo una capa de argon a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x), NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se volvió a disolver en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 137** (20 mg, 33,5 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. CL/EM m/z 621,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 9,77 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 7,91 (1 H, s), 7,67 - 7,79 (2 H, m), 7,54 - 7,60 (2 H, m), 7,47 - 7,55 (3 H, m), 6,84 (2 H, d, *J*=3,8 Hz), 5,87 (1 H, d, *J*=2,2 Hz), 5,21 (1 H, d, *J*=8,2 Hz), 4,00 (2 H, q, *J*=7,1 Hz), 3,66 (3 H, s), 3,15 (1 H, dd, *J*=14,3, 7,1 Hz), 3,00 (1 H, dd, *J*=14,3, 7,7 Hz), 1,27 (1 H, t, *J*=7,1 Hz).

Ejemplo 138

4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-benzamida, sal del ácido trifluoroacético

138A Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-propiónico: El aminoácido quiral se preparó a partir de 1,5-dimetil-3-pirazolcarboxaldehído usando los procedimientos descritos para **82A-C**. CLEM m/z 284,1 (M+H)⁺; 228,1 (M+H-tBu)⁺.

138B Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[4-(4-Ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-carbámico ácido: Se disolvió **138A** (0,25 g, 0,882 mmol) en DMF (5 ml) y se añadió KHCO₃ (0,106 g, 1,059 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo nitrógeno durante -20 min, luego se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota una solución de 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo (0,237 g, 1,059 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura de baño de hielo durante 2 horas y luego se dejó volver hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó dando el cetoéster bruto intermedio. Este material se disolvió en una mezcla de xileno (5 ml) y EtOH (1 ml) y se transfirió a un vial de microondas de 20 ml. Se añadió acetato amónico (0,680 g, 8,82 mmol) y se selló el vial. La mezcla resultante se calentó con agitación en un reactor de microondas a 160°C durante 30 min y luego se dejó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el imidazol como una espuma naranja (0,254 g, 70,8 % de rendimiento). CLEM m/z 407,1 (M+H)⁺.

138C Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[5cloro-4-(4-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-carbámico ácido: se disolvió **138B** (0,25 g, 0,615 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadió NCS (0,099 g, 0,738 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo en un baño de aceite a 80°C durante 4 h bajo N₂. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se

evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida el producto deseado contaminado con dos impurezas minoritarias (0,248 g, 91 % de rendimiento) como una espuma naranja. CLEM para el producto: m/z 441,0 (M+H)⁺.

5 **138D. Ejemplo 138:** se disolvió **138C** (0,245 g, 0,556 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La solución oscura resultante se agitó durante la noche a ta bajo nitrógeno. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se trituró con éter proporcionando un sólido castaño que se secó a vacío dando la sal bis-TFA de la amina deseada (0,18 g, 56,9 % de rendimiento) contaminada con algo de producto de dicloro de la etapa anterior. Se disolvió una porción de este intermedio (90 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) y se añadieron 62B (39,7 mg, 0,158 mmol), HOBT (29,1 mg, 0,190 mmol), *N*-metilmorfolina (0,087 ml, 0,791 mmol) y EDC (36,4 mg, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una capa de argón durante la noche a ta. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto bruto se volvió a disolver en DMSO (2 ml) y se añadió K₂CO₃ (65,6 mg, 0,475 mmol) seguido por H₂O₂ al 30% (0,194 ml, 1,899 mmol). La reacción se agitó durante la noche a ta bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos reunidos se lavaron con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **Ejemplo 138** (9,4 mg, 8,42 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. CL/EM m/z 591,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 (1 H, s), 8,95 (1 H, s), 7,89 - 8,07 (3 H, m), 7,81 (2 H, d, J=8,2 Hz), 7,70 - 7,78 (2 H, m), 7,40 (1 H, s), 6,91 (1 H, d, J=15,9 Hz), 6,72 - 6,82 (1 H, m), 5,31 (1 H, q, J=7,5 Hz), 3,71 (3 H, s), 3,28 - 3,41 (2 H, m, J=7,7 Hz), 2,01 (3 H, s).

Ejemplo 139

20 **2-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metilo**

25 **139A. 2-(3-terc-Butoxi-2-(difencilmetilenamino)-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metilo:** Se agitó una mezcla de 2-(difencilmetilenamino)acetato de terc-butilo (1,0 g, 3,39 mmol), 2-(clorometil)oxazol-4-carboxilato de metilo (0,594 g, 3,39 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g, 0,339 mmol) en DCM anhidro (25 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón, luego se añadió gota a gota 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidrodiazafosforina (1,208 g, 4,40 mmol). Se continuó la agitación mientras se calentaba gradualmente la solución hasta ta durante. El disolvente se eliminó a vacío dando un aceite marrón claro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **139A** como un aceite amarillo pálido. CL/EM m/z 435 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,09 (s, 1H), 7,56 (d, 2H, J= 7), 7,43 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 4,51 (dd, 1H, J= 9, 7), 3,88 (s, 3H), 3,47 (dd, 1H, J=16, 7), 3,38 (dd, 1H, J= 16, 9), 1,43 (s, 9H).

30 **139B. 2-(2-Amino-3-terc-butoxi-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metilo:** una mezcla de **139A** (620 mg, 1,427 mmol), ácido cítrico al 15% (25 ml) y THF (25 ml) se agitó a ta durante 48 h. La reacción se vertió en un embudo de separación y se extrajo tres veces con Et₂O. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N hasta pH 9, luego se extrajo tres veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó del filtrado a vacío dando **139B** como un aceite turbio. CL/EM m/z 271 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 8,50 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (t, 1H, J= 7), 3,30 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

40 **139C Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(metoxicarbonil)oxazol-2-il)propanoico:** una mezcla de **139B** (380 mg, 1,406 mmol) y TFA (2 ml) se agitó a ta durante 30 min. La solución turbia se concentró a vacío dando un sólido céreo amarillo. El intermedio bruto se recogió en agua (2 ml) y se añadió THF (2 ml), dicarbonato de di-*t*-butilo (0,307 g, 1,406 mmol), y cuando se añadió bicarbonato sódico (591 mg, 7,03 mmol) en varias porciones se produjo una pequeña evolución de gas. La mezcla blanca turbia se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se neutralizó cuidadosamente con HCl 1N. Tres extracciones con EtOAc, secado sobre MgSO₄, filtración y eliminación del disolvente a vacío proporcionaron **139C** como un aceite amarillo (440 mg). CL/EM m/z 315 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 1H), 6,03 (m, 1H + H₂O), 5,59 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

45 **139D. 2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(2-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoetoxi)-3-oxopropil)oxazol-4-carboxilato de metilo:** Se agitó una mezcla de **139C** (440 mg, 1,400 mmol), **82D** (381 mg, 1,400 mmol) y carbonato de cesio (228 mg, 0,700 mmol) en DMF (5 ml) a ta durante 16,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 ml) y la mezcla se lavó tres veces con una solución de LiCl al 10%. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío dando **139D** como un aceite amarillo (540 mg). CLEM m/z 506 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,43 (d, 1H, J= 16), 5,32 (d, 1H, J= 16), 4,84 (d, 1H, J= 6), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 4H), 3,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

55 **139E. 2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de metilo:** Se sumergió una mezcla de **139D** (540 mg, 1,068 mmol) y acetato amónico (412 mg, 5,34 mmol) en xileno (10 ml) en un baño de aceite precalentado hasta 140°C. Se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se eliminó a vacío dando aceite amarillo pardo. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto de imidazol deseado como un sólido castaño pálido, (103 mg, 20%). CLEM m/z 486 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, 2H, J= 7), 7,39 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,28 (d, 1H, J= 7), 5,25 (d, 1H, J= 9), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

139F. 2-(2-(terc-Butoxicarbonilamino)-2-(4-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-

carboxilato de metilo: Una mezcla de **139E** (103 mg, 0,212 mmol) y NCS (34,0 mg, 0,255 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h bajo argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta. El disolvente se eliminó a vacío dando un aceite amarillo pardo. La cromatografía ultrarrápida dio **139F** como un polvo amarillo pálido (90 mg). CL/EM m/z 520 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD 400 MHz): 8,49 (s, 1H), 7,64 (d, 2H, J= 8), 7,54 (d, 2H, J= 8), 5,23 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

139G. 2-(2-Amino-2-(4-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de metilo: Se agitó una mezcla de **139F** (90 mg, 0,173 mmol) y TFA (1 ml) a ta durante 30 min. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se eliminó a vacío dando **139G** como un aceite amarillo que solidificó en reposo (76 mg). CL/EM m/z 420 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 8,38 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J= 8), 7,43 (d, 2H, J= 8), 4,79 (m, 2H, depende de la concentración), 4,62 (t, 1H, J= 6), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H, J= 16, 8), 3,32 (dd, 1H, J= 16,8), 3,22 (s 2H).

139H. Ejemplo 139: Se agitó una mezcla de **62B** (45,4 mg, 0,181 mmol), HOBT (30,5 mg, 0,199 mmol), EDC (38,2 mg, 0,199 mmol) y DIEA (0,158 ml, 0,905 mmol) en DMF (0,5 ml) a ta durante 15 más. Se añadió una solución de **139F** (76 mg, 0,181 mmol) en DMF (1 ml) y se continuó agitando durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la mezcla resultante se lavó con una solución al 10% de LiCl tres veces. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío dando un aceite rojizo que se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el **Ejemplo 139** como un sólido color castaño (100 mg). CL/EM m/z 652 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 12,78 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J= 6), 8,75 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, J= 7), 7,54 (d, 2H, J= 7), 6,90 (d, 1H, J= 14), 6,78 (d, 1H, J= 14), 5,51 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (m, 1H).

Ejemplo 140

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-oxociclohexil)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo

140A. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo: Se agitó una mezcla de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (2 g, 11,75 mmol), etilenglicol (0,655 ml, 11,75 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,020 g, 0,118 mmol) en tolueno (25 ml) a temperatura de reflujo durante 24 h. El disolvente se eliminó a vacío dando un líquido amarillo claro que se purificó por destilación a vacío dando **140A** como un líquido transparente (1,31g). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,13 (q, 2H, J= 7), 3,94 (s, 4H), 2,33 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,25 (t, 3H, J= 7).

140B. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetanol: Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,251 ml, 6,07 mmol) en varias porciones a una solución de **140A** (1,3 g, 6,07 mmol) en THF (15 ml) bajo argón. Se produjo una intensa generación de gas. Se continuó agitando durante 27 h, luego se trató la suspensión con 0,25 ml de agua, 0,25 ml de NaOH 1N y 0,75 ml de agua. Después de 5 minutos de agitación, se formó una suspensión blanca. La filtración a través de Celite[®] y eliminación del disolvente a vacío del filtrado dieron **140B** como un líquido incoloro transparente (1,01 g). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,94 (s, 4H), 3,48 (s ancho, 2H), 1,78 (d, 4H, J= 7), 1,55 (t, 4H, J= 7), 1,26 (d, 2H, J= 7).

140C. 1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-8-carbaldehído: Se añadió en varias porciones dicromato de piridinio (3,31 g, 8,80 mmol) a una solución de **140B** (1,01 g, 5,86 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 25 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml) y las sales de cromo se descompusieron en finos gránulos. La suspensión marrón se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice sobre Celite[®]. La almohadilla se lavó con otros 50 ml de éter. El disolvente se eliminó a vacío del filtrado dando **140C** como un líquido incoloro transparente (490 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,65 (s, 1H), 3,94 (s, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,60 (m, 2H).

140D. 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(1,4-di-oxaspiro[4,5]decan-8-il)propanoato de (2S)-2-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoetilo: **140D** se preparó a partir de **140C** por una serie de etapas similares a **82A-82E**, usando Cs₂CO₃ en lugar de KHCO₃ en la etapa 82E. CL/EM m/z 520 (M-H)⁻. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,86 (d, 2H, J= 8), 7,51 (d, 2H, J= 8), 6,93 (s, 1H), 5,46 (d, 1H, J= 16), 5,26 (d, 1H, J= 16), 5,20 (s, 1H), 4,93 (m 1H), 4,49 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,54 (m, 9H), 1,45 (s, 9H).

140E. 4-(2-(1-Amino-2-(4-oxociclohexil)etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo: Se preparó 4-(2-(1-t-butoxicarbonilamino-2-(4-oxociclohexil)etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo a partir de **140D** por un procedimiento similar a **82F**. Este intermedio (109 mg, 0,204 mmol) y TFA (2 ml) se agitaron a ta durante 1,25 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trató con una solución saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó dando **140E** como un sólido amarillo pálido (67 mg). CL/EM m/z 390 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 4,82 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,09 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,35 (m, 3H).

140F. El Ejemplo 140 se preparó a partir de **140E** y **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 623 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD, 400, MHz) δ 9,51 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,59 (m, 6H), 7,13 (m, 1H), 7,13 (d, 1H, J=16), 6,74 (d, 1H, J= 16), 5,19 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,33 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m 2H), 1,98 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 141

(S,E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

- 5 **141A. 6-Bromo-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carbonitrilo:** Se calentó a 150°C durante 8 horas una mezcla de 6-bromo-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (2,420 g, 10 mmol), 2-cianoacetato de etilo (1,064 ml, 10,00 mmol) y TEA (2,79 ml, 20,00 mmol) en DMF (20 ml), luego se enfrió hasta ta. La mezcla se concentró a vacío, luego se añadió HCl 1N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido resultante se suspendió en DCM (20 ml) y se trató con ultrasonidos mientras se agitaba durante 1 h, luego se filtró. El sólido se secó a vacío a 50°C durante la noche proporcionando **141A** (2,266 g, 79%). CL/EM m/z 265,0 (M+H)⁺.
- 10 **141B Ácido 3-ciano-2,4-dihidroxiquinolin-6-ilborónico:** Se desgasificó una mezcla de **141A** (1,09 g, 4,11 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,393 g, 6,17 mmol), acetato potásico (1,211 g, 12,34 mmol), y complejo de Pd(dppf) Cl₂-DCM (0,168 g, 0,206 mmol) en DMSO (27,4 ml) burbujeando argón a través de la solución durante 10 min, luego se calentó a 85°C durante 10 h. La mezcla se enfrió hasta ta, luego se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **141B** (0,492 g, 49%). CL/EM m/z 231,1 (M+H)⁺.
- 15 **141C Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico:** A éster metílico de Boc-L-fenilalanina (100,0 g, 0,35 mol) en tolueno (1 ml) a -78°C se añadió DIBAL-H (322 ml, 0,64 mol, solución 2M en tolueno) gota a gota, y la solución se agitó a -78°C durante 30 min. La reacción se inactivó con metanol (40 ml) y se agitó con NH₄Cl (350 g) en agua (100 ml) durante 10 min. El sólido resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a una temperatura inferior a 35°C. A este aldehído bruto (93 g, 0,37 mmol) en metanol (1 l) se añadió glioxal trimérico dihidratado (39,2 g, 0,18 mol), seguido por NH₃ en metanol (838 ml, solución 2M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida seguido por cristalización en hexano dando **141C** (23 g, 23 %) como un sólido gris. CL/EM m/z 287 (M+H)⁺. RMN de ¹H. (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,8 (s ancho, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,32, 4,91 (2d, 2H), 3,32 (d, 2H), 1,3 (s, 9H).
- 20 **141D Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-bromo-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil]-carbámico:** A una suspensión de **141C** (5,0 g, 17 mmol) en acetonitrilo (400 ml) a 0°C se añadió NCS (2,3 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, luego a ta durante 1 h seguido por 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico como un sólido blanco (2 g, 36 %). CLEM m/z 321 (M+H)⁺. A una solución de este intermedio (2 g, 6,20 mmol) en cloroformo se añadió NBS (1,2 g, 6,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. La reacción se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó por cristalización en hexano dando **141D** como un sólido blanquecino (1,7 g, 71 %). CL/EM m/z 400 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,28 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 5,33 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 3,27 (dd, 2H), 1,3 (s, 9H).
- 25 **141E. Ejemplo 141:** Se calentó una suspensión de **141D** (100 mg, 0,250 mmol), **141B** (86 mg, 0,374 mmol), carbonato potásico (138 mg, 0,998 mmol) y bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (12,75 mg, 0,025 mmol) en DME (4 ml) y agua (1 ml) a 140°C en un reactor de microondas durante 30 min, luego se enfrió hasta ta. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con MeOH. El filtrado reunido se concentró, se trató con TFA al 30% en DCM (3 ml) durante 30 min y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones reunidas se concentraron y se disolvieron DMF (2 ml). A esta solución se añadieron **62B** (0,024 g, 0,095 mmol), EDC (0,036 g, 0,189 mmol), HOBt (0,029 g, 0,189 mmol) y TEA (0,066 ml, 0,473 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18h. La concentración y purificación por HPLC de fase inversa dio el **Ejemplo 141** como un sólido blanquecino (8 mg, 4,2% de rendimiento). CL/EM m/z 638,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,23-3,34 (m, 2 H), 5,24-5,28 (m, 1 H), 6,72 (d, J= 15,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, J= 15,4 Hz, 1 H), 7,17-7,27 (m, 5 H), 7,35 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J= 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J= 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,25 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

Ejemplo 142

Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

- 50 **142A. 6-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxilato de metilo:** **142A** se preparó a partir de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxilato de metilo por un procedimiento similar a **141B**. CLEM m/z 248,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04 (s, 6 H), 3,79 (s, 4 H), 4,03 (s, 3 H), 7,18 (s, 1 H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J= 1,1 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 12,07 (s ancho, 1 H).
- 55 **142B Ácido (S)-6-(2-(1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxílico:** **142B** se preparó a partir de **142A** por un procedimiento similar a las dos primeras partes de **141E** (parando después de la desprotección con TFA de la amina). CL/EM m/z 409,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,31-3,42 (m, 2 H), 4,59 (dd, J= 6,6 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,14-7,16 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 3 H), 7,44 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J= 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,71 (d, J= 2,2 Hz, 1 H).

5 **142C. Ejemplo 142:** A una solución de **63A** (7,54 mg, 0,030 mmol), en DMF (0,5 ml) se añadieron EDC (0,011 g, 0,060 mmol), HOBT (9,14 mg, 0,060 mmol) y TEA (0,021 ml, 0,149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h, luego se añadió una solución de **142B** (0,019 g, 0,030 mmol) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h, luego se concentró y purificó por HPLC de fase inversa dando el **Ejemplo 142** (9 mg, 40%) como un sólido verde/amarillo. CLEM m/z 643,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,42-2,46 (m, 2 H), 2,65-2,68 (m, 2 H), 3,06-3,11 (m, 1 H), 3,20 (dd, J= 7,7 Hz, 13,7 Hz, 1 H), 5,13 (t, J= 7,7 Hz, 1 H), 7,11-7,24 (m, 6H), 7,37-7,50 (m, 4 H), 7,80 (dd, J=2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,69 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 9,44 (s, 1 H).

Ejemplo 143

10 **Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 143** se preparó por un procedimiento similar al **Ejemplo 142**, sustituyendo **63A** por **62B**. CLEM m/z 641,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,21-3,35 (m, 2 H), 5,26 (t, J= 7,7 Hz, 1 H), 6,72 (d, J= 15,4 Hz, 1 H), 7,08 (d, J= 15,4 Hz, 1 H), 7,15-7,28 (m, 6 H), 7,44 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J= 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,69 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 144**

1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)benzilo, sal del ácido trifluoroacético

20 Se preparó carbonato de 5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)benzil-4-nitrofenilo por un procedimiento similar a **122A**. El **Ejemplo 144** se preparó a partir de este intermedio y 65G por un procedimiento similar a **122B**. CL/EM m/z 617,57 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,13 - 3,24 (m, 2 H) 4,92 - 4,98 (m, 3 H) 5,96 (s, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 3 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,86 (dd, J=8,35, 1,76 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 145

25 **(S)-3-(5-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético**

30 **145A. 3-(5-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoato de terc-butilo:** A una solución de acrilato de *terc*-butilo (1,187 g, 9,26 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió 5-cloropiridin-2-ol (1,0 g, 7,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 14 h. La reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **145A** como un sólido blanco. CL/EM m/z 258,25 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,70 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 4,08 (t, J=6,05 Hz, 2 H) 6,51 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=9,90, 2,75 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=2,75 Hz, 1 H). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 27,96, 34,09, 46,77, 81,49, 112,10, 121,45, 136,27, 140,70, 160,86, 170,30.

35 **145B Ácido 3-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico:** A una solución de **145A** (0,36 g, 1,397 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26,0 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante 3 h, luego se eliminó el disolvente y el residuo resultante se secó a vacío dejando **145B** como un sólido. CL/EM m/z 202,14 (M+H)⁺.

40 **145C.** El **Ejemplo 145** se preparó a partir de **65G** y **145B** por un procedimiento similar al **Ejemplo 109**. CL/EM m/z 564,31 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,65- 2,73 (m, 2 H) 3,14 (dd, J=13,75, 8,25 Hz, 1 H) 3,25 (dd, J=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 4,16 (tq, J=13,30, 6,53 Hz, 2 H) 5,19 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 6,48 (d, J=9,90 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 3 H) 7,25 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 7,40-7,46 (m, 2 H) 7,62 (d, J=2,75 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 146

Pivalato de (S)-6-(5-cloro-2-(1-(3-(5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, sal del ácido trifluoroacético

45 A una solución del **Ejemplo 118** (194 mg, 0,326 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (79 mg, 0,652 mmol) a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 0°C durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en MeOH/agua 1:1 y se agitó con TFA (0,5 ml) a ta durante 1 h. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando el **Ejemplo 146**. CL/EM m/z 679,42 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,35 (s, 3 H) 2,44 (t, J=7,15 Hz, 2 H) 2,63 (tq, J=7,15, 6,96 Hz, 2 H) 3,12 (dd, J=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 3,19 (dd, J=13,20, 7,70 Hz, 1 H) 5,12 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 7,12 (d, J=6,60 Hz, 2 H) 7,15 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 -7,24 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,45 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

Ejemplo 147

(S)-N-(1-(5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 147** se preparó a partir de **148A** y **117B** por un procedimiento de acoplamiento similar a **148B**. CL/EM m/z 579,45 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,44 (t, J=7,91 Hz, 2 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 5,12 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=6,59 Hz, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 6 H) 7,42 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=9,67 Hz, 1 H) 9,40 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 148**

(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

10 **148A. (S)-6-(2-(1-Amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, sal del ácido bis-trifluoroacético:** **148A** se preparó por una serie de etapas similares a **52A** y **52B**, usando 6-(2-bromoacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona en lugar de **82D** y K₂CO₃ en lugar de Cs₂CO₃. CL/EM m/z 367,46 (M+H)⁺.

15 **148B. Ejemplo 148:** A una solución de **148A** (637 mg, 1,071 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron **62B** (268 mg, 1,071 mmol), DIEA (0,935 ml, 5,36 mmol) y EDC (246 mg, 1,285 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a ta durante 3 h, luego se purificó el producto bruto por HPLC prep dando el **Ejemplo 148** (408,3mg, 53,4 % de rendimiento) como un sólido blanco. CL/EM m/z 599,49 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,58 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 3,28 - 3,32 (m, 2 H) 5,25 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=15,82 Hz, 1H) 6,92 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=15,3 Hz, 1 H) 7,15 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 2H) 7,55 (d, J=8,35 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H).

Ejemplo 149

20 **4-(5-Cloro-2-(1-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acrilamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético**

25 El **Ejemplo 149** se preparó a partir de ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acrílico y **52B** por un procedimiento similar a **3A**. CL/EM m/z 571,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,25 - 3,37 (m, 2 H, solapado con el pico del disolvente) 3,74 (s, 3 H) 5,32 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=16,26 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=9,45 Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 7,53 (s, 4 H) 7,57 (d, J=16,26 Hz, 1 H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -113,50 (s, 1 F) -113,28 (s, 1 F) -77,41 (s, 3,5 F, TFA).

Ejemplo 150

(S,E)-3-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

30 El **Ejemplo 150** se preparó a partir de **65G** y ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenil)-acrílico por un procedimiento similar al **Ejemplo 109**. CL/EM m/z 581,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,29 - 3,32 (m, 2 H) 5,34 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,97 (d, J=16,26 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=9,45 Hz, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 3 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,50 (td, J=8,68, 5,93 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=16,26 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J=8,79, 2,20 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=1,76 Hz, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -113,52 (s, 1 F) -113,31 (s, 1 F) -77,44 (s, 4,5 F, TFA).

Ejemplo 151

35 **(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético**

40 El **Ejemplo 151** se preparó a partir de **65G** y **62B** por un procedimiento similar al **Ejemplo 109**. CL/EM m/z 613,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,28 - 3,33 (m, 2 H, solapado con el pico del disolvente) 5,26 (t, J=7,70 Hz, 1 H) 5,95 (s, 1 H) 6,72 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=15,95 Hz, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 3 H) 7,26 (t, J=7,42 Hz, 2 H) 7,40 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,85 (dd, J=8,52, 1,92 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Ejemplo 152

4-(5-Cloro-2-(1-(3-((6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)metil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

45 **152A. 5-Cloro 3-metilbenceno-1,2-diamina:** se sometió a hidrogenación a 50 psi de H₂ en presencia de catalizador de níquel Raney durante 5 horas 4-cloro-2-metil-6-nitroanilina (1,3 g, 6,97 mmol) en 2M NH₃ en MeOH (35 ml). La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando **152A** (1,1 g) como un sólido oscuro. CL/EM m/z 157,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3 H) 4,26 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 6,31 (d, J= 1,77 Hz, 1 H), 6,43 (d, J= 2,53 Hz, 1 H) ppm.

50 **152B. 6-Cloro-4-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo:** **152A** (0,45 g, 2,87 mmol) se calentó a 130°C en ácido fórmico (3 ml) en un reactor de microondas durante 15 min. La reacción se repartió con EtOAc/NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración

y concentración proporcionaron un sólido marrón que se disolvió en DCM (15 ml) y se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (0,667 ml, 2,87 mmol) y trietilamina (0,801 ml, 5,75 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se concentró, se repartió con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, luego se secó (MgSO₄) y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **152B** (0,74g, 97%) como un sólido color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,70 (s, 9 H), 2,62 (s, 3 H), 7,16 (d, J= 1,26 Hz, 1 H), 7,83 (d, J= 1,52 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) ppm.

152C. 4-(Azidometil)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo: A **152D** (0,74 g, 2,77 mmol) en CCl₄ (20 ml) se añadió NBS (0,494 g, 2,77 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. La reacción se calentó a reflujo durante 24 h, luego se enfrió y se filtró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 1,1 g de un sólido oleoso. CL/EM m/z 289,1 (M+H-tBu)⁺; 245,1 (M+H-Boc)⁺. A este intermedio en DMF (10 ml) se añadió azida de sodio (0,180 g, 2,77 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **152C** (0,49 g, 57%) como un aceite amarillo. CL/EM m/z 308,3 (M+H)⁺.

152D. 4-(Aminometil)-6-cloro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo: A cloruro estannoso dihidratado (0,539 g, 2,388 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió una solución de **152C** (0,49 g, 1,592 mmol) en MeOH (10 ml). Después de agitar durante 2 h, se añadió más cloruro estannoso dihidratado (0,6 g) y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua, se basificó con NaOH 10N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secó (MgSO₄) proporcionando **152D** (0,3 g, 66%). CL/EM m/z 282,3 (M+H)⁺.

152E. El **Ejemplo 152** se preparó acoplando **152D** y **52B** por un procedimiento similar al **Ejemplo 16**, seguido por la retirada del grupo protector BOC con TFA al 30% en DCM y purificación por HPLC de fase inversa. CL/EM m/z 578,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 - 3,08 (m, 1 H), 3,08 - 3,15 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 4,40 - 4,56 (m, 2 H), 5,02 (dd, J= 8,08, 7,07 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 3 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,35 (d, J= 1,77 Hz, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 4 H), 7,65 (d, J=1,77 Hz, 1H), 9,14 (s, 1 H).

25 **Ejemplo 153**

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(2,6-diclorobenzo[d]tiazol-4-il)metil)ureido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 153** se preparó por un procedimiento similar al descrito para **152C-E** a partir de 2,6-dicloro-4-metilbenzo[d]tiazol disponible comercialmente. CL/EM m/z 629,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,08 (dd, J= 7,58, 2,53 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 4,57 (s, 2 H), 4,97 (t, J= 7,58 Hz, 1 H), 7,02 - 7,06 (m, 2 H), 7,09 (d, J= 7,07 Hz, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 2 H), 7,26 (d, J= 2,02 Hz, 1 H), 7,41 (s, 4 H), 7,76 (d, J= 2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 154

4-(5-Cloro-2-((1S)-1-(3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal del ácido trifluoroacético

154A. 1-(2-Bromo-4-clorofenil)-5-metil-1H-tetrazol: A N-(2-bromo-4-clorofenil)acetamida (5,1 g, 20,52 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió PCl₅ (4,27 g, 20,52 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 6 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMF (25 ml) y se añadió a una solución de azida de sodio (2,67 g, 41,0 mmol) en DMF (25 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 2 días. La reacción se repartió con EtOAc/agua/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **154A** (5 g, 89%) como un sólido amarillo. CL/EM m/z 275,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,49 (s, 3 H) 7,37 (d, J= 8,59 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J= 8,34,2,27 Hz, 1 H), 7,84 (d, J= 2,02 Hz, 1 H).

154B. 3-(5-Cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanoato de etilo: A **154A** (3g,10,97 mmol) se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (3,2 g, 9,93 mmol), acetato de paladio(II) (0,985 g, 4,39 mmol), 3,3-dietoxiprop-1-eno (3,36 ml, 21,94 mmol), tributilamina (5,22 ml, 21,94 mmol), y DMF (15 ml). La reacción se calentó a 90°C durante 24 h. La reacción se enfrió y se agitó con HCl 1N durante 15 min, luego se repartió con EtOAc/salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **154B** (2,3 g, 71%) como un aceite amarillo. CL/EM m/z 295,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (t, J= 7,20 Hz, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,48 - 2,53 (m, 2 H), 2,60 - 2,67 (m, 2 H), 4,08 (q, 2 H), 7,15 (d, J= 8,34 Hz, 1 H), 7,40 -7,43 (m, 1 H), 7,49 (d, J= 2,27 Hz, 1 H).

154C Ácido 3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanoico: Se trató **154B** (2,3g,7,80 mmol) con hidróxido de litio hidratado (0,327 g, 7,80 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) durante 24 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió con Et₂O/agua. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró dando **154C** (1,74g, 84%) como un sólido color castaño. CL/EM m/z 267,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,47 (s, 3 H), 2,56 - 2,68 (m, 4 H), 7,16 (d, J= 8,59 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J= 8,34, 2,27 Hz, 1 H), 7,50 (d, J= 2,27 Hz, 1 H).

154D. El **Ejemplo 154** se preparó acoplando **154D** y **52B** por un procedimiento similar a **62C** usando TEA en lugar de base de Hunig. CL/EM m/z 619,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,29 (s, 3 H), 2,31 - 2,38 (m, 2 H), 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,99 - 3,11 (m, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 5,00 (t, J= 7,83 Hz, 1 H), 6,99 - 7,03 (m, 2 H), 7,08 - 7,16 (m, 3 H), 7,25 (d, J= 8,59 Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 5 H).

5 **Ejemplo 155**

N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-3-(5-cloro-2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 155** se preparó acoplando **110A** y **154C** por un procedimiento similar a **62C** usando TEA en lugar de base de Hunig. CL/EM m/z 601,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,30 (s, 3 H), 2,31 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 3,05 - 3,13 (m, 1 H), 5,01 (t, J= 7,83 Hz, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 7,05 - 7,16 (m, 3 H), 7,25 (d, J= 8,34 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,43 (d, J= 2,27 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,85 (d, J= 8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 156

4-(5-Cloro-2-((1S)-1-((E)-3-(3-clorofenil)acrilamido)-2-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal del ácido trifluoroacético

156A Ácido (2S)-3-(2-acetoxi-indan-5-il)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-propanoico: Este intermedio se preparó en cinco etapas como sigue: se enfriaron 10 g (0,075 mol) de 2-indanol hasta 0°C bajo nitrógeno. A esto se añadieron 30 ml de cloruro de acetilo gota a gota durante un período de 30 min y la mezcla resultante se dejó agitar a ta durante la noche. La reacción se concentró usando una bomba de vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ al 10%, agua y salmuera y luego se concentró dando 2-acetoxiindano (13 g, 99 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,19-7,27 (m, 4H), 5,54 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,04 (dd, 2H), 2,06(s, 3H). CL-EM: m/z 176 (M+M)⁺. Se recogió una porción de este intermedio (5 g, 0,0284 mol) en 150 ml de acetonitrilo seco bajo nitrógeno y se añadió NBS (15,15 g, 0,085 mol). La reacción se agitó a ta durante 9 días. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DCM, se lavó con agua, solución de salmuera y se concentró. El producto se purificó columna ultrarrápida dando 2-acetoxi-5-bromoindano (3,75 g, 52 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,06 (s, 3H). Se desgasificó durante 1 hora una mezcla de bromo (3,5 g, 0,0137 mol), éster bencilico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico (4,94 g (0,0178 mol), tri-*o*-tolil fosfina, (0,68 g, 0,00226 mol), acetato de paladio (0,16 g, 0,00075 mol) y trietilamina (4,57 g, 0,045 mol) en 35 ml de DMF seco, luego se calentó hasta 110°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando éster bencilico del ácido (E)-3-(2-acetoxi-indan-5-il)-2-terc-butoxicarbonilamino-acrílico (1,7 g, 27,5%) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,5 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,06 (s, 3H). CL-EM: m/z 451 (M+H)⁺. La olefina (14 g, 0,031 mol) se disolvió en 350 ml de metanol. La solución se desgasificó con nitrógeno y se añadió una cantidad catalítica de catalizador (S,S)-Et-DUPHOS-Rh (0,67 g). La solución se desgasificó durante 30 min y luego se agitó bajo 70 psi de presión de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite[®] y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el producto reducido (12 g, 85 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,39 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 6,8 (m, 2H) 5,5 (m, 1H), 5,3 (m, 1H), 5,2 (s, 1H), 5 (d, 1H) 3,3 (m, 2H), 3,10 (d, 2H), 2,99 (t, 2H) 2,06 (s, 3H). CL-EM: m/z 445,2 (M+1)⁺. Este material se disolvió en una mezcla 1:1 de acetato de etilo:metanol, y se añadió hidróxido de paladio (1 g, 10 %) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de presión de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó por filtración a través de Celite[®], y se concentró el filtrado. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el ácido deseado (2 g, 25 %) como un líquido viscoso. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 12,5 (s ancho, 1H), 7,15 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,3 (s, 9H). CL-EM: m/z 363,4 (M+H)⁺.

156B. Acetato de 5-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo: A 156A (1,4 g, 3,85 mmol) en DMF (7 ml) se añadió carbonato de cesio (0,628 g, 1,926 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1h bajo argon seguido por la adición de 82D (1,048 g, 3,85 mmol). La reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para separar el sólido inorgánico. El filtrado orgánico se concentró a vacío, y se secó a vacío proporcionando el cetoéster bruto. CLEM m/z 555,4 (M+H)⁺; 455,3 (M+H-Boc)⁺. Se cargó un matraz de 100 ml equipado con un condensador y una trampa de Dean-Stark con el cetoéster intermedio (2,135 g, 3,85 mmol), acetato amónico (6,53 g, 85 mmol) y xileno (50 ml). La mezcla se agitó a reflujo (150°C) durante 3 h y luego se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío dando un aceite naranja claro. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando 156B (1,6 g) como una espuma amarilla. CLEM m/z 535,4 (M+H)⁺.

156C. Acetato de 5-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo: Se agitó a ta bajo argon durante 5,5 horas una mezcla de **156B** (1,6 g, 2,99 mmol) y NCS (0,520 g, 3,89 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y luego se mantuvo a 0°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El producto oleoso bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el producto deseado (1,43g, 84%) como una espuma. CLEM m/z 569,4 (M+H)⁺.

156D. Acetato de 5-((S)-2-amino-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, sal del ácido bis-trifluoroacético: 156C (285 mg, 0,501 mmol) se disolvió en 8 ml de DCM/TFA (7:1) y se agitó a ta bajo argon durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y la sal amina desprotegida bruta se uso sin purificación. CLEM m/z: 469,3 (M+H)⁺.

5 **156E. Acetato de 5-((S)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-((E)-3-(3-clorofenil)acrilamido)etil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo:** A una solución de ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrilico (36,8 mg, 0,201 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron reactivo de BOP (89 mg, 0,201 mmol) y TEA (234 ml, 1,679 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo argon durante 30 min, luego se añadió **156D** (117 mg, 0,168 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argon durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando **156E** (99 mg, 93%). CLEM m/z 633,4(M+H)⁺.

15 **156F. Ejemplo 156:** A una solución de **156E** (84 mg, 0,133 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió hidróxido sódico (200 ml, 0,200 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo argon durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización dio el **Ejemplo 156** (0,070 g, 75%) como un sólido blanquecino apelmusado. CLEM m/z 591,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,79 (dd, J=16,26, 2,64 Hz, 2 H), 3,04 - 3,13 (m, 2 H), 3,27 (d, J=7,47 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,57 (dd, J=5,71, 3,52 Hz, 1 H), 5,26 (q, J=7,47 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J=15,82, 2,20 Hz, 1 H), 6,96 (t, J=8,35 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,12 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=5,27 Hz, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,51 - 7,58 (m, 5 H).

Ejemplo 157

20 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

157A Éster bencílico del ácido (S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-propiónico: Este intermedio se preparó en 5 etapas como sigue: se añadió 4-bromo-o-xileno (50 g, 0,2703 mol) en tetracloruro de carbono (500 ml) y se añadió NBS (100 g, 0,5676 mol) seguido por AIBN (0,89 g, 0,02 eq). La mezcla de reacción se llevó a reflujo intensamente durante 2 horas, luego se inactivó con agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 4-bromo-1,2-bis-bromometil-benceno (35 g, 38 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,0-7,5 (m, 3H), 4,7 (m, 4H). CL-EM: m/z 343 (M+H)⁺. El dibromuro (35 g, 0,1021 mol) en 700 ml de etanol absoluto y se añadió sulfito sódico (98 g, 0,4082 mol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 h, luego se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando 5-bromo-1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno (7 g, 32 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,4 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1(d, 1H), 4,24 (s, 2H). LC-MS m/z 215 (M+H)⁺. Una solución de este intermedio (7 g, 0,0326 mol) en 350 ml de DCM seco se enfrió hasta -25°C. A esta se añadió m-cPBA (23 g, 0,1302 mol) y la reacción se llevó lentamente hasta ta y se agitó durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con solución al10 % de NaOH, agua y salmuera y luego se concentró dando 2,2-dióxido de 5-bromo-1,3-dihidro-benzo[c]tiofeno (6,8 g, 85 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,54 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,37 (s, 2H). CL-EM: m/z 247 (M+H)⁺. Una mezcla de este intermedio de bromo (10 g, 0,0405 mol), éter bencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-acrilico (10 g, 0,0405 mol), acetato de paladio (0,3 g, 0,0012 mol), cloruro de tetra butil amónico (2,4, 0,0446 mol) y trietilamina (5,3 g, 0,0528 mol) en DMF seco (115 ml) se desgasificó durante 1 hora y luego se calentó hasta 85°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y salmuera y luego se concentraron. La cromatografía ultrarrápida proporcionó éster bencílico del ácido (E)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-acrilico (6 g, 33 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,1-7,7,5 (m, 8H), 6,5 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). CL-EM: m/z 443,5 (M+H)⁺. La olefina (0,5 g, 0,0011 mol) se disolvió en metanol (50 ml) y DCM (25 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno y se añadió catalizador de (S, S)-Et-DUPHOS-Rh (0,075 g). La mezcla se desgasificó durante 30 minutos y luego se agitó bajo una presión de 70 psi de hidrógeno durante 4 días a ta. La reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **157A** (0,2 g, 40 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,4 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H) 6,8 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 5,0 (d, 1H) 4,6 (q, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,43 (s 9H). CL-EM: m/z 445,5 (M+H)⁺.

55 **157B Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-propiónico:** A una solución de 157A en MeOH (25 ml)-EtOAc(35 ml) se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (100 mg, 0,712 mmol). La solución se agitó a ta bajo 1 atm de H₂ durante la noche La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró a vacío y se secó a vacío proporcionando el ácido desprotegido con rendimiento cuantitativo. CLEM m/z 256,2 (M+H-Boc)⁺.

157C Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico: **157C** se preparó a partir de **157B** y **82D** con un 61% de rendimiento usando los procedimientos descritos para 156B. CLEM m/z 527,4 (M+H)⁺.

157D Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-Butoxicarbonilamino-2-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-

benzo[c]tiofen-5-il)etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico: 157C se trató con NCS usando el procedimiento descrito para **156C** proporcionando el producto clorado con un 92% de rendimiento. CLEM m/z 561,3 (M+H)⁺.

157E Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofen-5-il)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, bis- sal del ácido trifluoroacético: 157D se desprotegió con TFA en DCM como se describe para el **157D** proporcionando la amina como su sal del ácido bis-trifluoroacético. CLEM m/z 461,2 (M+H)⁺.

157F. Ejemplo 157: A una solución de **63A** (37,8 mg, 0,150 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron HOAt (24,45 mg, 0,180 mmol), EDCI (34,4 mg, 0,180 mmol) y 4-metilmorfolina (165 ml, 1,497 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo argon durante 50 min, y luego se añadió **157E** (69 mg, 0,150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el DMF. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando **Ejemplo 157** (21 mg, 17%). CL/EM m/z 695,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,45 (td, J=7,36, 3,74 Hz, 2 H), 2,65 (td, J=7,36, 3,30 Hz, 2 H), 3,10 - 3,16 (m, 1 H), 3,19 - 3,24 (m, 1H), 3,75 (s, 3 H), 4,37 (d, J=4,83 Hz, 4 H), 5,15 (t, J=7,69 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,25 (d, J=7,91 Hz, 1 H), 7,37 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,51 (d, J=2,20 Hz, 2 H), 7,53 (s, 3 H), 9,44 (s, 1 H).

Ejemplo 158

158 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-propionilamino]-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

158A Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico: Este intermedio se preparó a partir de **82D** y Boc-4-fluorofenilalanina disponible de forma comercial usando los procedimientos descritos para **156B** y **156C**. CLEM m/z 489,3 (M+H)⁺.

158B. El **Ejemplo 158** se preparó a partir de **158A** por desprotección con TFA seguido por acoplamiento con **63A** usando los procedimientos descritos para **156D** y **156E**. CLEM m/z 623,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2,48 (t, J=7,25 Hz, 2 H), 2,68 (t, J=7,25 Hz, 2 H), 3,15 (t, J=8,57 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3H), 5,10 (t, J=7,91 Hz, 1 H), 6,97 (t, J=8,13 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J=7,69, 5,49 Hz, 2 H), 7,37 - 7,45 (m, 2 H), 7,50 - 7,56 (m, 5 H), 9,46 (s, 1 H).

Ejemplo 159

159 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-acriloilamino]-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 159** se preparó a partir de **158A** y **62B** como se describe para **158B**. CLEM m/z 621,13 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 3,15 - 3,22 (m, 1 H), 3,24 - 3,29 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 5,19 - 5,24 (m, 1 H), 6,70 (dd, J=15,82, 2,20 Hz, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 2 H), 7,09 (dd, J=15,60, 1,98 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=5,93 Hz, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 5 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 9,50 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 160

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

160A Éster metílico del ácido {4-[2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil]-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico: Este compuesto se preparó a partir de **84D** y Boc-fenilalanina usando los procedimientos descritos para **52A-B** con la excepción de que la desprotección en TFA del grupo Boc no se llevó a cabo. RMN de ¹H ((DMSO, 400 MHz) δ 12,5 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,16-7,59 (m, 5H), 4,96 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,9 (m, 1H) 1,35 (s, 9H). CL-EM: m/z 470,95 (M+H)⁺.

160B Éster metílico del ácido {4-[2-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil]-5-cloro-1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico: A una solución de **160A** (300 mg, 0,637 mmol) en DMF (7 ml) se añadió carbonato potásico (132 mg, 0,956 mmol). La mezcla se agitó y se siguió por adición de yodometano (48 pl, 0,769 mmol). La reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La extracción orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando **160B**. CLEM m/z 485,3 (M+H)⁺.

160C. Ejemplo 160: A una solución de **63A** (105 mg, 0,418 mmol) en DMF (4 ml) se añadieron HOAt (56,8 mg, 0,418 mmol), EDCI (80 mg, 0,418 mmol) y 4-metilmorfolina (383 ml, 3,48 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo argon durante 20 min, luego se añadió la sal bis-TFA de la amina obtenida de la desprotección con TFA/DCM de **160B** (142 mg, 0,232 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para eliminar el DMF. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 160**. CLEM m/z 617,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,40(s,3H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 5,39 - 5,49 (m, 1 H), 6,67 (d, J=15,39 Hz, 1 H), 7,04 - 7,15 (m, 4 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,35 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 3 H), 7,75 - 7,82 (m, 3 H), 8,81 (s, 1 H), 10,60 (d, J=7,70 Hz, 1 H).

Ejemplo 161

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

5 El **Ejemplo 161** se preparó a partir de **110A** y **62B** por un procedimiento similar al **Ejemplo 110**. CLEM m/z 585,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

10 **162A Éster metílico del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico** (de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Varlet, D. *et al*, *Heterocycles*, **2000**, 53(4), 797): Se calentó hasta reflujo una suspensión verde de ácido 2-picolínico (50,0 g, 406 mmol) en cloruro de tionilo (200 ml). Después de 41 horas, la solución rojo-naranja transparente se enfrió hasta ta y el exceso de cloruro de tionilo se eliminó por evaporación rotatoria obteniendo un líquido rojo-naranja que contenía una pequeña cantidad de sólido. Se añadió dicloroetano (200 ml) y la reacción se concentró. El procedimiento anterior se repitió una segunda vez obteniendo un residuo naranja. Se añadió éter dietílico (1,4 l) obteniendo una suspensión y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agitó intensamente cuando se añadió gota a gota metanol (200 ml). La suspensión amarilla resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se calentó a ta y se agitó durante 1h. La filtración proporcionó un sólido amarillo que se lavó con éter dietílico, se secó al aire, luego se secó a vacío obteniendo 21,20 g de producto puro al 95%. El filtrado se concentró hasta sequedad y se añadió éter dietílico (500 ml). El tratamiento por ultrasonidos proporcionó una suspensión fina que se filtró proporcionando un sólido amarillo que se lavó con éter dietílico, se secó al aire, luego se secó a vacío produciendo otros 35,5 g de producto puro al 50%. A una suspensión enfriada (0°C) del material anterior (35,5 g) en CH₂Cl₂ (500 ml) se añadió NaHCO₃ sat. (300 ml). La suspensión se agitó intensamente para disolver la mayor parte del sólido. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró dando un líquido naranja que pesaba 28 g. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 0-10% en CH₂Cl₂ y luego CH₂Cl₂:acetato de etilo 15:1) proporcionó 13,0 g del producto deseado como un sólido blanco. La neutralización del primer sólido aislado antes y extracción de la base libre del mismo modo proporcionó otros 17,4 g hasta un total de 30,4 g (44%) de **162A**. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 5,0, 2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).

30 **162B. 1-(4-Cloro-piridin-2-il)-2-fenil-etanona**: A una solución enfriada (-40°C) de **162A** (14,5 g, 84,5 mmol) en THF (192 ml) se añadió rápidamente mediante cánula una solución enfriada (-40°C) y marrón pálida de cloruro de bencilmagnesio 0,6 M (142 ml, 84,5 mmol) en THF. La solución naranja transparente resultante se agitó a -40°C durante 1h y luego la reacción se inactivó con ácido acético glacial (5,4 ml, 93 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta ta. La reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 21,6 g de líquido rojo-marrón. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (1,5:1 CH₂Cl₂:hexano) dio **162B** (10,1 g, 52%) como un líquido naranja. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,63 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 5,0,2,2 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,52 (s, 2H). MS 232,1 (M+H)⁺.

40 **162C. 1-(4-Cloropiridin-2-il)-2-feniletanamina**: A una solución amarillo transparente de **162B** (3,96 g, 17,1 mmol) en metanol (34 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (3,56 g, 51,3 mmol). La suspensión se agitó a ta. Con el tiempo, el clorhidrato de hidroxilamina se disolvió. Después de 14 h la reacción se concentró produciendo un sólido amarillo. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando la oxima como un sólido rosa que pesaba 4,13 g.

45 **162D Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-cloro-piridin-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico**: A una solución enfriada (0°C) de **162C** (15 g, 0,064 mol) en diclorometano (150 ml) se añadió DMAP (0,78 g, 0,0064 mol) seguido por la adición en varias porciones de Boc₂O (16,9 g, 0,0775 mol). La mezcla de reacción se dejó que se calentara hasta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró. La cromatografía ultrarrápida dio **162D** (9,0 g, 43%) como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por SFC (Cromatografía en Fluido Supercrítico) usando Chiralpak AS. Enantiómero B, después de desprotección de Boc y conversión de la amina a la amida o-metilmandélica, se determinó por RMN de ¹H que poseía la configuración absoluta (S). CLEM m/z 333,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 4H), 6,99-6,91 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 3,06 (dd, J= 13,2, 7,5 Hz, 1H), 1,41 (s ancho, 9H).

55 **162E Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-piridin-4-il]-fenil}-carbámico**: A un matraz de fondo redondo secado a la llama se añadió **162D** (0,300 g, 0,901 mmol), ácido 4-(metoxicarbonilamino)fenilborónico (0,264 g, 1,352 mmol), Cs₂CO₃ (0,441 g, 1,352 mmol), Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,045 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (0,031 g, 0,108 mmol). El matraz se purgó con argón durante varios minutos y luego se desgasificó. Se añadió 1,4-dioxano (4,51 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y luego se calentó hasta 90°C. Después de 3,5 h la reacción se detuvo y se enfrió hasta ta. La suspensión gris/negro resultante se filtró a través de un filtro GMF de 0,45

micrómetros dando un filtrado naranja. La concentración seguida por cromatografía ultrarrápida dio una espuma blanca que pesaba 0,363 g. CLEM m/z 448,3 (M+H)⁺. Este intermedio se disolvió en TFA al 15%/CH₂Cl₂ (20 ml) dando una solución ligeramente amarilla transparente. Después de 1 h, la reacción se concentró, se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se concentró dando un aceite amarillo transparente. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró dando **162E** (0,248 g, 79%) como una espuma blanca. CLEM m/z 348,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,61 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 3H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,29 (dd, J= 8,3, 5,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (dd, J= 13,2, 5,3 Hz, 1H), 2,93 (dd, J= 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H).

162F. El **Ejemplo 162** se preparó acoplando **162E** y **63A** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 582,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz; DMSO-d₆) δ: 9,96 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,60 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,63 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,44 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (t, J= 7,1 Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 3H), 5,18-5,14 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H).

Ejemplo 163

15 Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 163** se preparó acoplando **162C** y **62B** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 580,3 (M+H)⁺; 582 (M+2H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,96 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,84 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,62 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 4H), 7,74 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,85 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,18 (dd, J=13,8, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J= 13,8, 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo 164

Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil-carbamoil)-vinil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

25 164A Éster etílico del ácido 1-(4-cloro-2-formil-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Se calentó a 75°C una suspensión de 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (0,950 g, 5,99 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,840 g, 5,99 mmol) y carbonato de cesio (1,952 g, 5,99 mmol) en DMSO (5,99 ml). Después de 30 min, la reacción se enfrió hasta ta y se filtró a través de un filtro GMF de 0,45 micrómetros, eluyendo con EtOAc. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un sólido amarillo que pesaba 1,80 g. La trituración en EtOAc dio **30 164A** (0,649 g, 39%) como un sólido blanco. CLEM m/z 279 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,00 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,36 (q, J= 7,3 Hz, 2H), 1,39 (t, J= 7,3 Hz, 3H).

35 164B Éster etílico del ácido 1-[2-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico: A una suspensión de NaH (9,04 mg, 0,226 mmol) en THF (0,404 ml) se añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo (0,048 ml, 0,242 mmol). La mezcla de reacción ligeramente turbia se agitó a ta durante 45 min y luego se enfrió hasta 0°C. A continuación se añadió una solución de **164A** (0,045 g, 0,161 mmol) en THF (2 ml). Después de 30 min, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida dio **40 164B** (0,0248g, 41%) como un sólido blanco. CLEM m/z 321,2 (M-C₄H₈+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J= 16,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 4,34 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

45 164C Éster etílico del ácido 1-[2-((E)-2-carboxi-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico: Se agitó a ta una solución incolora y transparente de **164B** (0,024 g, 0,064 mmol) en diclorometano (2,55 ml) y TFA (0,30 ml, 3,89 mmol). Después de 6 h, la reacción se concentró dando un residuo que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. CLEM m/z 321,2 (M+H)⁺.

50 164D Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil-carbamoil)-vinil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico: La amida se preparó acoplando **164C** y la base libre de **52B** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **62C**. CLEM m/z 673,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,56-7,46 (m, 6H), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,66 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,24 (t, J=7,7 Hz, 1H), 4,30 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,21 (dd, J= 13,2, 7,7 Hz, 1H), 1,33 (t, J= 7,2 Hz, 3H).

55 164E. El **Ejemplo 164** se preparó por saponificación de **164D** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62B**. CLEM m/z 645,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,51 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,67 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 3H), 7,45 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 3H), 7,00 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,15-5,10 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,14 (dd, J= 13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,98 (dd, J= 13,8, 8,2 Hz, 1H).

Ejemplo 165**Éster metílico del ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido bis-trifluoroacético**

5 **165A Éster metílico del ácido 2-amino-5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-benzoico:** A un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con un condensador se añadió éster metílico del ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (0,7 g, 3,0 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,106 g, 0,130 mmol), KOAc (1,28 g, 13,0 mmol) y *bis*(neopentilglicolato)diboro (1,08 g, 4,78 mmol). A continuación se añadió DMSO desgasificado (29 ml) y la reacción se agitó a 80°C. Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con gradiente de 0-20% de EtOAc/Hexano) dio **165A** (0,858 g, 75%) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01 (s, 6 H), 3,74 (s, 4 H), 3,86 (s, 3 H), 5,91 (s ancho, 2 H); 6,63 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,66-7,68 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H). MS 196,1 (M - C₅H₈ + H)⁺.

15 **165B Éster metílico del ácido 2-amino-5-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-benzoico, sal del ácido *tris*-trifluoroacético:** Se calentó una suspensión de **141D** (0,300g,0,749 mmol), **165A** (0,394g,1,497 mmol), carbonato potásico (0,414 g, 2,99 mmol) y *bis*(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (0,019 g, 0,037 mmol) en DME (3,99 ml) y agua (0,998 ml) en un reactor de microondas a 140°C durante 15 min dando una mezcla bifásica marrón. La reacción se repartió entre EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un aceite marrón. La cromatografía ultrarrápida dio una espuma naranja pálido (0,116 g) que se disolvió en TFA al 30%/CH₂Cl₂ (5 ml) dando una solución marrón naranja transparente. Después de 30 min, la reacción se concentró dando un aceite marrón que se purificó por HPLC de fase inversa, seguida por liofilización en acetonitrilo/agua dando **165B** (0,119 g, 22%) como un liofilizado blanquecino. CLEM m/z 371,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,04 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,13 (d, J= 7,7 Hz, 2H), 6,81 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 4,52 (dd, J= 9,0,6,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (dd, J=13,2, 8,8 Hz, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H).

20 **165C.** El **Ejemplo 165** se preparó acoplando **165B** con **62B** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C**. CLEM m/z 603,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1H), 8,04 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (dd, J= 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,23 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,28-3,25 (m, 2H).

Ejemplo 166

30 **Ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido bis-trifluoroacético**

35 **166A Ácido 2-amino-5-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-benzoico, sal del ácido tri-clorhídrico:** A una solución amarilla transparente de **165B** (0,089 g, 0,125 mmol) en MeOH (1,248 ml) se añadió NaOH 1,0 N (0,749 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h y luego a 50°C durante 5 h. La reacción se enfrió hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se concentró, se volvió a disolver en agua, se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando **166A** con rendimiento cuantitativo como un sólido naranja/marrón. CL/EM m/z 357,1 (M+H)⁺.

40 **166B.** El **Ejemplo 166** se preparó acoplando **166A** con **62B** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C**. CL/EM m/z 589,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,50 (s, 1H), 8,09 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J= 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,09 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 6,81 (d; J= 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J= 15,4 Hz, 1H), 5,24 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H).

Ejemplo 167**(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-3-fluoro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético**

45 **167A. 1-(4-Cloro-2-fluoro-6-yodo-fenil)-1H-tetrazol:** A una suspensión fría (0-5°C) de 4-cloro-2-fluoro-6-yodoanilina (1,50 g, 5,53 mmol) y azida de sodio (1,114 g, 17,13 mmol) en ortoformiato de trimetilo (1,832 ml, 16,58 mmol) se añadió ácido acético (21,01 ml). La suspensión se agitó intensamente a 0-5°C durante 30 min y luego se calentó hasta ta. Se formó una solución marrón clara transparente formada después de 7 días, se añadió agua (100 ml) dando una suspensión. Después de 1 h de agitación, el sólido se recogió y se aclaró con agua, se secó al aire, luego se secó a vacío dando un sólido blanquecino. La trituración en CH₂Cl₂ dio **167A** (0,380 g, 21%) como un sólido blanco. CL/EM m/z 325,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1H), 7,86 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J= 8,8, 2,2 Hz, 1H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ: -112,52.

50 **167B Ácido (E)-3-(5-cloro-3-fluoro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilico:** **167B** se preparó a partir de **167A** de acuerdo con los procedimientos de acoplamiento y saponificación de Heck descritos en **62B**. CLEM m/z 269 (M+H)⁺.

55 **167C.** El **Ejemplo 167** se preparó acoplando **167B** con la base libre de **110A** de acuerdo con el procedimiento descrito

en **62C**. CLEM m/z 603,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,55 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,49 (dd, J= 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 3H), 6,93 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,23 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m,2H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ: -120,62, -77,19.

Ejemplo 168

5 (S)-1-(1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)bencil)urea

168A Ácido 5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)benzoico: Se agitó una solución de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (2,5 g, 16,54 mmol), ortoformiato de trimetilo (5,48 ml, 49,6 mmol) y azida de sodio (3,23 g, 49,6 mmol) en ácido acético (56 ml) a ta durante 2 h, luego se filtró. El sólido blanco se lavó con ácido acético y se secó al aire dando **168A** (2,73 g, 81%) como un sólido blanco. CL/EM m/z 205,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,52 (s, 3 H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 1 H),
10 7,61 (dd, J= 1,6 Hz, 8,2 Hz, 1 H), 7,98 (d, J= 1,6 Hz, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

168B. (5-Metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanol: Se inyectó con jeringa borano en THF (1 M, 20 ml) en una solución en THF (50 ml) de **168A** (2,73 g, 13,37 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 3 días. La mezcla de reacción turbia se enfrió hasta 0°C, se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se filtraron y el filtrado se lavó con solución 1N de
15 NaOH y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando **168B** como un sólido blanco (1,35 g, 53%). CL/EM m/z 191,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,47 (s, 3 H), 2,85 (s ancho, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 7,31-7,36 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

168C. 1-(2-(Azidometil)-4-metilfenil)-1H-tetrazol: S añadió PBr₃ (0,870 ml, 9,23 mmol) a una solución de **168B** (1,35 g, 7,10 mmol) en DCM (47 ml). La mezcla resultante turbia se agitó durante 10 min, luego se inactivó con agua (50 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta un sólido blanco. A este intermedio disuelto en DMF (47 ml) se añadió azida de sodio (4,61 g, 71,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se inactivó con agua (200 ml) y precipitó en la solución un sólido blanco. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite bruto se disolvió en DMF (5 ml). La adición de agua (50 ml) dio
25 precipitado blanco que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó dando **168C** (1,2g, 79%) como un sólido blanco. CL/EM m/z 216,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,50 (s, 3 H), 4,26 (s, 2 H); 7,30-7,40 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H).

168D. (5-Metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina: A una solución de **168C** (1,2 g, 5,58 mmol) en etanol (28 ml) se añadió paladio al 5% sobre carbón. La mezcla de reacción se agitó a ta bajo un globo de H₂ durante 1 h, luego se filtró. El sólido se lavó con MeOH y los filtrados reunidos se concentraron. El aceite resultante se disolvió en HCl 1N (25 ml) y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH (1,5 g) y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando un sólido blanco que se disolvió en EtOAc y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró dando **168D** (0,300 g, 28%) como un
35 sólido blanco. CL/EM 190,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H(CDCl₃, 400 MHz) δ 1,28 (s ancho, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 7,25-7,31 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H).

168E. El **Ejemplo 168** se preparó a partir de **168D** y **110A** por un procedimiento similar a **Ejemplo 16**. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando una sal TFA que se disolvió en MeOH y se basificó con NH₄OH, se concentró, se filtró, se lavó con agua y se secó dando **Ejemplo 168** (0,03 g, 25%) como un sólido blanquecino. CL/EM m/z 568,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,39 (s, 3 H), 3,09-3,20 (m, 2 H), 4,04-4,13 (m, 2 H), 5,00-5,04 (m, 1 H), 7,13-7,34 (m, 9 H), 7,53 (s, 1 H), 7,70 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).
40

Ejemplo 169

3-(3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S,E)-bencilo

169A. 1-(2-(4-(Metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoetil)-2-(terc-butoxicarbonilamino) succinato de (S)-bencilo: Se agitó a ta durante la noche una mezcla de Boc-Asp(OBn)-OH (10 g, 30,9 mmol), **82D** (8,42 g, 30,9 mmol) y carbonato de cesio (5,04 g, 15,46 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución al 10% de LiCl. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (13,4 g, 84%). CL/EM m/z 515,3 (M+H)⁺.
45

169B. 3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-etilo: Se calentó a reflujo durante 2 horas una mezcla de **169A** (13,4 g, 26,0 mmol) y acetato amónico (20,07 g, 260 mmol) en xileno (60 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **169B** (7,8 g, 61%). CL/EM m/z 495,4 (M+H)⁺.
50

169C. 3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-bencilo: Se agitó a 80°C bajo argon durante 4 h una mezcla de **169B** (7,64 g, 15,45 mmol) y NCS (2,063 g, 15,45 mmol) en acetonitrilo (300 ml). La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando
55

169C (6,8 g, 83%). CL/EM m/z 529,2 (M+H)⁺.

169D. 3-Amino-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino) fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-bencilo: Se añadió una solución de TFA al 50% en DCM (volumen total de 25 ml) a **169C** (3,0 g, 5,67 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró dando **169D** (2,4 g, 99%). CL/EM m/z 429,3 (M+H)⁺.

5 **169E. Ejemplo 169:** A una solución de **62B** (1,286 g, 5,13 mmol) en DMF (50 ml) se añadieron EDC (1,967 g, 10,26 mmol), HOBT (1,571 g, 10,26 mmol) y DIEA (3,58 ml, 20,52 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. A esta solución se añadió **169D** (2,2 g, 5,13 mmol) y la reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución al 10% de LiCl y se secó sobre MgSO₄ dando el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **Ejemplo 169** (3,1 g, 91%). CL/EM m/z 661,3 (M+H)⁺.
10 RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 3 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 5 H) 7,03 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 6,56 (d, J= 15,40 Hz, 1 H) 5,37 - 5,43 (m, 1 H) 4,97 - 5,06 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,20 (m, 3 H) 3,03 - 3,10 (m, 1H) 2,87 - 2,99 (m, 1 H).

Ejemplo 170

15 **Ácido (S,E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoico**

A una solución del **Ejemplo 169** (1,8 g, 2,72 mmol) en THF (12 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de litio (0,130 g, 5,44 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EtOAc. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el **Ejemplo 170** (450 mg, 29%). CL/EM m/z 571,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,85 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,36 - 7,60 (m, 6 H) 7,03 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 6,60 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 5,35 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,32 (m, 4 H) 2,93 - 3,01 (m, 1 H) 2,84 - 2,90 (m, 1 H).
20

Ejemplo 171

3-(3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoato de (S)-bencilo

25 A una solución de **63A** (500 mg, 1,979 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron EDC (759 mg, 3,96 mmol), HOBT (606 mg, 3,96 mmol) y DIEA (1,383 ml, 7,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min bajo argon. A esta mezcla se añadió **169D** (849 mg, 1,979 mmol) y la reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10%. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró dando un producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el **Ejemplo 171** (280 mg, 22%). CL/EM m/z 663,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,39 - 7,53 (m, 5 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 5 H) 5,27 (t, J= 7,15 Hz, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,21 (m, 3 H) 2,92 - 2,99 (m, 1 H) 2,82 (dd, J= 16,50, 7,15 Hz, 1 H) 2,62 (t, J= 7,42 Hz, 2 H) 2,29 - 2,42 (m, 2 H).
30

Ejemplo 172

35 **Ácido (S)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)propanoico**

El **Ejemplo 172** se preparó a partir de **Ejemplo 171** por un procedimiento similar al **Ejemplo 170**. CL/EM m/z 573,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 3 H) 7,47 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,42 (d, J= 8,80 Hz, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,27 - 7,30 (m, 1 H) 5,21 (t, J= 7,15 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,22 (m, 3 H) 2,83 - 2,93 (m, 1 H) 2,69 - 2,80 (m, 1H) 2,65 (t, J= 7,42 Hz, 2 H) 2,39 (t, J= 7,42 Hz, 2 H).
40

Ejemplo 173

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo

45 A una solución del **Ejemplo 172** (100 mg, 0,174 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron EDC (66,9 mg, 0,349 mmol), HOBT (53,4 mg, 0,349 mmol) y DIEA (0,122 ml, 0,698 mmol) y la reacción se agitó a ta bajo argon durante 15 min. A esta mezcla se añadió (5-metilpirazin-2-il)metanamina (21,48 mg, 0,174 mmol) y la reacción se agitó bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10%. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando el **Ejemplo 173** (15 mg, 13%). CL/EM m/z 678,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,79 (s, 1 H) 9,76 (s, 1 H) 8,55 (t, J= 5,77 Hz, 1 H) 8,29 - 8,39 (m, 3 H) 7,62 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 7 H) 5,24 - 5,32 (m, 1 H) 4,29 (dd, J= 11,00, 5,50 Hz, 2H) 3,66 (s, 3H) 2,82 (dd, J= 14,85, 8,25 Hz, 1H) 2,53 - 2,62 (m, 3H) 2,40 (s,3H) 2,34 (t, J= 7,70 Hz, 2H).
50

Ejemplo 174

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilo carbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

A una solución del **Ejemplo 172** (50 mg) en DMF (5 ml) se añadieron pyBOP (46 mg) y DIEA (0,061 ml) y la reacción se agitó a ta bajo argon durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10%. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa dando el **Ejemplo 174**. CL/EM m/z 642,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H) 7,43 - 7,55 (m, 5 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 5,29 (t, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,59 (t, J=4,67 Hz, 2 H) 3,52 (q, J=4,95 Hz, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 4 H) 3,22 (m, 3 H) 2,96 - 3,05 (m, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 1 H) 2,66 (t, J=7,42 Hz, 2 H) 2,41 (t, J=7,15 Hz, 2 H).

Ejemplo 175

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

10 El **Ejemplo 175** se preparó a partir del **Ejemplo 170** por un procedimiento similar al **Ejemplo 174**. CL/EM m/z 640,4 (M+M)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 7,85 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,37 - 7,60 (m, 6 H) 7,04 (d, J= 15,95 Hz, 1 H) 6,60 (d, J= 15,40 Hz, 1 H) 5,41 (t, J= 6,87 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 2 H) 3,46 (m, 2 H) 3,40 - 3,44 (m, 2 H) 3,32 (m, 3H) 3,06 - 3,14 (dd, J= 16,50, 7,70 Hz, 1 H) 2,95 (dd, J=16,22, 6,32 Hz, 1 H).

Ejemplo 176

15 **4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il) fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético**

20 El **Ejemplo 176** se preparó a partir del **Ejemplo 170** por un procedimiento similar al **Ejemplo 173**. CL/EM m/z 676,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 8,58 - 8,72 (m, 2 H) 8,35 (d, J= 19,25 Hz, 2 H) 7,94 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,51 (d, J= 8,80 Hz, 2 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 6,76 - 6,82 (m, 1 H) 5,39 (d, J= 7,15 Hz, 1 H) 4,31 (dd, J= 5,50, 2,75 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 2,86 - 2,94 (m, 1 H) 2,71 (dd, J= 15,12, 6,32 Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo 177

(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-((5-metil-pirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)acrilamida

25 **177A: éster bencílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** Se agitó durante 30 minutos una mezcla de Boc-Asp(OBn)-OH (5 g, 0,015 mol) y carbonato de cesio (5 g, 0,015 mol) en DMF seco (25 ml). La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota 2-bromo-4'-cianoacetofenona (3,5 g, 0,015 mol) en DMF seco (12,5 ml) y se agitó durante 30 minutos a 0°C y a ta durante 2 h. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el cetoéster intermedio (5,5 g, 76 %) RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 5,6 (d, 1H), 5,3 (dd, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,8 (d, 1H), 3,1 (d, 1H), 3,0 (d, 1H), 1,45 (s, 9H). CLEM m/z 466 (M+H)⁺. Se llevó a reflujo a 170°C una mezcla del cetoéster (5,5 g, 0,012 mol) y NH₄OAc (18,2 g, 0,23 mol) en xileno (160 ml) usando un aparato de Dean Stark durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró proporcionando el imidazol producto bruto (3,9 g, 75 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 6,0 (d, 1H), 5,2 (m, 3H), 3,2 (d, 1H), 3,0 (d, 1H), 1,45 (s, 9H). CLEM m/z 446 (M+H)⁺.

30 **177B: Éster bencílico del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A una solución de **177A** (2,8 g, 6,2 mmol) en acetonitrilo seco (70 ml) se añadió N-clorosuccinimida (0,85 g, 6,3 mmol) y la mezcla se llevó a reflujo a 95°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó **177B**. (2 g, 66 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,0 (s ancho, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 5,2 (m, 3H), 3,2 (d, 1H), 3,0 (d, 1H), 1,45 (s, 9H). CLEM m/z 480 (M+H)⁺.

35 **177C: Ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-3-[5-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propiónico:** A una solución de **177B** (2 g, 4,15 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución de LiOH (0,4 g, 0,016 mol) en agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. Se evaporó el THF y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a continuación con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El sólido obtenido se cristalizó usando hexano proporcionando el ácido (1,2 g, 75 %). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,9 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 5,1 (m, 1H), 2,9 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H). CLEM m/z 390 (M+M)⁺.

40 **177D. 1-(5-Cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-((5-metilpirazin-2-il)metil-amino)-3-oxopropilcarbamato de (S)-terc-butilo:** **177D** se preparó a partir de **177C** por un procedimiento similar al **Ejemplo 173**. CL/EM m/z 496,3 (M+H)⁺.

177E. (S)-3-Amino-3-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-N-((5-metilpirazin-2-il)metil) propanamida: **177E** se preparó a partir de **177D** por un procedimiento similar a **169D**. CL/EM m/z 396,0 (M+H)⁺.

177F. El **Ejemplo 177** se preparó a partir de **177E** y **62B** por un procedimiento similar a **169E** y se purificó por

cromatografía ultrarrápida. CL/EM m/z 628,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,86 (s, 1 H) 8,74 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,66 (t, J=5,77 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 5 H) 7,69 - 7,80 (m, 2 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 6,77 - 6,82 (m, 1 H) 5,41 (d, J=7,15 Hz, 1 H) 4,24 - 4,39 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 2,71 - 2,79 (m, 1H) 2,37 (s, 3 H).

5 Los **Ejemplos 178, 179 y 180** de la Tabla 1 se prepararon a partir de **62B** y los aldehídos indicados disponibles de forma comercial por procedimientos similares a **82A-F** y **82H**.

Ejemplo 178

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo

10 **(6-Metoxipiridin-3-carboxialdehído)**. CL/EM m/z 634,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,37 (s, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1 H) 7,81 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J= 8,80,2,20 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 3 H) 7,36 - 7,40 (m, 2 H) 6,94 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 6,75 - 6,80 (m, 1 H) 6,56 (d, J= 15,40 Hz, 1 H) 5,12 (t, J= 7,42 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,59 - 3,64 (m, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4H) 3,02 - 3,09 (m, 1H).

Ejemplo 179

15 **3-(2-(3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1H-imidazol-2-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo**

(N-Boc-indol-3-carboxialdehído). CL/EM m/z 742,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 7,96 (d, J= 7,70 Hz, 1 H) 7,86 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J= 8,52, 2,47 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,37 (s, 4 H) 7,22 (s, 1 H) 7,16 (t, J= 7,42 Hz, 1 H) 7,08 (t, J= 7,42 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 5,20 (t, J= 7,42 Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 3,20 (m, 3 H) 1,45 - 1,51 (m, 9 H).

Ejemplo 180

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-metoxipiridin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo

25 **(2-Metoxipiridin-3-carboxialdehído)**. CL/EM m/z 634,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)δppm 12,58 (s, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 8,69 (d, J= 8,80 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J= 4,95, 2,20 Hz, 1 H) 7,90 (d, J= 2,20 Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,37 (d, J= 7,15 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J= 7,15, 2,20 Hz, 1 H) 6,77 (m, 2 H) 5,26 - 5,33 (m, 1 H) 3,81- 3,86 (m, 3 H) 3,63 - 3,69 (s, 3 H) 3,14 (dd, J= 14,02, 6,32 Hz, 1 H) 2,96 - 3,03 (dd, J= 14,02, 6,32 Hz, 1 H).

Ejemplo 181

30 **1-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético**

181A. (S)-4-(2-(1-Amino-2-feniletíl)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)benzonitrilo, sal bis TFA: Este material se preparó a partir de L-Boc-Phe-OH y 4-(2-Bromo-acetil)-benzonitrilo siguiendo los procedimientos descritos en **52A-B**. CLEM m/z 323,3 (M+H)⁺.

35 **181B.** El **Ejemplo 181** se preparó a partir de (5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)metanamina (Young, M. B. et. al J. Med. Chem. 2004, 47, 2995) y la base libre de **181A** usando el procedimiento de formación de urea descrito en el **Ejemplo 16**. CL/EM m/z 558,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,37 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 4H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,16-7,03 (m, 6H), 4,94 (t, 1H), 4,05 (q(AB), 2H), 3,10 (m, 2H).

Ejemplo 182

40 **4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzamida, sal del ácido trifluoroacético**

182A. N-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida: El intermedio de nitrilo se preparó a partir de **63A** y **181A** por un procedimiento similar al descrito para **63B**.

45 **182B. Ejemplo 182:** Se disolvió **182A** en DMSO y se añadió carbonato potásico en exceso (5 g) seguido por peróxido de hidrógeno (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó dando un aceite amarillo que se purificó por HPLC de fase inversa dando el **Ejemplo 182** como un sólido blanco. CL/EM m/z 575,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,45 (s, 1H), 7,94 (d, J= 8,6Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,4Hz, 2H), 7,53 (d, J= 2,1Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 4H), 5,18 (t, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,48 (m, 2H).

Ejemplo 183

50 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1H-**

imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

183A Ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico: Se calentó a 80°C durante la noche una mezcla de acetato de paladio (0,022g, 0,1 mmol), 2-yodo-4-clorobenzamida (0,954 g, 2,67 mmol), 3,3-dietoxiprop-1-eno (0,693 g, 5,32 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,86 g, 2,67 mmol) y tributilamina (0,984 g, 5,32 mmol) en DMF (25 ml). La reacción se inactivó con HCl 1N (50 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl 1N, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó dando un aceite. Este residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida dando éster etílico del ácido 3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propiónico (0,287 g, 32%). CL/EM m/z 332,3 (M+H)⁺. Este intermedio (0,278 g, 0,865 mmol) se agitó con LiOH (21 mg, 0,865 mmol) en THF (10 ml) y agua (0,5 ml) durante 2 d. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por HPLC de fase inversa dando **183A**. CL/EM m/z 304,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,41-7,25 (m, H), 7,15 (t, 1H), 4,00 (s ancho, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,80 (tm, 2H).

183B. Ejemplo 183: Se acopló **183A** con **52B** por un procedimiento similar al descrito para 1F dando el **Ejemplo 183**. CL/EM m/z 656,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,52 (s ancho, 1H), 7,65 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,16-6,93 (m, 8H), 5,21 (q, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,11 (s ancho, 3H).

Ejemplo 184**Éster metílico del ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzoico**

184A Ácido (E)-3-(5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil)acrílico: Se preparó **184A** a partir de 2-yodo-4-cloro-benzoato de metilo y acrilato de terc-butilo por un procedimiento similar a **183A** seguido por tratamiento con TFA en DCM. CL/EM m/z 241,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (d, J = 15,9Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,3 & 10,6Hz, 1H), 7,33 (d, J = 15,9Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,75 (s ancho, 1H).

184B. Ejemplo 184: Se acopló **184A** con **52B** por un procedimiento similar al descrito para 1F. El **Ejemplo 184** se purificó por cromatografía ultrarrápida. CL/EM m/z 593,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 15,6Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,57 (bm, 3H), 7,46 (d ancho, J = 8,4Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 2,1 & 8,4Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 6,36 (d, J = 15,4Hz, 1H), 5,26 (t, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (m, 2H).

Ejemplo 185**Ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzoico**

El **Ejemplo 185** se preparó por hidrólisis del **Ejemplo 184** con LiOH/THF/metanol y agua. CL/EM m/z 579,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,35 (d, J = 15,7Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,1Hz, 1H), 7,56 (s, 3H), 7,51 (dd, J = 2,1 & 8,4Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 6:57 (d, J = 15,7Hz, 1H), 5,33 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,3 (m, 2H).

Ejemplo 186**Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

186A y 186B Ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrílico: Se disolvieron ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrílico y 1H-1,2,3-triazol (0,684 g, 9,84 mmol) en DMF (20 ml). A esta solución se añadió 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,56g, 9,84mmol) y carbonato potásico en exceso (4,26 g, 30,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, se inactivó con agua (100 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2X100 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄). Los productos de adición de triazol se obtuvieron como una mezcla de regioisómeros que eran inseparables. La mezcla bruta se trató con 2-(dietoxifosforil)acetato de terc-butilo (1,078 g, 4,27 mmol) y NaH (0,103 g, 4,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2X100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite amarillo. Se volvió a disolver en DCM (2 ml) y se cargó en una columna ultrarrápida de gel de sílice que se eluyó con EtOAc al 10% en hexano, seguido por un gradiente de 10-50% de EtOAc en hexano. El producto que eluye más rápido es el análogo de triazol 2-sustituido que se obtuvo como un aceite incoloro que solidificó gradualmente (909 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,91 (s, 2H), 7,82 (d, J = 15,9Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,3Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2,3 & 8,6Hz, 1H), 6,40 (d, J = 15,9Hz, 1H), 1,52 (s, 9H) ppm. El tratamiento de este éster con TFA proporcionó ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrílico **186A**. RMN de ¹H (CDCl₃/MeOD) δ: 7,99 (d, J = 15,9, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,47 (d, J = 2,3, 8,8Hz, 1H), 6,37 (d, J = 15,9Hz, 1H) ppm. El producto que eluye más lento de la columna ultrarrápida descrita antes corresponde al análogo de éster terc-butílico de 1,2,3-triazol 1-sustituido (60 mg sólido). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,82 (d, J = 0,9Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,0Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,2Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,2 & 8,5Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,16 (d, J = 15,9Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,6Hz, 1H), 1,41 (s, 9H) ppm. Este compuesto se trató con TFA proporcionando el derivado ácido (E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrílico **186B**. RMN de ¹H (CDCl₃/CD₃OD) δ: 7,95 (d, J = 13,3, 1H), 7,82 (d, J = 2,0, 2H), 7,58 (dd, J = 2,3 & 8,6Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,31 (d, J = 15,9Hz, 1H), 6,45 (d, J = 15,9Hz, 1H) ppm.

186C. El **Ejemplo 186** se preparó mediante acoplamiento de **186B** y **52B** por un procedimiento similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 602,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,15 (d, J= 1,0Hz, 1H), 7,839 (m, 2H), 7,53 (dd, J= 2,3 & 8,5z, 1H), 7,43 (s, 5H), 7,19-7,06 (m, 4H), 7,049 (d, J = 15,6Hz, 1H), 6,61 (d, J = 15,8Hz, 1H), 5,13 (t, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).

5 **Ejemplo 187**

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

10 El **Ejemplo 187** se preparó a partir de **186B** y **110A** usando un procedimiento de acoplamiento similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 584,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,96 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (dd, J= 2,4 & 8,4Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,26-7,24 (m, 7,23-7,17(3H), 7,13 (d, J= 15,7Hz, 1H), 6,73 (d, J = 15,7Hz, 1H), 5,26 (t, 1H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 188

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

15 El **Ejemplo 188** se preparó a partir de **186A** y **110A** por un procedimiento de acoplamiento de amida similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 584,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 7,91-7,85 (m, 3H), 7,75 (d, J= 2,3Hz, 1H), 7,63-7,40 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 6H), 6,59 (d, J= 15,7hz, 1H), 5,19 (t, 1H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 189

20 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

25 **189A Ácido** 3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propiónico: En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió diisopropilamina (0,68 ml, 4,82 mmol) y THF (20 ml). La solución se agitó bajo nitrógeno y se enfrió hasta -78°C. A esta solución se añadió BuLi (2,5N, 1,98 ml, 0,482 mmol) mediante jeringa y la solución se agitó durante 0,25 h. Se añadió entonces una solución de propiolato de etilo en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h, seguido por la adición de una solución en THF (10 ml) de ZnBr₂ (1N, 0,48 mmol). La reacción viró a rojo. Por separado, se disolvió 1-(4-cloro-2-yodofenil)-1H-tetrazol (1,17 g, 3,82 mmol) en THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta solución se canuló el zincato de etilpropiolato generado antes, seguido por la adición de 0,03 g de catalizador de tetraquitrifenilfosfina paladio. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura y se dejó calentar gradualmente hasta
30 ta, luego se agitó durante 24 horas. Después de inactivación acuosa con HCl diluido (1N, 100 ml), los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2X100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un aceite marrón rojizo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto como el éster etílico (150 mg, 11%). RMN de ¹H (CDCl₃)δ: 9,22 (s, 1H), 7,74 (d, J= 2,3hz, 1H); 7,70 (d, J= 8,6Hz, 1H), 7,61 (dd, J= 2,3 & 8,6Hz, 1H), 4,25 (q, 2H), 1,23 (t, 3H) ppm. CLEM m/z 277,3 (M+H)⁺. La hidrólisis del éster con LiOH/THF/MeOH/ agua proporcionó el ácido deseado
35 **189A** (97mg). RMN de ¹H (CDCl₃ que contiene MeOD) δ: 9,41 (s, 1H), 7,81 (d, J= 2,3Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,7Hz, 1H), 7,68 (dd, J= 2,3 & 8,5Hz, 1H) ppm. CLEM m/z 249,2(M+H)⁺.

189B. El **Ejemplo 189** se preparó acoplado **189A** y **52B** por un procedimiento similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 601,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,72 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,57-7,48 (m, 4H), 7,29-7,12 (m, 5H), 5,23 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 190

40 **{(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 190** se preparó a partir de **189A** y **110A** por un procedimiento similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 583,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 9,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,95-7,15 (m, 10H), 5,31 (t, 1H), 3,20 (m, 2H).

Ejemplo 191

45 **{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 191** se preparó a partir de **63A** y **181A** por un procedimiento similar al descrito para **1F**. CL/EM m/z 557,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,30-7,19 (m, 5H), 7,11 (d, J= 8,5Hz, 1H), 6,34 (d ancho, 1H), 5,07 (q, 21H), 3,22 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,40 (t,2H).

50 **Ejemplo 192**

4-(2-(1-(3-(2-Amino-5-clorobencil)ureido)-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del

ácido bis-trifluoroacético

192A. 2-(Aminometil)-clorofenilcarbamato de terc-butilo. A una solución de Boc-2-amino-5-clorobencil alcohol (5,0 g, 19,40 mmol) y azida de difenilfosforilo (4,18 ml, 19,40 mmol) en tolueno seco (100 ml) a 0°C se añadió DBU (3,22 ml, 21,34 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 14 h (*J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2388-2409). Después de concentrar, el residuo resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Esta azida intermedia se disolvió en MeOH (75 ml) y se trató con cloruro estannoso (8,76 g, 38,8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 48 h, el exceso de MeOH se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua fría (75 ml). La mezcla se basificó entonces con solución de NaOH 1N y se continuó agitando durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando **192A** (2,55 g, 51,2%) como un aceite ámbar. CL/EM m/z 527 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,45 (s, 9 H), 3,75 (s, 2 H), 7,22 (dd, J=8,52, 2,47 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=2,75 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,79 Hz, 1H).

192B. Ejemplo 192: El compuesto del epígrafe protegido con Boc se preparó a partir de **192A** y **52B** de acuerdo con el procedimiento de acoplamiento de urea descrito en el **Ejemplo 16**. Este intermedio se trató con TFA/DCM 1:1 durante 1 hora para retirar el grupo Boc y dio el **Ejemplo 192**. CLEM m/z 553,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 - 3,18 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,04 (s, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 6,54 (m, 1 H), 6,70 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=9,34 Hz, 1 H) 7,03 - 7,27 (m, 7 H) 7,50 - 7,57 (m, 4 H) 9,78 (s, 1 H).

Ejemplo 193

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(3-metilureido)bencil)ureido)-2-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)-fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de **Ejemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) y N-metilmorfolina (19,87 ml, 0,181 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió isocianato de metilo (10,31 mg, 0,181 mmol). Después de agitar durante 15 h, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 193** como un sólido amarillo pálido (23 mg, 20%). CLEM m/z 608,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,61 (s, 3H), 2,96 - 3,17 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,10 (d, J=6,05 Hz, 2 H), 5,01 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,55 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,74 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 7,07 - 7,26 (m, 7 H), 7,49 - 7,60 (m, 4 H), 7,78 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Ejemplo 194

Éster metílico del ácido [4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de **Ejemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) y piridina (29,2 ml, 0,361 mmol) en THF (5 ml) a ta, se añadió cloroformiato de metilo (34,1 mg, 0,361 mmol). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con NaOH 1N (0,5 ml). Después de 30 minutos, se añadió salmuera (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico reunido se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 194** como un sólido amarillo pálido (27 mg, 23%). CLEM m/z 611,2. RMN de ¹H: (400 MHz, DMSO) δ 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 5,00 (q, J=7,70 Hz, 1 H), 6,60 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,76 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,08 - 7,29 (m, 7 H), 7,48 - 7,62 (m, 5 H), 9,52 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H) 12,54 (s, 1 H).

Ejemplo 195

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(metilsulfonamido)bencil)ureido)-2-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

A una solución del **Ejemplo 192** (100 mg, 0,181 mmol) y piridina (29,2 ml, 0,361 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se añadió con agitación cloruro de metanosulfonilo (41,4 mg, 0,361 mmol). Después de 15 h, la mezcla se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa dando el **Ejemplo 195** como un sólido amarillo pálido (24 mg, 21%). CLEM m/z 629,2. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 (s, 3 H), 2,97 - 3,13 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,17 - 4,23 (m, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 6,61 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,07 - 7,25 (m, 5 H), 7,31 (s, 3 H), 7,48 - 7,60 (m, 4 H), 9,66 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H).

Los **Ejemplos 196-204** de la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con el siguiente procedimiento general: Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14,42 mg, 0,012 mmol) a una solución desgasificada de DME/H₂O (4:1, 3 ml) que contenía **141D** (50 mg, 0,125 mmol), el ácido borónico o boronato apropiado (0,187 mmol) y carbonato potásico (69,0 mg, 0,499 mmol) bajo una capa de argón. La mezcla se calentó bajo radiación de microondas a 150°C durante 15 min. A continuación, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico separado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La desprotección del Boc se llevó a cabo por tratamiento con TFA al 50%/DCM durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó y el residuo se disolvió con EtOAc y se agitó con solución saturada de bicarbonato sódico. Después de 15 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La amina libre así obtenida, **62B** (31,3 mg, 0,125 mmol) e hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (20,23 mg, 0,150 mmol) se disolvieron en DMF (3 ml) a temperatura

ambiente con agitación. A continuación, se añadieron EDCI (35,9 mg, 0,187 mmol) y N-metilmorfolina (27,4 ml, 0,250 mmol), respectivamente y se continuó agitando. Después de 14 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla bifásica de EtOAc y salmuera/agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Los productos finales se purificaron por HPLC de fase inversa.

5 **Ejemplo 196**

4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilbenzamida, sal del ácido trifluoroacético

Ejemplo 197

10 **(E)-N-((S)-1-{5-Cloro-4-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-1H-imidazol-2-il}-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético**

Ejemplo 198

(E)-N-((S)-1-{5-Cloro-4-(morfolin-4-carbonil)piridin-3-il}-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético

Ejemplo 199

15 **(E)-N-[(S)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-il-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético**

Ejemplo 200

Éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-((S)-1-[ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético

20 **Ejemplo 201**

Éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloro-2-((S)-1-[ÉSTER METÍLICO DEL ÁCIDO -3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico, sal del ácido trifluoroacético

Ejemplo 202

25 **Éster metílico del ácido 3-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético**

Ejemplo 203

(E)-N-((S)-1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético

Ejemplo 204

30 **(E)-N-((S)-1-[5-Cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético**

Ejemplo 205

5-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)piridin-2-ilcarbamato de (S,E)-2-metoxietilo, sal del ácido trifluoroacético

35 **205A. 5-Bromopiridin-2-ilcarbamato de 2-metoxietilo:** Se añadieron 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 28,9 mmol) y piridina (3,51 ml, 43,3 mmol) a DCM (50 ml) a 0°C. Se añadió lentamente cloroformiato de 2-metoxietilo (6,01 g, 34,7 mmol) y se dejó que la mezcla llegara a ta y se agitó durante 48 h. La suspensión resultante se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico con agitación. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavó con agua varias veces y se secó a vacío dando **205A** como un sólido blanco (6,38 g, 80%). CL/EM m/z 275 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,27 (s, 3 H), 3,50 - 3,59 (m, 2 H), 4,17 - 4,30 (m, 2 H), 7,79 (d, J=8,84 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,53 Hz, 1 H), 10,39 (s, 1H).

45 **205B. 5-(5,5-Dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)piridin-2-ilcarbamato de 2-metoxietilo:** Se añadieron **206A** (1,0 g, 3,64 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,232 g, 5,45 mmol), acetato potásico (1,070 g, 10,91 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,150 g, 0,182 mmol) a dioxano (36,4 ml) con agitación. Se burbujeó argón a través de esta mezcla durante 15 min antes de calentarla a 85°C durante 16 h. Después de enfriar hasta ta, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dejando un sólido beige. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio **205B** como un sólido beige claro (509 mg, 45%). CL/EM m/z 241(M+H)⁺ para ácido borónico. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 0,94 (s, 6 H) 3,23 - 3,30 (m, 4 H) 3,69 - 3,83 (m, 4

H) 4,14 - 4,33 (m, 3 H) 7,74 - 7,85 (m, 1H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 10,30 (s, 1H).

205C. El **Ejemplo 205** se preparó a partir de **205B** de acuerdo con el procedimiento general descrito antes para los **Ejemplos 196-204**. CLEM m/z 648,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,05 - 3,17 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 4,20 - 4,24 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,61 (d, J=15,39 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=15,39 Hz, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 3H), 7,14 (t, J=7,15 Hz, 1 H), 7,44 - 7,47 (m, 1H), 7,55 (dd, J=8,24, 2,20 Hz, 1H), 7,77 - 7,93. (m, 3 H), 8,39 (d, J=2,75 Hz, 1H) 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 206

4-(2-(1-(3-(2-(Aminometil)-5-clorofenil)propanamido)-2-feniletil)5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido bis-trifluoroacético

206A. (4-Cloro-2-yodofenil)metanol: Se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (52,0 ml, 52 mmol) a una solución de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico (8,47 g, 30 mmol) en THF (60 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota mediante un embudo de adición durante 1 h. La mezcla se agitó a ta durante 60 h antes de inactiva con HCl 1M (75 ml). Después de agitar durante 1 h, la solución se diluyó de nuevo con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaOH 1N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dejando **206A** (8,0 g, 99%) como un sólido blanco. CL/EM m/z 267 (M-H)-RMN de ¹H (400 MHz, DMSO)δ 4,38 (s, 2 H) 5,52 (s, 1H) 7,40 - 7,52 (m, 2 H) 7,86 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

206B. 4-Cloro-2-yodobencilcarbamato de terc-butilo: A una solución agitada de **206A** (8,0 g, 29,8 mmol) y DPPA (9,84 g, 35,8 mmol) en tolueno seco (50 ml) a 0°C se añadió DBU (4,94 ml, 32,8 mmol). La mezcla llegó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó a ta durante 20 h. La mezcla se lavó con agua y HCl al 5%. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a vacío dejando un aceite incoloro. Este intermedio en MeOH (15 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de cloruro estannoso dihidratado (10,09 g, 44,7 mmol) en metanol (40 ml) con agitación intensa. Después de 5 horas, se eliminó el exceso de MeOH, se añadió hielo y la suspensión se basificó con NaOH 1N. La mezcla se extrajo con Et₂O y EtOAc. Se añadió NaCl a la fase acuosa y ésta se extrajo de nuevo con Et₂O. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dejando el intermedio de bencilamina como un sólido blanco. CL/EM m/z 267 (M+H)⁺. Este intermedio se disolvió en THF (75 ml) y se trató con DMAP (0,364 g, 2,98 mmol) seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (7,80 g, 35,8 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 15 h, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida **206B** como un aceite ámbar (4,8 g, 44%). CL/EM m/z 368 (M+H)⁺.

206C Ácido 3-(2-((terc-butoxicarbonilamino)metil)-5-clorofenil)propanoico: A una mezcla de **206B** (4,70 g, 12,79 mmol), 3,3-dietoxiprop-1-eno (1,958 ml, 12,79 mmol), acetato de paladio(II) (0,287 g, 1,279 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (4,12 g, 12,79 mmol) en DMF (50 ml) se añadió tributilamina (3,04 ml, 12,79 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 90°C durante 16 h. Después de enfriar hasta ta, se añadió HCl 1M (20 ml) y se continuó agitando durante 30 min. La solución se repartió entre EtOAc y salmuera/agua. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró dejando un aceite marrón. Este intermedio se disolvió en THF (50 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidratado (1,610 g, 38,4 mmol) disuelto en agua (10 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se concentró hasta sequedad a vacío dando **206C**. CL/EM m/z 314 (M+H)⁺.

206D. Ejemplo 206: Se añadieron **206C** (3,0 g, 9,56 mmol), **52B** (3,55 g, 9,56 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,292 g, 9,56 mmol) a DMF (50 ml). A continuación se añadieron EDCI (2,199 g, 11,47 mmol) y N-metilmorfolina (2,102 ml, 19,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y salmuera/agua. La fase orgánica se lavó de nuevo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida. Este material se trató con TFA al 50%/DCM durante 1 hora antes de concentrar. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el **Ejemplo 206** como un sólido blanco (366 mg, 68%). CLEM m/z 566,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,44 (t, J=7,42 Hz, 2 H), 2,79 (t, J=7,42 Hz, 2H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,03 (d, J=5,50 Hz, 2 H), 5,09 (m, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 5 H), 7,28 - 7,41 (m, 2 H), 7,54 (m, 4 H), 8,11 (m, 1 H), 8,55 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 9,77 (s, 1H).

Ejemplo 207

Éster etílico del ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoiil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

207A: 1-Azido-4-cloro-2-yodobenceno. Se añadió 2-amino-5-cloro-yodobenceno (1,75 g, 6,71mmol) a TFA frío (0°C) (10ml). Se añadió agua (5 ml) añadió y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. A esta solución se añadió una solución acuosa de nitrito sódico (0,5 g, 0,5 mmol) gota a gota. Después de agitar a esta temperatura durante otra 0,5 h, se añadió gota a gota una solución acuosa de azida de sodio en exceso (2 g). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y luego se filtró. El residuo se lavó con exceso de agua (500 ml) y se secó bajo nitrógeno proporcionando el producto deseado como un sólido blanco grisáceo (1,45 g). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,80 (s, 1H), 7,40 (dd, J= 2,4 & 8,7Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6Hz, 1H) ppm.

5 **207B Éster etílico del ácido 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico:** Se agitó **207A** (1,45 g) en un tubo sellado con tolueno (5 ml) y propiolato de etilo en exceso (7 ml) y se calentó bajo radiación de microondas a 100°C durante ~ 1,5 h. El recipiente se enfrió y el contenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida proporcionando el regioisómero de 4-estiléster deseado como producto mayoritario (1,047 g). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,41 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,56 (dd, J=2,2 & 8,4Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,5Hz, 1H), 4,54 q, 2H), 1,50 (t, 3H) ppm. CLEM m/z 378,0 (M+H)⁺.

10 **207C Éster etílico del ácido 1-[2-((E)-2-carboxi-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico:** Se disolvió **207B** (0,28 g) en 1 ml de DMF. La mezcla se desgasificó durante 0,5 h, seguido por la adición de acrilato de terc-butilo (4 ml), tributilamina (0,214 ml), paladio sobre carbón (10%, 0,5 g) y catalizador de Pd(OAc)₂. El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 100°C durante la noche, luego se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y la fase orgánica se separó y se concentró proporcionando el producto deseado (0,3 1 g): RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,22 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,46 (dd, J= 2,2 & 8,5Hz, 1H), 7,37 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,15 (d, J= 15,8Hz, 1H), 6,34 (d, J=15,8Hz, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,39 (s, 9H) 1,37 (t, 3H) ppm. CLEM m/z 378,1 (M+H)⁺; 322 (M+H-tBu)⁺. El éster bruto se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, luego se concentró y se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con DCM (2X100 ml) y se secó (MgSO₄) y se evaporó proporcionando el ácido como un sólido incoloro (0,206 g). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 8,37 (s, 1H), 7,81 d, J= 2,3Hz, 1H), 7,57 (dd, J= 2,3, 8,5Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,32 (d, J= 15,8Hz, 1H), 6,47 (d, J= 15,9Hz, 1H), 4,50 (q, 2H), 1,43 (t, 3H) ppm. CLEM m/z 322,2 (M+H)⁺.

20 **207D.** El **Ejemplo 207** se preparó a partir de **207C** y **110A** usando un procedimiento similar al descrito para **1F** y se purificó por HPLC de fase inversa seguido por liofilización, proporcionando el **Ejemplo 207** como sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 8,84 (s, 1H), 7,95(m, 2H), 7,70-7,48 (m, 4H) 7,27-7,16(m, 5H), 7,12 (d, J= 15,7Hz, 1H), 6,74 (d, J= 15,7Hz, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,43(q, 2H), 3,22 (m, 2H), 1,38 (t, 3H) ppm. CLEM m/z 656,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 208

25 **Ácido 1-(2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)4-cloro-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico**

30 Se hidrolizó **207D** con LiOH (0,1 g) en metanol (5ml) y agua (0,5ml). La mezcla de reacción se concentró y directamente se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el **Ejemplo 208** como sólido incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 8,80(s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (dd, J= 2,3 & 8,5Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,51 (dd, J=1,4 & 8,3Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 7,15(d, J = 15,7Hz, 1H), 6,73 (d, J= 15,7Hz, 1H), 5,24 (t, 1H), 3,22(m, 2H) ppm. CLEM m/z 628,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 209

Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

35 El **Ejemplo 209** se preparó a partir de **52B** y **207C** usando un procedimiento similar al descrito para **1F**. La purificación por HPLC de fase inversa y liofilización proporcionó el producto deseado como un sólido incoloro. CLEM m/z 674,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CH₃OD) δ: 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,2Hz, 1H), 7,64 (dd, J=2,3 & 8,5Hz, 1H), 7,56 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,51 (s, 4H), 7,27-7,15(m, 5H), 7,12 (d, J= 15,7Hz, 1H), 6,72 (d, J= 15,7Hz, 1H), 5,26 (t, 1H), 4,43 (q, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 1,40 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 210

Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil-carbamoil)-vinil)-fenil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

45 El **Ejemplo 210** se preparó a partir de **Ejemplo 209** usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 208**. CLEM m/z 646,2 (M+M⁺). RMN de ¹H (CH₃OD) δ: 8,79 (s, 1H), 7,94 (d, J= 2,2Hz, 1H), 7,64 (dd, J= 2,3& 8,5Hz, 1H), 7,549 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,28-7,15 (m, 5H), 7,14 (d, J=15,7Hz, 1H), 6,72 (d, J= 15,8 Hz, 1H), 5,26 (t, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,24 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 211

Metilamida del ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

50 **211A. Metilamida del ácido 6-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético:** A una suspensión marrón del precursor protegido con Boc de **142B**, (0,033 g, 0,065 mmol) en DMF (0,3 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,013 g, 0,078 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 min, se calentó hasta 85°C durante 30 min y luego se enfrió hasta ta. A continuación se añadieron trietilamina (0,027 ml, 0,195 mmol) y clorhidrato de metilamina (4,38 mg, 0,065 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

ta durante 2 h. Se añadió agua y se filtró la reacción. El sólido se lavó con agua y se secó al aire dando 0,020 g de la amida como un sólido marrón. CLEM m/z 522,4 (M+H)⁺. Este sólido marrón se trató con TFA al 30%/DCM (1 ml) durante 30 minutos y luego se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (MeOH, agua, TFA al 0,1%) dio **211A** (0,025 g, 59%) como un sólido amarillo. CLEM m/z 422,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 2,98 (s, 3 H), 3,28-3,40 (m, 2 H), 4,54-4,58 (m, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,13-7,15 (m, 2 H), 7,24-7,32 (m, 3 H), 7,44 (d, J= 8,8 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J= 1,7 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, J= 2,2 Hz, 1 H).

211B. El **Ejemplo 211** se preparó acoplado **211A** con **62B** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C**. CLEM m/z 654,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,81 (d, J= 5,0 Hz, 3 H), 3,05 (dd, J= 8,3 Hz, 13,8 Hz, 1 H), 3,20 (dd, J= 6,6 Hz, 13,8 Hz, 1 H), 5,18-5,22 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,76-6,85 (m, 2 H), 7,14-7,25 (m, 5 H), 7,39 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 7,69-7,78 (m, 3 H), 7,91 (d, J= 2,2 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,68-8,71 (m, 1 H), 8,81 (d, J= 8,3 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H), 12,76 (s, 1H).

Los **Ejemplos 212-219** de la Tabla 1 se prepararon en un formato librería de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Se disolvió el **Ejemplo 206** (15,9 mg, 0,020 mmol) en DCM y se añadió al isocianato previamente pesado, cloroformiato, cloruro de sulfonilo o anhídrido (2,5 equivalentes, 0,050 mmol) en viales de 3,69 ml (1 dram). Se añadió DIPEA (3 equivalentes, 0,060 mmol) y las reacciones se agitaron durante la noche. El disolvente se eliminó en un SpeedVac y los productos se purificaron por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 212

Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(etoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico

20 Ejemplo 213

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(3-etil-ureido)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)carbámico

Ejemplo 214

25 Ácido N-[4-cloro-2-(2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-bencil]-succinámico

Ejemplo 215

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(propano-2-sulfonilamino)-metil]-fenil)-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 216

30 Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil}-carbámico

Ejemplo 217

Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-{3-[5-cloro-2-(etanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil}-carbámico

35 Ejemplo 218

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-{5-cloro-2-[(propano-1-sulfonilamino)-metil]-fenil)-propionilamino)-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 219

40 Éster etílico del ácido 3-{3-[4-cloro-2-(2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-bencil]-ureido}-propiónico

Los **Ejemplos 220-242** de la Tabla 1 se prepararon en un formato librería a partir del ácido carboxílico **Ejemplo 170** y las aminas apropiadas disponibles de forma comercial usando el siguiente procedimiento. Se disolvió el ácido en DMF seco (20 ml) y se añadieron HATU y DIPEA. La mezcla se agitó durante 2 minutos y la solución se añadió entonces a las aminas. Las reacciones se agitaron durante 6 horas, momento en el cual la CL-EM mostró que las reacciones se habían completado. Las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos y se purificó por HPLC de fase inversa.

Ejemplo 220

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-2-(4-cloro-bencilcarbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)fenil]-carbámico

Ejemplo 221

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 222

- 5 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-2-(3-cloro-bencilcarbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 223

Éster metílico del ácido [4-(2-[(S)-3-azetidín-1-il-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

- 10 **Ejemplo 224**

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 225

- 15 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 226

Éster metílico del ácido [4-(2-[(S)-2-(bencil-metil-carbamoil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 227

- 20 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((R)-2-metoxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 228

Éster metílico del ácido [4-(2-[(S)-2-[Bis-(2-metoxi-etil)-carbamoil]-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

- 25 **Ejemplo 229**

Éster metílico del ácido [4-(2-[(S)-3-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-acético

Ejemplo 230

- 30 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((R)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 231

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 232

- 35 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-ciclopropilcarbamoil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 233

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-ciclopentilcarbamoil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

- 40 **Ejemplo 234**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(ciclopropilmetil-carbamoil)etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 235

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-((1S,2R)-2-fenil-ciclopropil-carbamoi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 236

- 5 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-etoxi-etilcarbamoi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 237

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-hidroxi-etilcarbamoi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

- 10 **Ejemplo 238**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-dimetilamino-etilcarbamoi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 239

- 15 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoi]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 240

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoi]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 241

- 20 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoi)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 242

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

- 25 **Ejemplo 243**

4-(4-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-hidroxiciclohexil)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo

- 30 Se agitó a ta durante 66 horas una mezcla del **Ejemplo 140** (20 mg, 0,032 mmol) e hidróxido sódico (2,4 mg, 0,064 mmol) en etanol (1 ml). El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con una solución de NaOH 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunida se secaron sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se eliminó a vacío dando un sólido oleoso amarillo. La HPLC preparativa en fase normal (EtOAc al 0 a 100%-hexano) dio el **Ejemplo 243** como un sólido amarillo pálido (7,9 mg) LCEM: m/z 627 (M+H)⁺; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): 9,41 (s, 0,5H), 9,39 (s, 0,5H), 7,87 (s, 1H), 7,49 (m, 6H), 7,31 (m, 1H), 7,02 (d, 1H, J=14), 6,64 (d, 1H, J=14), 5,00 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,10 (m, 4H).

- 35 **Ejemplo 244**

Ácido 3-[4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico

- 40 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,014 g, 0,012 mmol) a una solución desgasificada de DME/H₂O (4:1, 4 ml) que contenía **141D** (0,1 g, 0,250 mmol), ácido 4-(3-etoxi-3-oxopropil)fenilborónico (0,111 g, 0,499 mmol), y carbonato potásico (0,207 g, 1,497 mmol) bajo una capa de argón. La mezcla se calentó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 30 min. La solución enfriada se repartió entre EtOAc (10 ml) y H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y FlorosilTM, se filtró y se concentró dejando un aceite marrón. Este material se trató con TFA al 50%/DCM durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (3 ml) y se añadieron **62B** (0,094 g, 0,374 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,057 g, 0,374 mmol), EDC (0,072 g, 0,374 mmol) y N-metilmorfolina (0,055 ml, 0,499 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua/salmuera (1:1). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El éter se hidrolizó por disolución en MeOH (5 ml) y tratamiento con hidróxido sódico 1M (0,499 ml, 0,499

mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se evaporó para eliminar el disolvente, se diluyó de nuevo con agua (5 ml) y se acidificó con HCl 1,0 M (2,0 ml). La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC prep. de fase inversa y liofilización proporcionó el **Ejemplo 244** como la sal TFA (6,32 mg, 3,49 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 (t, J=7,69 Hz, 2 H) 2,82 (t, J=7,47 Hz, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 5,13 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=15,82 Hz, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 3 H) 7,11 - 7,21 (m, 4 H) 7,44 (dd, J=11,86, 8,35 Hz, 3 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,86 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1H). CL/EM: m/z 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 245

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

El **Ejemplo 245** se preparó a partir de **189A** y **82G** usando el procedimiento descrito para la síntesis de **1F**. RMN de ¹H (CD₃OD, 400MHz) δ: 9,63 (s, 1H), 7,839 (m, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,34 (d, J = 1,2Hz, 1H), 5,90 (d, J = 2,2Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,67(s, 3H), 3,15 (m, 2H)ppm. CLEM m/z 605,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 246

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

El **Ejemplo 246** se preparó con un 62% de rendimiento como se describe para el **Ejemplo 129** sustituyendo **62B** en lugar de **63A** en dicho procedimiento. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J=7,7 Hz), 7,92 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,69 - 7,79 (2 H, m), 7,55 - 7,60 (2 H, m), 7,49 - 7,55 (2 H, m), 6,87 - 6,94 (1 H, m), 6,75 - 6,82 (1 H, m), 5,70 (1 H, s), 5,20 (1 H, q, J=7,7 Hz), 3,66 (3 H, s), 3,65 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, J=15,1, 7,4 Hz), 3,03 - 3,10 (1 H, m), 2,01 (3 H, s). CL/EM m/z 621,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 247

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

El **Ejemplo 247** se preparó con un 67% de rendimiento como se describe para el **Ejemplo 246** sustituyendo ácido (E)-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico por **62B**. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (1 H, s), 9,82 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,81 (1H, s), 7,67 (1 H, s), 7,55 - 7,61 (2 H, m), 7,52 (3 H, d, J=7,7 Hz), 7,42 - 7,48 (1 H, m), 6,85 - 6,95 (1 H, m), 6,72 (1 H, d, J=15,4 Hz), 5,71 (1 H, s), 5,15 - 5,25 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,66 - 3,66 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, J=15,4, 7,1 Hz), 3,06 (1 H, dd, J=115,1, 7,4 Hz), 2,44 (3 H, s), 2,01 (3 H, s). CL/EM m/z 601,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 248

(E)-N-[(S)-1-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

248A. (S)-1-[5-Cloro-4-(2-fluoro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilamina: Se preparó **248A** a partir de **141D** y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico disponible de forma comercial por un procedimiento similar al descrito para **141E**, usando K₃PO₄ en lugar de K₂CO₃ y dioxano en lugar de DME/agua. CL/EM m/z 317,2 (M+H)⁺.

248B. 4-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-piridin-2-ol: Se calentó una suspensión de **248A** (110 mg, 0,202 mmol) en hidróxido sódico 1N (4,0 ml, 4,00 mmol) en un reactor de microondas a 160°C durante 25 min. El disolvente se eliminó a presión reducida dando **248B** (63,6 mg, 100%). CL/EM m/z 315,2 (N4+H)⁺.

248C. El **Ejemplo 248** se preparó a partir de **248B** y **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 547,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 5,23 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 2 H) 7,08 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 3 H) 7,24 (t, J=7,03 Hz, 2 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H).

Los **Ejemplos 249-253** se prepararon a partir de **141D** y el ácido borónico o éster borónico apropiado disponible de forma comercial por un procedimiento similar al descrito para **141E**, seguido por reacción de la amina resultante con **62B** de acuerdo con el procedimiento descrito para el **62C**.

Ejemplo 249

Ácido 4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilaminol-2-fenil-etil]-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético

CL/EM m/z 574 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 5,10 - 5,21 (m, 1 H), 6,61 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 7,02 - 7,18 (m, 5 H), 7,45 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,35 Hz, 2 H), 7,86 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 7,94 (d, J=8,35 Hz, 2 H), 9,39 (s, 1 H).

Ejemplo 250

(E)-N-((S)-1-[5-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

5 CL/EM m/z 564 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,22 - 3,35 (m, 2 H), 5,22 (t, J=8,13 Hz, 1 H), 7,01 (d, J=15,82 Hz, 1 H), 7,06 (d, J=6,59 Hz, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 7,35 (dd, J=8,35, 2,20 Hz, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2 H), 7,51 - 7,59 (m, 3 H), 7,86 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H).

Ejemplo 251

4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-benzamida, sal del ácido trifluoroacético

10 CL/EM m/z 573 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,99 - 3,10 (m, 1 H) 3,21 (dd, J=13,74, 6,60 Hz, 1H) 5,15 - 5,30 (m, J=7,70 Hz, 1 H) 6,73 - 6,93 (m, 2 H) 7,11 - 7,29 (m, 5 H) 7,39 (s, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 4 H) 7,89 - 8,00 (m, 4 H) 8,82 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H).

Ejemplo 252

15 **(E)-N-[(S)-1-(5-Cloro-4-piridin-3-il-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis-trifluoroacético**

CL/EM ml) 531 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 3,21 - 3,28 (m, 1 H) 5,12 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,60 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 6,96 (d, J=15,38 Hz, 1 H) 7,03 - 7,18 (m, 5 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,75 (dd, J=8,35, 5,27 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,40 - 8,57 (m, 2 H) 8,88 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H).

Ejemplo 253

20 **(E)-N-((S)-1-[5-Cloro-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis-trifluoroacético**

CL/EM m/z 570 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 5,15 (t, J=7,69 Hz, 1H) 6,52 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=15,82 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=15,82 Hz, 1H) 7,04 - 7,11 (m, 3 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 - 7,56 (m, 1 H) 7,85 (d, J=2,20Hz, 1 H) 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

Ejemplo 254

4-(5-Cloro-2-(1(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético

30 **254A Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico: 254A** se preparó a partir de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico y **82D** por un procedimiento similar al descrito para **82E** usando Cs₂CO₃ en lugar de KHCO₃. CL/EM m/z 361 (M+H)⁺.

254B. 4-(2-(1-Aminoetil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido bis-trifluoroacético: 254B se preparó a partir de **254A** por un procedimiento similar al descrito para **52B**. CL/EM m/z 295 (M+H)⁺.

35 **254C.** El **Ejemplo 254** se preparó a partir de **254B** y **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 527 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, J=6,60 Hz, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 5,00 - 5,11 (m, 1 H), 6,72 - 6,94 (m, 2 H), 7,49 - 7,64 (m, 4 H), 7,68 - 7,83 (m, 2 H), 7,91 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=7,70 Hz, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,86 (s, 1 H).

Ejemplo 255

Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoi)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

40 El **Ejemplo 255** se preparó acoplando **248B** y **207C** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 618 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,28 (t, J=6,87 Hz, 3 H) 3,02 - 3,16 (m, 2 H) 4,31 (q, J=7,15 Hz, 2 H) 5,06 - 5,17 (m, 1 H) 6,60 (d, J=15,39 Hz, 1 H) 6,67 - 6,75 (m, 2 H) 6,94 - 7,18 (m, 7 H) 7,36 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,84 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H).

Ejemplo 256

45 **Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoi)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 256** se preparó tratando **Ejemplo 255** con NaOH 1N (1,0 ml) durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1,0 M. La suspensión se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material de reacción bruto se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC de fase

inversa. CL/EM m/z 590 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2,99 - 3,17 (m, 2 H) 5,12 (t, J=7,69 Hz, 1 H) 6,59 (d, J=15,82 Hz, 1 H) 6,69 - 6,77 (m, 2 H) 6,96 - 7,19 (m, 6 H) 7,38 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,83 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Ejemplo 257

- 5 **(E)-N-[(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)fenil]-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético**

257A Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbámico: Se preparó ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-propiónico a partir de 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído disponible de forma comercial de acuerdo con procedimientos similares a **82A-C**. CL/EM m/z 284,2 (M+H)⁺. Este intermedio se condensó con **1B** y el intermedio resultante se trató con NH₄OAc por un procedimiento similar al descrito para **1C** dando **257A**. CL/EM m/z 425,4 (M+H)⁺.

257B. 6-{2-[(S)-1-Amino-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etil]-1H-imidazol-4-il}-1H-indazol-3-ilamina, sal del ácido bis-trifluoroacético: Se disolvió **257A** (0,495 g, 1,166 mmol) en ACN (20 ml) y se añadió NCS (0,171 g, 1,283 mmol). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a 80°C durante 4 h y luego se dejó en reposo a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El producto bruto se volvió a disolver en etanol (5 ml) y se añadió hidrazina (0,5 ml, 15,93 mmol). La solución oscura resultante se calentó a 150°C durante 20 min en un reactor de microondas, luego se evaporó para eliminar el EtOH. El producto bruto se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró y se evaporó y el residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa dando éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-carbámico. CL/EM m/z 471,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (1 H, s), 7,85 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,67 (2 H, s), 7,35 (1 H, d, J=8,2 Hz), 4,96 - 5,14 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,31 (2 H, d, J=6,6 Hz), 2,02 (3 H, s), 1,33 (9 H, s). Este intermedio se trató con TFA en DCM dando **257B** como un sólido blanquecino. CL/EM m/z 371,1 (M+H)⁺.

- 25 **257C. Ejemplo 257** se preparó a partir de **62B** y **257B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 603,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 258

(E)-N-[(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-[5-cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético

258A Éster terc-butílico del ácido (E)-3-[5-cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrílico: A PPh₃ (2,483 g, 9,47 mmol) y CCl₄ (15 ml) enfriado hasta 0°C se añadieron TEA (0,605 ml, 4,34 mmol) y TFA (0,274 ml, 3,55 mmol) y la solución se agitó durante 10 min antes de añadir 4-cloro-2-yodoanilina (1 g, 3,95 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se evaporó. El residuo resultante se disolvió en hexanos, se filtró y se concentró. El aceite amarillo resultante se disolvió en AcOH (15 ml). Se añadió azida de sodio (0,7 g, 10,77 mmol) y la reacción se calentó a 70°C durante 3 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida dando una mezcla de 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazol y *N*-(4-cloro-2-yodo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida. Para el tetrazol intermedio, RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORM-D) δ ppm 7,35 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,59,2,27 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=2,27 Hz, 1 H). Esta mezcla de 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-5-trifluorometil-1H-tetrazol (0,4 g, 1,068 mmol) y *N*-(4-cloro-2-yodo-fenil)-2,2,2-trifluoro-acetamida (0,2 g, 0,572 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se desgasificó. Se añadieron K₂CO₃ (0,4 g, 2,89 mmol), DABCO (4,55 mg, 0,041 mmol), acetato de paladio(II) (4,80 mg, 0,021 mmol) y acrilato de *terc*-butilo (1 ml, 6,89 mmol) y la mezcla se calentó a 110°C en un tubo sellado durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida dando **258A** como un aceite marrón. CL/EM m/z 375,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 6,36 (d, J=15,94 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=15,39 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,24,2,20 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

- 45 **258B Ácido (E)-3-[5-cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrílico:** A **258A** (0,35 g, 0,934 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (8 ml) y la solución se agitó durante 2 días. El disolvente se eliminó a vacío y se obtuvo **258B** como un sólido color castaño. CL/EM m/z 319,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,71 - 6,76 (d, J=15,912Hz, 1 H) 6,79 - 6,86 (d, J=15,91Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (dd, J=8,34,2,27Hz, 1 H) 7,88 - 7,93 (d, J= 8,59Hz, 1 H) 8,33 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 12,76 (s ancho, 1 H).

- 50 **258C.** El **Ejemplo 258** se preparó a partir de **258B** y **110A** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 653,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 5,23 (t, J=7,97 Hz, 1 H) 6,71 - 6,77 (d, J= 15,39 Hz, 1 H) 6,77 - 6,84 (d, J= 15,39 Hz, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 3 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,48 (d, J=9,89 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,93 (d, J=8,79 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=2,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 259

- 55 **(E)-N-[(S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)-fenil]-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético**

259A Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbámico: A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60%; 0,091 g, 2,268 mmol) en DMF (4,54 ml) se añadió **1D** (1,0 g, 2,268 mmol) en porciones durante un período de 20 min. Se observó generación de gas y la suspensión naranja-marrón resultante se agitó intensamente durante 1,5 h. A la solución naranja transparente resultante se añadió SEM-Cl (0,421 ml, 2,382 mmol) dando una suspensión amarilla. Después de 30 min, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un sólido amarillo pálido que pesaba 1,26 g. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con gradiente de 0-25% de EtOAc/Hex) dio a 0,929 g (72%) de **259A** como un sólido blanco. CLEM m/z 571,3 (M+H)⁺ y 573,3 (M+2+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 7,15-7,12 (m, 2H), 5,31-5,28 (m, 2H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90-0,76 (m, 2H), -0,03 (s, 9H). RMN de ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ: -106,35.

259B Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[4-(3-amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbámico: Se usó una modificación del procedimiento descrito por Palermo (Tetrahedron Letters, 1996, 37 (17), 2885.). A un matraz secado a la llama que contenía una suspensión de terc-butóxido potásico (0,913 g, 8,13 mmol) en DMF (16,27 ml) se añadió ácido acetohidroxámico (0,610 g, 8,13 mmol). La suspensión resultante se agitó intensamente a ta durante 40 min y luego se añadió **259A** (0,929 g, 1,627 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó intensamente a ta durante 19 h. La reacción se vertió en hielo, se diluyó con agua y NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta aproximadamente 100 ml de EtOAc. Se añadió metanol (50 ml) y la reacción se agitó durante 3 h y luego se concentró dando un aceite amarillo viscoso que pesaba 1,10 g. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con gradiente de 0-100% de EtOAc:Hex) dio 0,712 g (75%) de **259B** como una espuma blanca. CLEM m/z 584,3 (M+H)⁺ y 586,3 (M+2+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 5H), 5,45-5,41 (m, 1H), 5,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,19-5,15 (m, 1H), 4,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,42 (d, 2H, NH₂), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,91-0,85 (m, 1H), 0,82-0,76 (m, 1H), -0,03 (s, 9H).

259C. 6-[2-((S)-1-Amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-1,2-benzisoxazol-3-ilamina: Se calentó hasta 60°C durante 18 horas una solución incolora transparente de **259B** (0,547 g, 0,936 mmol) y PPTS (0,259 g, 1,030 mmol) en MeOH (1,873 ml). La reacción se concentró dando un sólido blanco y el sólido se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un residuo incoloro transparente 0,525 g. CLEM m/z 454,4 (M+H)⁺. El residuo se disolvió en TFA al 20%/CH₂Cl₂ (40 ml) dando una solución incolora transparente. Después de 30 min la reacción se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa (MeOH:agua:TFA al 0,1%) dio un residuo transparente que pesaba 0,339 g. CLEM m/z 354,4 (M+H)⁺ y 356,3 (M+2+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, MeOD₄) δ: 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H). Este residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta 0,213 g (64%) de **259C** como una espuma amarillo pálido.

259D. El Ejemplo 259 se preparó como la sal TFA acoplado **62B** con **259C** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C**. CLEM m/z 586,5 (M+H)⁺ y 588,4 (M+2+H)⁺ y 590,4 (M+4+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,84 (s, 1H), 8,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 15,1, 8,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 13,7, 6,6 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,2, 8,2 Hz, 1H).

45 **Ejemplo 260**

N-((S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético

El **Ejemplo 260** se preparó como la sal TFA acoplado **63A** con **259C** de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C**. CLEM m/z 588,4 (M+H)⁺ y 590,4 (M+2+H)⁺ y 592,4 (M+4+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,44 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 3H), 7,13-7,10 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 13,6, 7,9 Hz, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Los siguientes ejemplos adicionales de la Tabla 1 se prepararon usando una combinación de los procedimientos descritos antes y otros procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que serán evidentes para el profesional experimentado.

55 **Ejemplo 261**

€N-((S)-1-[5-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida

Ejemplo 262

Amida del ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico

Ejemplo 263

5 Éster metílico del ácido [4-(5-Cloro-2-[[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-tiazol-2-il-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 264

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

10 **Ejemplo 265**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

Ejemplo 266

15 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-{2-(4-cloro-5-metil-2H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

Ejemplo 267

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-etil]-3H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

20 **267A.** Se preparó éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-amino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-5-cloro-3H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico a partir de 6-metoxipiridin-3-carboxialdehído disponible de forma comercial por procedimientos similares a **82A-F**. A una solución de este intermedio (50 mg, 0,124 mmol) en CHCl₃ (5 ml) se añadió TMS-I (0,017 ml, 0,124 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se evaporó. El residuo resultante se lavó con sulfito sódico y se purificó por HPLC de fase inversa dando **267A**. CL/EM m/z 388,2 (M+H)⁺.

25 **267B. Ejemplo 267:** El compuesto del epígrafe se preparó a partir de **267A** y **62B** por un procedimiento similar a **62E**. CL/EM m/z 620,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 268

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

30 El **Ejemplo 268** se preparó a partir del **Ejemplo 170** por un procedimiento similar al **Ejemplo 174** usando piperazina en lugar de morfolina. CL/EM m/z 639,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 269

Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

35 El **Ejemplo 269** se preparó por hidrólisis del **Ejemplo 270** con NaOH en MeOH. CLEM m/z 679,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,27-3,31 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 5,37-5,41 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 270

40 Éster metílico del ácido 6-(5-cloro-2-((S)-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

45 El **Ejemplo 270** se preparó como la sal TFA de acuerdo con la siguiente secuencia. Formación del imidazol de acuerdo con el procedimiento descrito en **82E**, reemplazando **82D** por **271B**. Cloración de los anillos imidazol y pirazol por un procedimiento similar a **82F**. Desprotección del grupo Boc de acuerdo con el procedimiento descrito en **1E**. El acoplamiento de la amida de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C** dio **Ejemplo 270**. CL/EM m/z 693,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,28-3,34 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 5,38-5,41 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,2 Hz, 8,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 271

Ácido 6-[2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il]-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

5 **271A Éster metílico del ácido 6-acetil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico:** **271A** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en **274A**, reemplazando 1-(4-cloro-2-yodofenil)-1H-tetrazol por éster metílico del ácido 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxílico. CLEM m/z 246,2,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,68 (s, 3 H), 4,05 (s,3 H), 7,34 (s,1H), 7,47 (d, J=8,8 Hz,1H), 8,19 (dd, J = 1,7 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 9,08 (d,J= 1,7 Hz, 1 H), 12,23 (s,1H).

10 **271B Éster metílico del ácido 6-(2-bromo-acetil)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico:** A una suspensión a reflujo de bromuro de cobre (II) (0,730 g, 3,27 mmol) en acetato de etilo (6,0 ml) se añadió una suspensión de **271A** (0,444 g, 1,635 mmol) en cloroformo (6,0 ml). Después de 5 h, la reacción se enfrió hasta ta y se concentró. El residuo se disolvió en DMF y luego se añadió agua dando una suspensión marrón. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido se suspendió en cloroformo, se trató con ultrasonidos y se filtró dando **271B** (0,43 g, 60%, 74% de pureza por HPLC) como un sólido marrón. CLEM m/z 324,0 (M+H)⁺ y 326,0 (M+2+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,95 (s, 3 H), 4,89 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 12,47 (s, 1 H).

20 **271C.** El **Ejemplo 271** se preparó como la sal TFA de acuerdo con la siguiente secuencia. Formación del imidazol de acuerdo con el procedimiento descrito en **82E**, reemplazando **82D** por **271B**. Desprotección del grupo Boc de acuerdo con el procedimiento descrito en **1E**. Hidrólisis del éster de acuerdo con el procedimiento descrito en **62B**. El acoplamiento de la amida de acuerdo con el procedimiento descrito en **62C** dio el **Ejemplo 271**. CLEM m/z 611,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,31-3,48 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 5,40-5,44 (m, 1 H), 6,12 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,49-7,51 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Los **Ejemplos 272 y 273 de la Tabla 1** se prepararon por un procedimiento similar al **Ejemplo 164**.

25 **Ejemplo 272**

Ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Ejemplo 273

30 **Ácido 1-[2g2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

Ejemplo 274

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

35 **274A. 1-(5-Cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-etanon:** Se purgó con argon un matraz secado a la llama que contenía 1-(4-cloro-2-yodofenil)-1H-tetrazol (2,15 g, 7,01 mmol), de la síntesis alternativa de **62B**, y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,246 g, 0,351 mmol). A continuación se añadieron tolueno desgasificado (23,38 ml) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2,61 ml, 7,72 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta reflujo dando una solución amarillo-naranja transparente. Después de 1,5 horas, la suspensión oscura se enfrió hasta ta, se filtró a través de un filtro de membrana de vidrio de 0,45 micrómetros, eluyendo con EtOAc y se concentró dando un líquido naranja-marrón transparente. Se agitó intensamente una mezcla heterogénea de este líquido en THF:HCl 1,0 N 1:1 (100 ml). Después de 3 h, se añadió EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con KF saturado y la suspensión resultante se filtró para separar el sólido. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró dando un líquido negro. La purificación por cromatografía ultrarrápida dio **274A** (1,14 g, 73%) como un sólido blanquecino. CLEM m/z 223,0 (M+H)⁺ y 225,0 (M+2+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,92 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,4,2,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3H).

45 **274B Ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enico:** Se preparó una mezcla 3:1 de E-enolato:Z-enolato, separable por HPLC de fase inversa haciendo reaccionar **274A** y 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito para **62A**. La desprotección del E-enolato de acuerdo con el procedimiento descrito para **1E** dio **274B**. CLEM m/z 265,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,48 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 8:8, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,71-5,70 (m, 1H), 2,11 (d, J = 1,1 Hz, 3H).

274C. El **Ejemplo 274** se preparó como la sal TFA acoplando **274B** con la base libre de **52B** de acuerdo con el procedimiento descrito para **62C**. CLEM m/z 617,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 9,43 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (s ancho, 4H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,15 (d, J= 7,2 Hz, 2H), 5,85 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 5,18 (t,J = 8,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 1,96 (d, J

=1,1 Hz, 3H).

Ejemplo 275

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(Z)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

- 5 El **Ejemplo 275** se preparó por los procedimientos descritos para **274B** y **274C**, usando el Z-enolato producido en **274B**. CLEM m/z 617,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 276

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

- 10 **276A Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico ácido:** Se dejó agitar durante la noche una mezcla de éster terc-butílico del ácido ((S)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico (7,25 g, 29,0 mmol), aldehído pirúvico (40% en agua, 15 ml, 98 mmol) y amoníaco 7N (50 ml) en 20 ml MeOH. El disolvente se eliminó a vacío dejando un producto bruto como un sólido marrón. CL/EM m/z 302,3 (M+H)⁺.

- 15 **276B Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-bromo-5-metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico:** Al producto bruto de **276A** disuelto en cloroformo (250 ml) se añadió NBS (5,22 g, 29 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos 3:7 dando el producto deseado. CL/EM m/z 382,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,06 (s, 3 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 4,79 (q, J=7,03 Hz, 1 H) 5,37 (d, J=7,91 Hz, 1 H) 7,09 (d, J=6,59 Hz, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 3 H) 10,20 (s ancho, 1 H).
- 20

- 276C Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico:** A una solución de **276B** (510 mg, 1,341 mmol) en DME (15 ml) se añadieron ácido 4-(metoxicarbonilamino)-fenilborónico (392 mg, 2,012 mmol) y carbonato sódico (355 mg, 3,35 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno y se añadió bis(tri-t-butilfosfina)paladio(0) (34,3 mg, 0,067 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 85°C durante 12 h. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó del filtrado dejando **276C** como producto bruto. CL/EM m/z 451,2 (M+H)⁺.
- 25

276D Éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético: **276D** se preparó a partir de **276C** por un procedimiento similar a **1E**. CL/EM m/z 351,2 (M+H)⁺.

- 30 **276E. Ejemplo 276:** El compuesto del epígrafe se preparó a partir de **276D** y **62B** por un procedimiento similar a **62E**. CL/EM m/z 583,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H, solapado con el pico del disolvente) 3,42 (dd, J=13,75, 7,70 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 5,28 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=15,95 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=15,40 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,15 Hz, 2 H) 7,26 (t, J=7,15 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 7,36 (d, J=8,80 Hz, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 3 H) 7,68 (dd, J=8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 9,51 (s, 1 H).

Ejemplo 277

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

- El **Ejemplo 277** se preparó a partir de **276D** y **63A** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 585,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,50 - 2,56 (td, J=7,15, 2,75 Hz, 2 H) 2,67 (td, J=7,15, 2,75 Hz, 2 H) 3,21 (dd, J=13,75, 8,80 Hz, 1 H) 3,31 (dd, J=13,75, 8,80 Hz, 1 H, solapado con el pico del disolvente) 3,76 (s, 3 H) 5,16 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=6,60 Hz, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 3 H) 7,36 (d, J=8,25 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,25 Hz, 2 H) 9,46 (s, 1 H).
- 40

Ejemplo 278

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

- Se preparó éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético, por desprotección con TFA/DCM de **52A**. El **Ejemplo 278** se preparó a partir de este intermedio y **62B** siguiendo un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 569 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm 3,20 - 3,40 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 5,24 - 5,34 (m, J=7,03 Hz, 1 H) 6,75 - 6,91 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 3 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,54 (d, J=8,35 Hz, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,94 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,98 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).
- 50

Ejemplo 279

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

5 El **Ejemplo 279** se preparó a partir de **189A** y **254B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 525 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 1,42 (d, J=7,03 Hz, 3H), 3,66 (s, 3 H), 4,96 - 5,06 (m, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 5 H), 7,86 - 7,88 (m, J=3,52 Hz, 1 H), 8,02 (d, J=1,76 Hz, 1 H), 9,39 (d, J=7,47 Hz, 1 H), 9,79 (s, 1 H) 10,01 (s, 1 H).

Ejemplo 280

Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

10 **280A Éster 2-metoxi-etílico del ácido[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-carbámico:** A una solución agitada de 1-(4-aminofenil)etanol (1,0 g, 7,40 mmol) y piridina (0,898 ml, 11,10 mmol) en THF (20 ml), se añadió carbonoclorhidato de 2-metoxietilo (1,128 g, 8,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc, se lavó con agua seguido por salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dejando un aceite castaño. Este material se disolvió en cloroformo y se trató con bromo (0,457 ml, 8,88 mmol) a ta. Después de
15 agitar durante 1 h, se concentró la mezcla de reacción. La CL/EM mostró tanto el producto deseado como un subproducto bis-bromado. Este material se usó a continuación sin purificación.

280B Éster 2-[4-(2-metoxi-etoxicarbonilamino)-fenil]-2-oxo-etílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico: A una solución agitada de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (1,317 g, 6,96 mmol) en DMF (15 ml) a ta se añadió carbonato de cesio (1,360 g, 4,18 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota **280A** (2,2 g, 3,48 mmol) disuelto en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua:salmuera (1:1). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando un sólido amarillo. CL/EM m/z 351 (M-H)⁻.

280C. Ejemplo 280: El compuesto del epígrafe se preparó por formación del imidazol a partir de **280B** por un procedimiento similar al descrito para **82E**, cloración por un procedimiento similar a **1D**, retirada del grupo Boc usando TFA/DCM por un procedimiento similar a **1E**, y posterior acoplamiento de la amida con **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL EM m/z 571 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (d, J=7,15 Hz, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 2 H), 4,18 - 4,25 (m, 2 H), 4,97 - 5,11 (m, 1 H), 6,73 - 6,84 (m, 1 H), 6,85 - 6,98 (m, 1 H), 7,48 - 7,64 (m, 4 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 7,91 (d, J=2,20 Hz, 1H), 8,67 (d, J=8,25 Hz, 1 H), 9,80 - 9,93 (m, 2 H), 12,48 - 12,65 (s, 1H).

Ejemplo 281

30 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-2-(1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético**

El **Ejemplo 281** se preparó usando las etapas descritas para el **Ejemplo 131** partiendo de 1H-pirazol-3-carbaldehído disponible comercialmente. CL/EM m/z 593,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,86 (1 H, s), 9,78 (1 H, s), 8,72 (1 H, d, J=8,2 Hz), 7,92 (1 H, d, J=2,2 Hz), 7,68 - 7,77 (2 H, m), 7,54 - 7,61 (2H, m), 7,48 - 7,54 (2 H, m), 7,46 (1 H, s), 6,77 - 6,89 (2 H, m), 5,90 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,19 - 5,28 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,22 (1 H, dd, J=14,3, 7,7 Hz), 3,07 (1 H, dd, J=14,6, 7,4 Hz).

Ejemplo 282

{(S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-amida del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoico, sal del ácido trifluoroacético

40 El **Ejemplo 282** se preparó acoplado **274B** y **110A** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 599,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

Éster metílico del ácido [4-(6-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-2-fenil-etil)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

45 El **Ejemplo 283** se preparó acoplado **64B** (enantiómero A) y **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 596,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 284

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-3-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilolamino]-propil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético

50 **284A Éster terc-butílico del ácido {(S)-3-benciloxycarbonilamino-3-[4-cloro-5-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-propil]-carbámico:** **284A** se preparó a partir de **82D** y ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-4-terc-

butoxicarbonilamino-butírico por procedimientos similares a **82E-F**. CL/EM m/z 558,3 (M+M⁺). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,50 (d, J= 8,80 Hz, 2 H) 7,40 (m, 3 H) 7,15 - 7,27 (m, 4 H) 4,98 (q, J= 12,65 Hz, 2 H) 4,67 (t, J= 7,42 Hz, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,20 (m, 4 H) 2,95 - 3,09 (m, 2 H) 1,95 - 1,86 (m, 2 H) 1,31 (s, 9 H).

- 5 **284B: éster metílico del ácido {4-[2-((S)-1-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico:** A una solución desgasificada de **284A** (1,42 g, 2,54 mmol) se añadió paladio sobre carbón (0,014 g, 0,127 mmol) y la reacción se agitó a ta bajo un globo de hidrógeno durante 5 min. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó dando **284B**. CL/EM m/z 424,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,50 (d, J= 8,25 Hz, 2 H) 7,39 (d, J= 8,80 Hz, 2 H) 3,82 (t, J= 7,15 Hz, 1 H) 3,61 (s, 3 H) 3,21 (s, 1 H) 3,20 (m, 1 H) 2,98 (dd, J=13,20, 6,60 Hz, 2 H) 2,55 - 2,54 (s, 3 H) 1,81 (dd, J= 13,20, 6,60 Hz, 2 H) 1,28 (s, 9 H).
- 10 **284C.** El **Ejemplo 284** se preparó a partir de **284B** y **62B** por un procedimiento similar a **62C**. CL/EM m/z 656,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,57 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,79 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H) 7,51 - 7,55 (m, 2 H) 6,87 - 6,93 (m, 1H) 6,80 - 6,86 (m, 1H) 6,77 (t, J=5,50 Hz, 1 H) 5,00 (q, J=7,70 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 1,94 - 2,02 (m, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 1 H) 1,35 (s, 9 H).

Ejemplo 285

- 15 **Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-3-amino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético**

El **Ejemplo 285** se preparó a partir del **Ejemplo 284** por tratamiento con TFA en DCM para retirar el grupo protector Boc. CL/EM m/z 556,2 (M+H)⁺.

- 20 Los **Ejemplos 286-299** de la Tabla 1 se prepararon en un formato librería a partir del ácido carboxílico **Ejemplo 170** y las aminas apropiadas disponibles de forma comercial usando el siguiente procedimiento. Se disolvió el ácido en DMF seco (20 ml) y se añadieron HATU y DIPEA. La mezcla se agitó durante 2 min y la solución se añadió entonces a las aminas. Las reacciones se agitaron durante 6 horas, momento en el cual la CL-EM mostró que las reacciones se habían completado. Las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos y se purificaron por HPLC de fase inversa.

- 25 **Ejemplo 287**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil) carbámico

Ejemplo 288

- 30 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-tiomorfolin-4-il-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico**

Ejemplo 289

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

Ejemplo 290

- 35 **Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico**

Ejemplo 291

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-3-(4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico

- 40 **Ejemplo 292**

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

Ejemplo 293

- 45 **Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[3-(4-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-il]-3-oxo-propil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico**

Ejemplo 294

Éster terc-butílico del ácido (1S,4S)-5-[(S)-3-[5-Cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propionil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico

Ejemplo 295

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2*H*,4*H*-1,5-metano-pirido[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il)-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 296

- 5 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[4-(2-dietilamino-etil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico

Ejemplo 297

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1-metil-hexahidropirroló [1,2-*a*]pirazin-2-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

- 10 **Ejemplo 298**

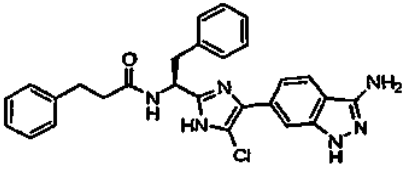
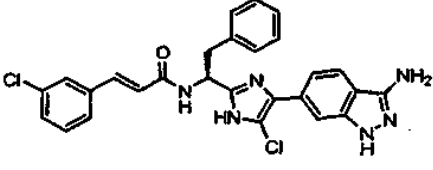
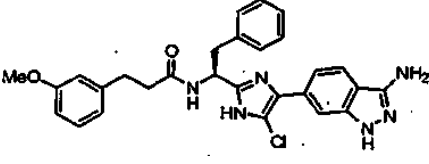
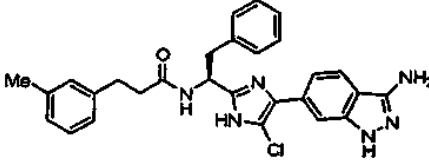
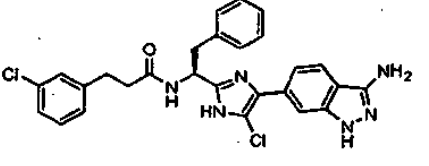
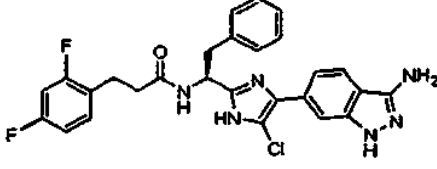
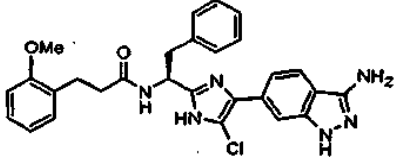
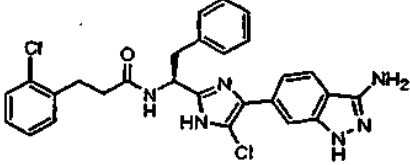
Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-((1*S*,5*R*)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2*H*,4*H*-1,5-metano-pirido[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il)-propil]-3*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

Ejemplo 299

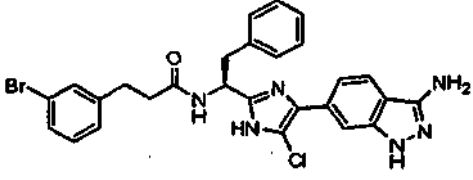
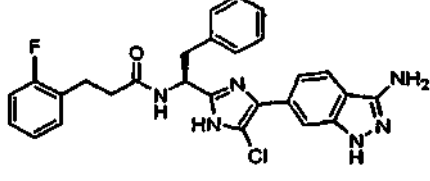
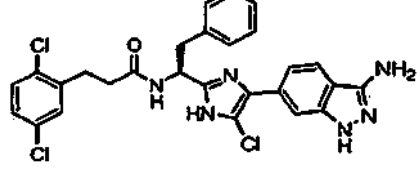
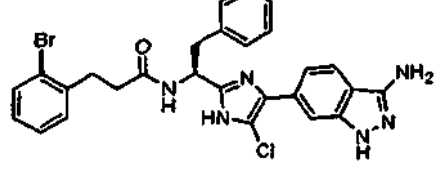
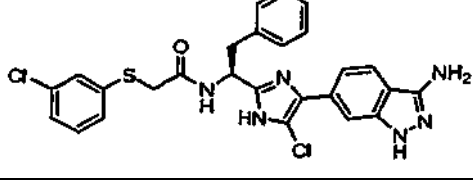
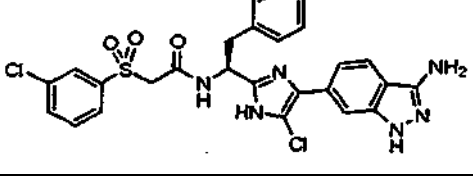
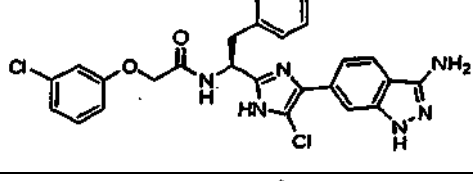
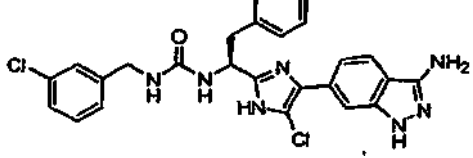
- 15 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,4-diazabicyclo[3,2,2]non-4-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico

La Tabla 1 siguiente resume ejemplos representativos de los compuestos de la presente invención sintetizados como se ha descrito antes.

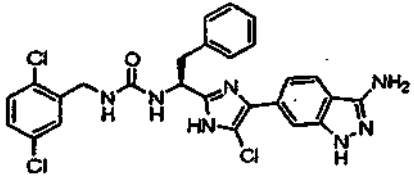
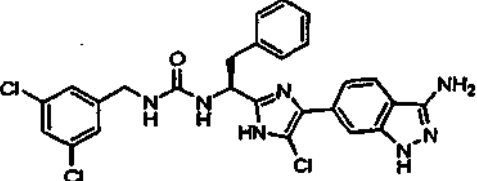
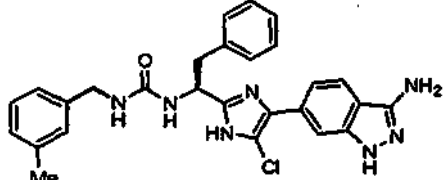
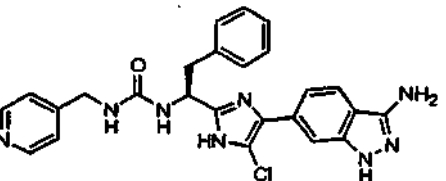
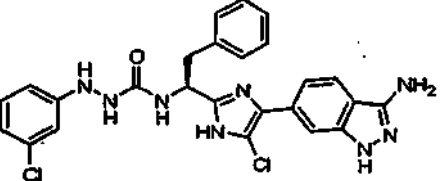
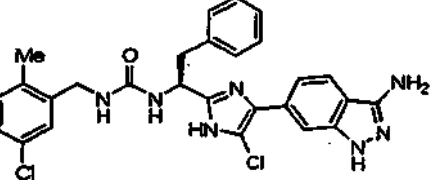
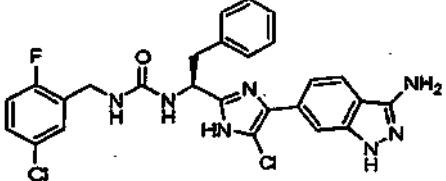
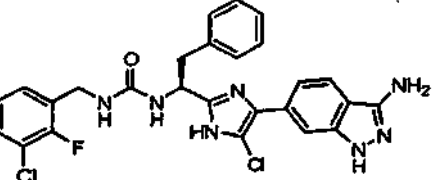
Tabla 1

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
1		485,32
2		517,35
3		515,37
4		499,37
5		519,33
6		521,34
7		515,38
8		519,36

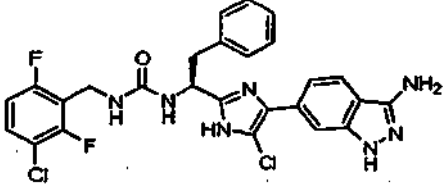
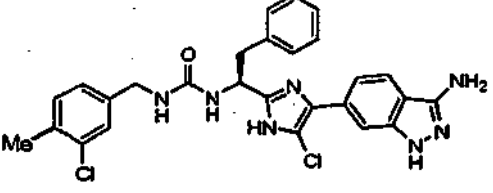
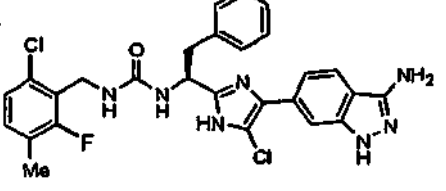
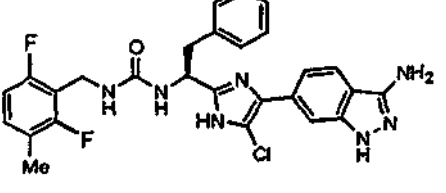
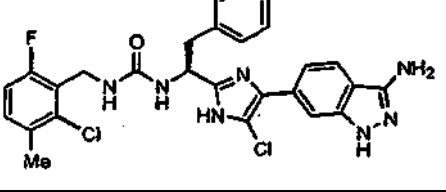
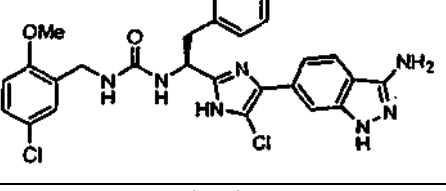
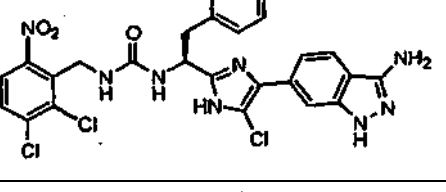
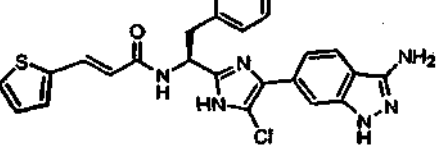
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
9		564,37
10		503,36
11		553,98
12		563,34
13		537,34
14		569,28
15		521,38
16		520,03

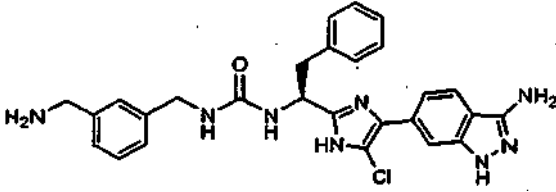
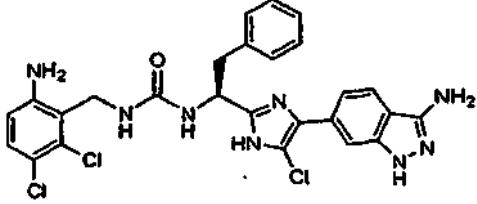
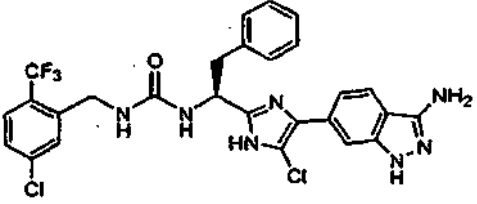
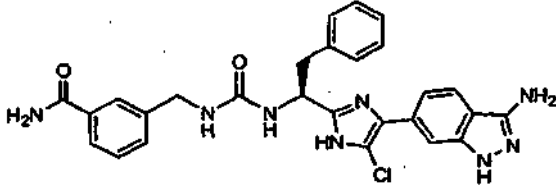
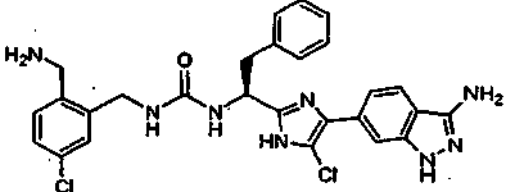
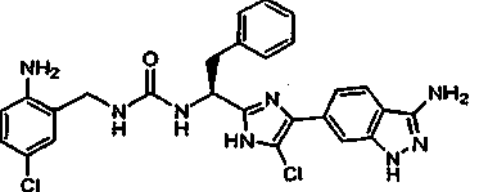
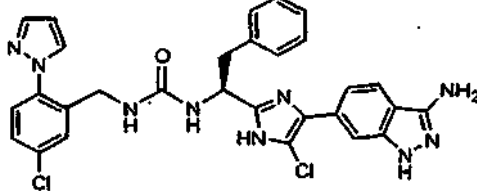
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
17		554,35
18		554,96
19		499,93
20		487,43
21		521,38
22		534,31
23		538,29
24		537,97

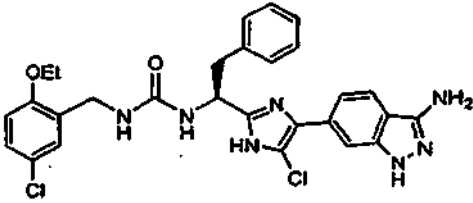
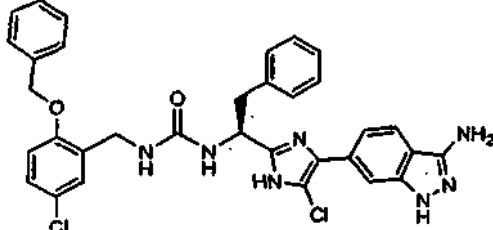
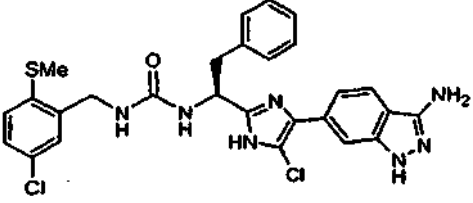
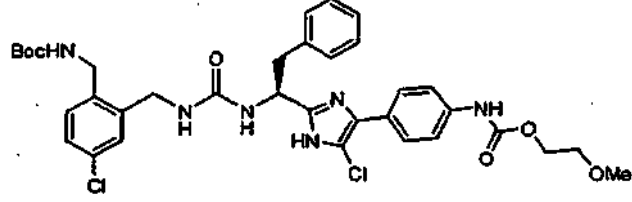
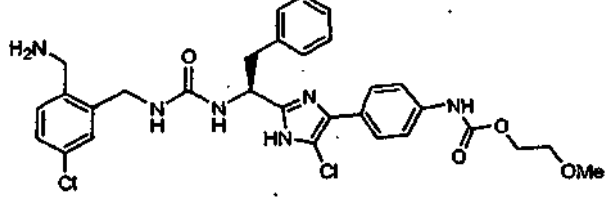
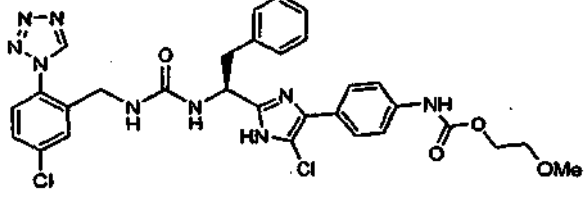
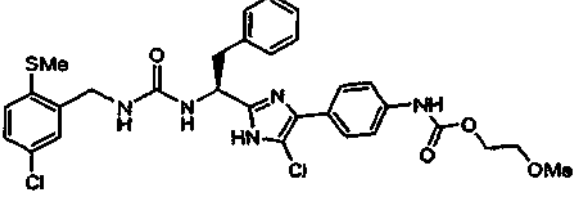
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
25		556,29
26		534,31
27		552,23
28		536,28
29		552,22
30		549,92
31		598,83
32		489,03

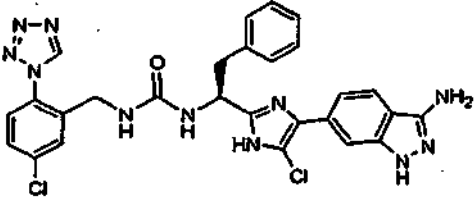
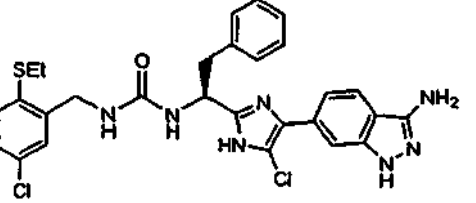
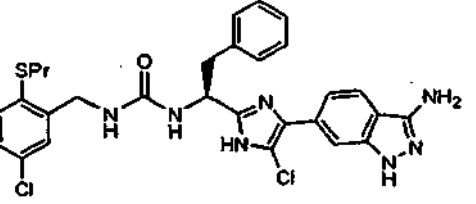
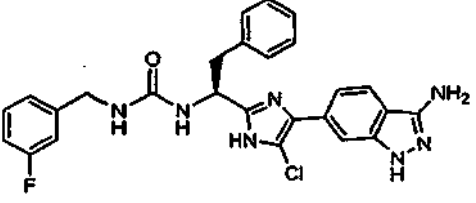
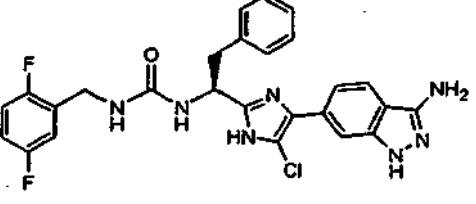
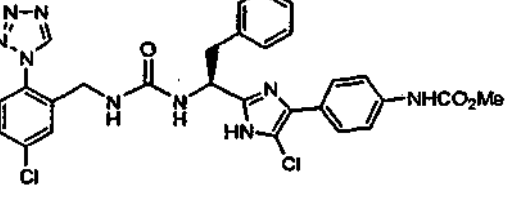
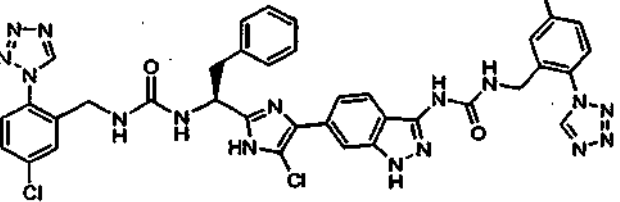
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
33		515,3
34		569,2
35		588,1
36		529,2
37		549,1
38		535,1
39		586,1

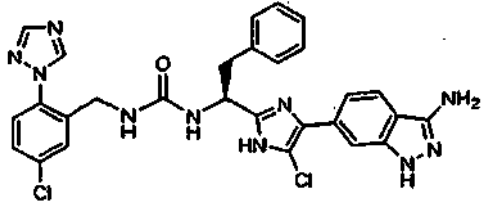
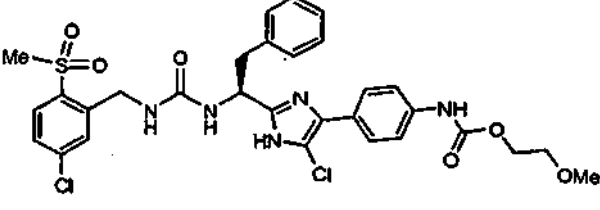
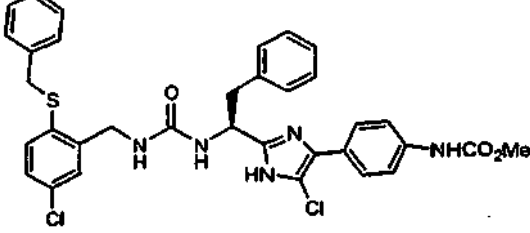
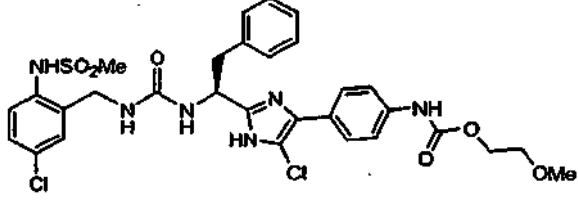
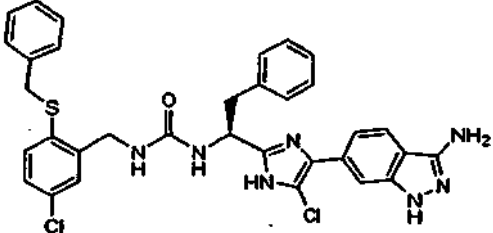
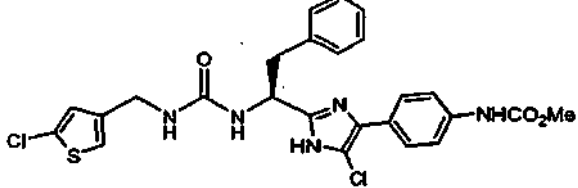
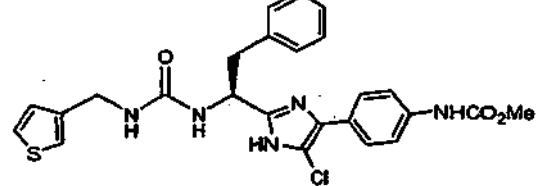
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
40		564,7
41		626,7
42		566,6
43		711,1
44		611,1
45		650,2
46		628,1

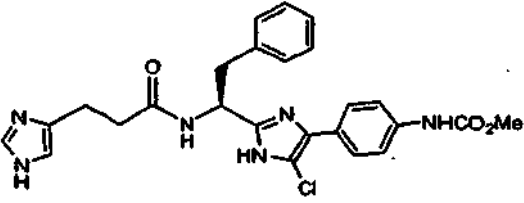
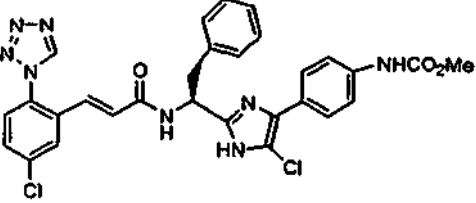
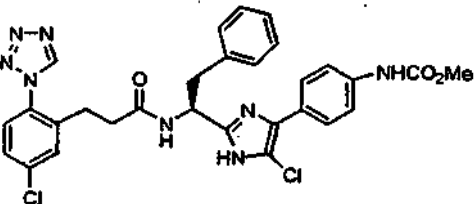
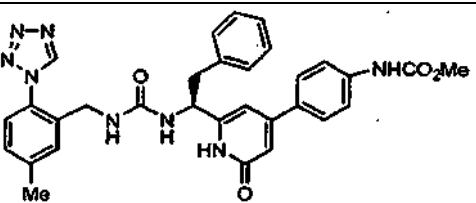
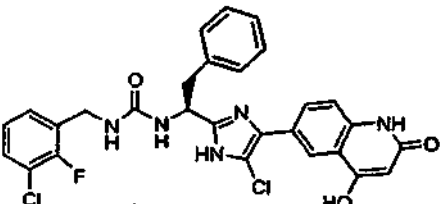
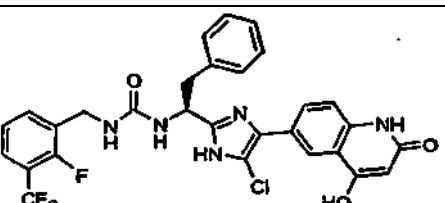
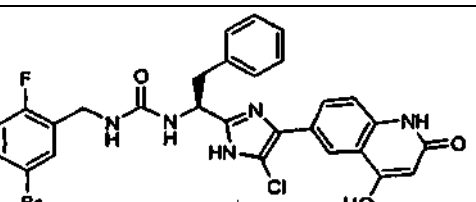
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
47		588,1
48		580,3
49		594,3
50		504,2
51		522,3
52		606,15
53		823,19

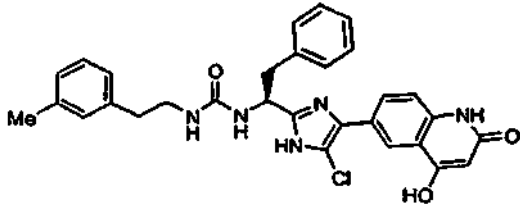
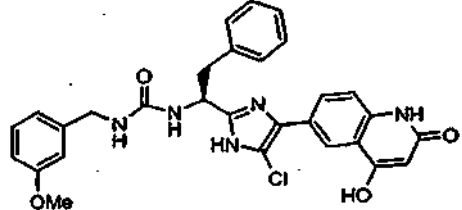
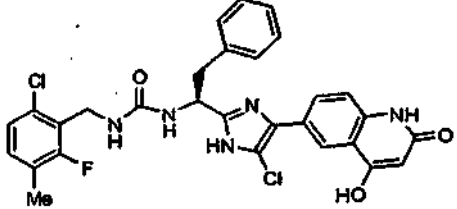
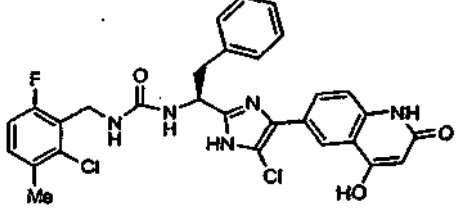
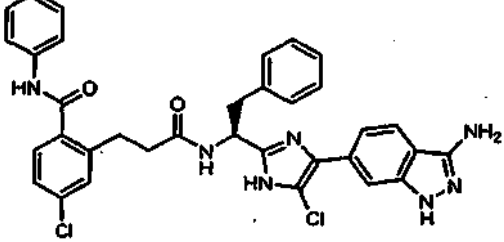
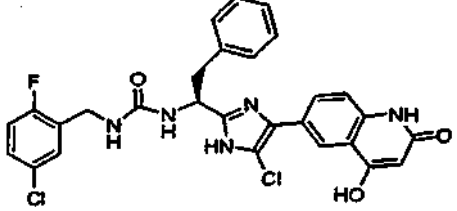
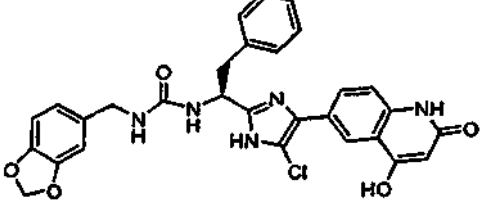
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
54		587,2
55		660,14
56		660,16
57		675,2
58		642,4
59		544,2
60		510,2

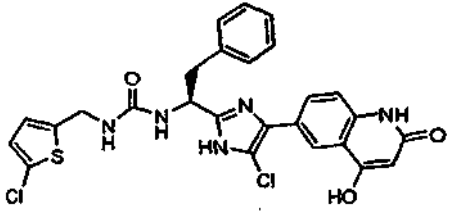
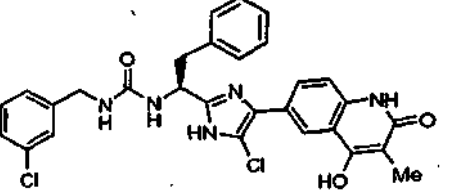
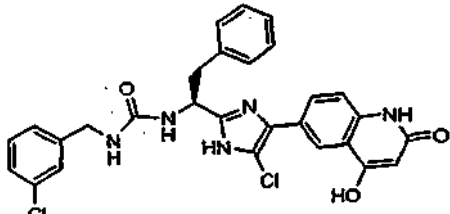
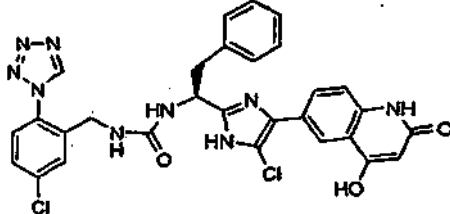
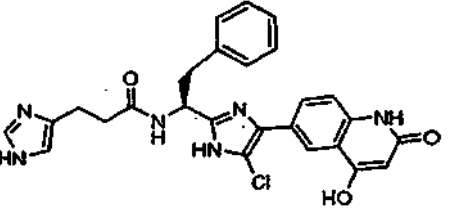
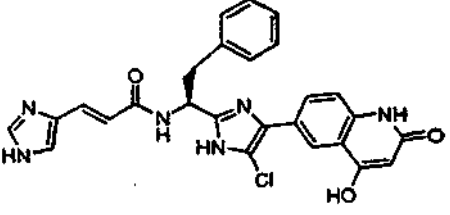
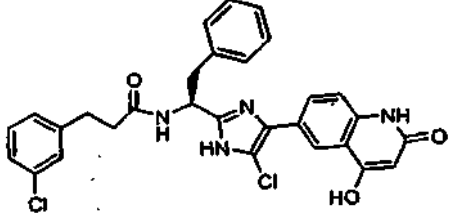
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
61		493,2
62		603,1
63		605,2
64		579,3
65		566,14
66		600,26
67		612,09

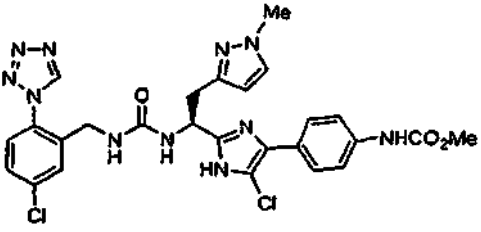
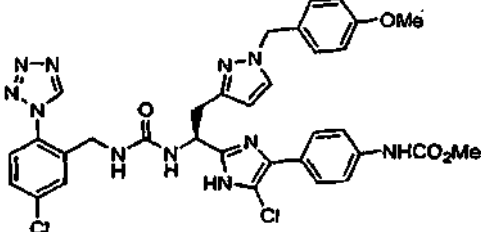
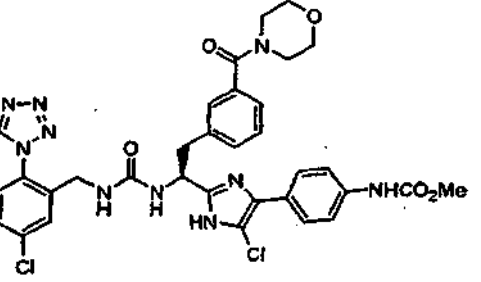
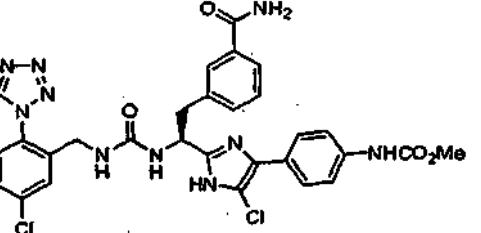
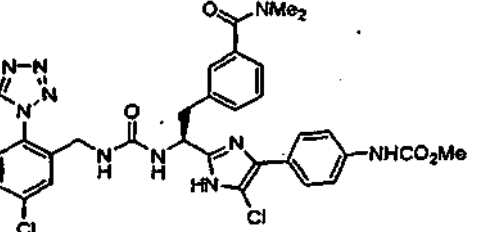
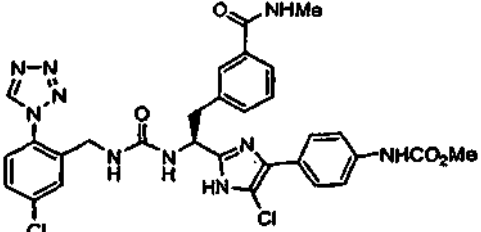
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
68		542,32
69		544,24
70		580,20
71		580,21
72		638,3
73		566,21
74		558,27

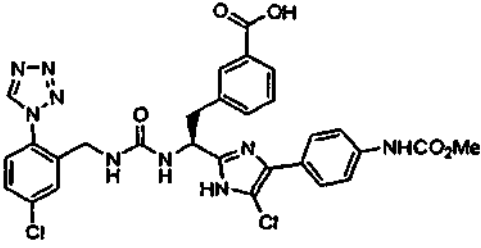
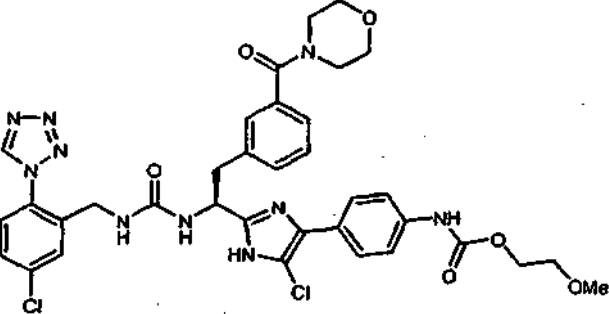
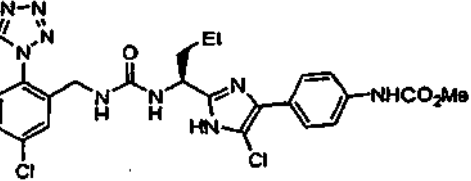
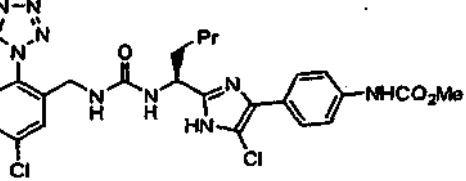
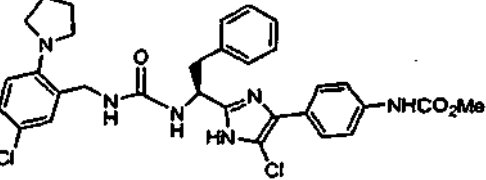
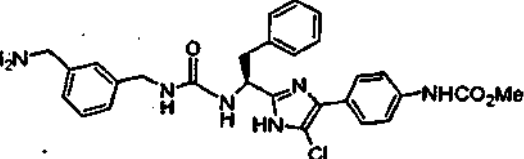
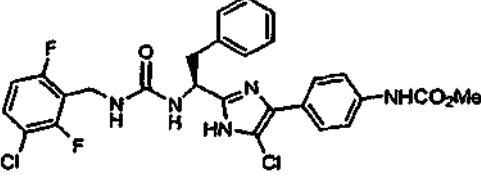
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
75		554,31
76		562,05
77		548,26
78		616,26
79		502,99
80		500,96
81		547,34

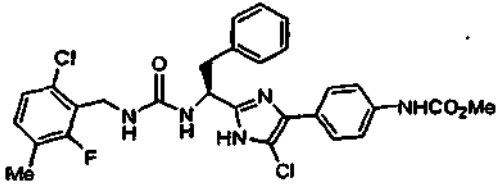
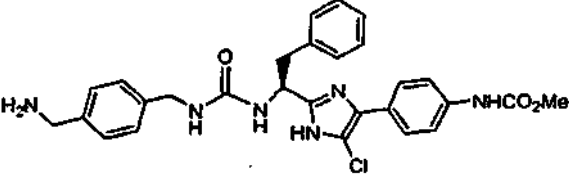
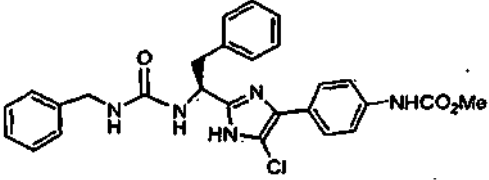
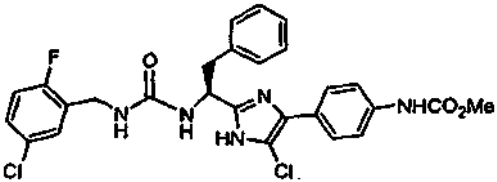
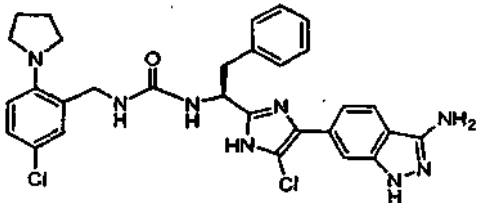
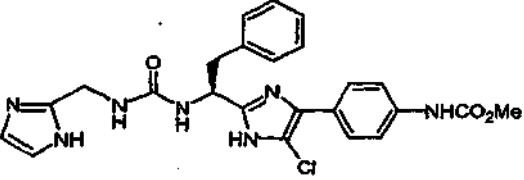
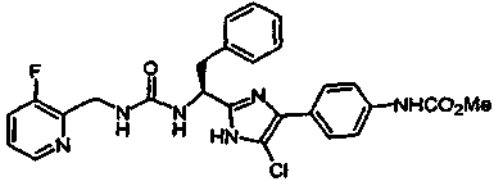
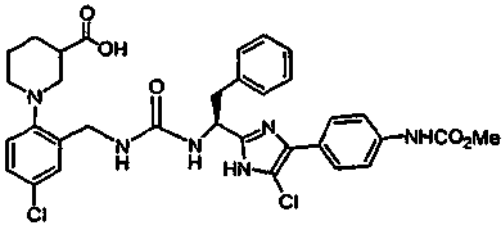
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
82		610,4
83		716,5
84		719,4
85		649,2
86		677,2
87		663,2

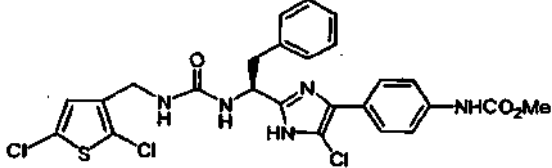
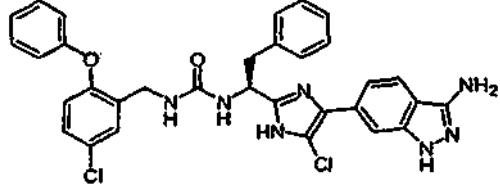
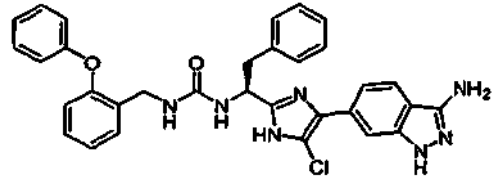
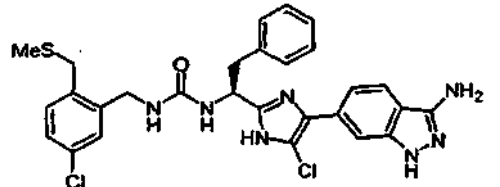
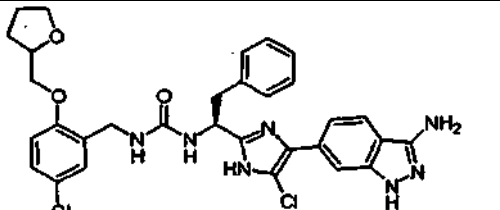
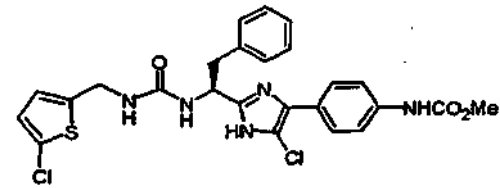
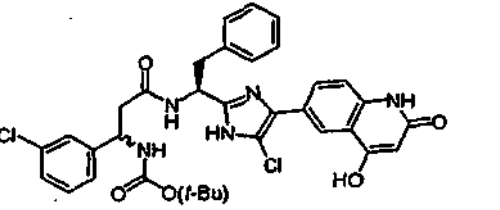
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
88		650,1
89		763,2
90		558,4
91		572,3
92		607,3
93		532,92
94		573,83

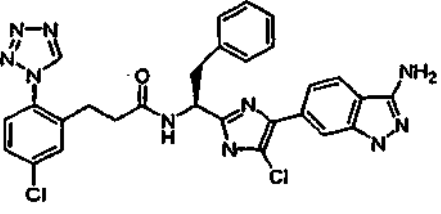
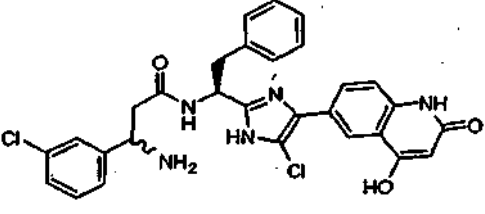
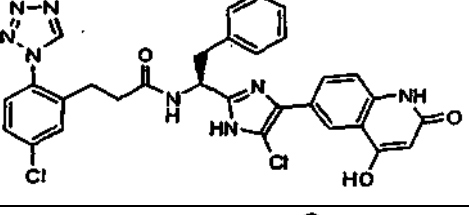
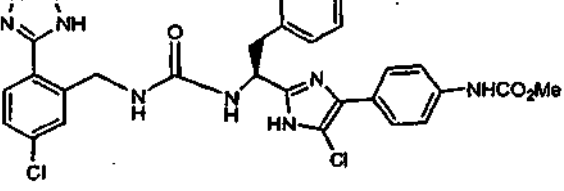
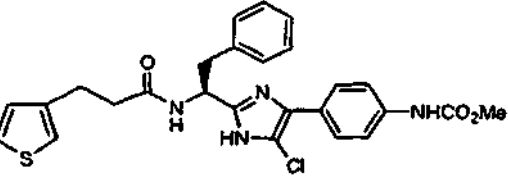
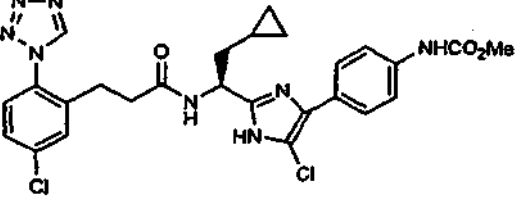
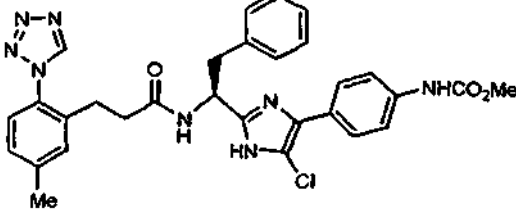
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
95		569,85
96		532,91
97		503,89
98		555,75
99		589,3
100		494,3
101		523,3
102		665,4

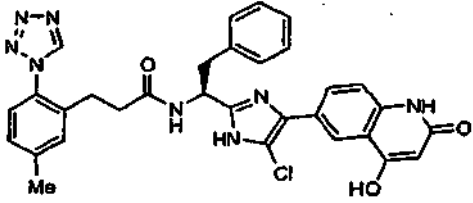
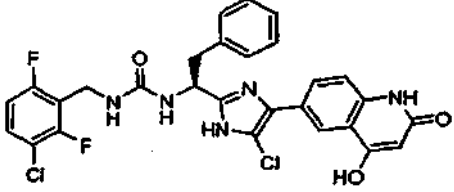
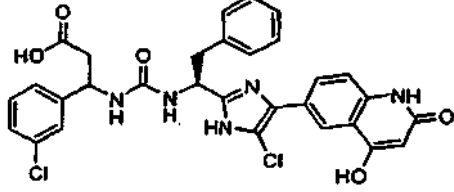
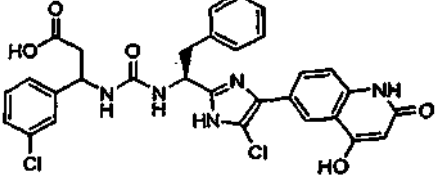
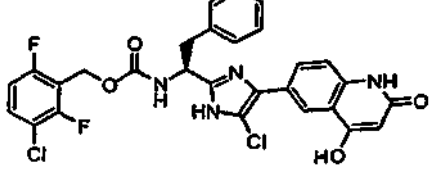
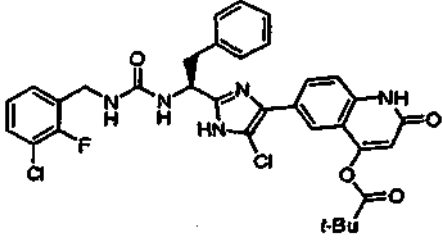
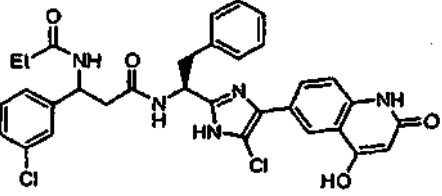
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
103		578,2
104		612,2
105		578,2
106		580,3
107		620,3
108		544,2
109		662,36

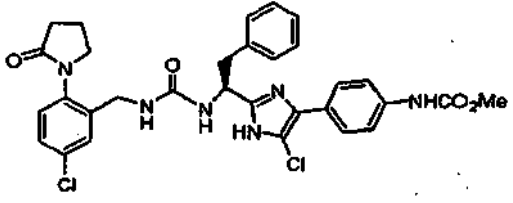
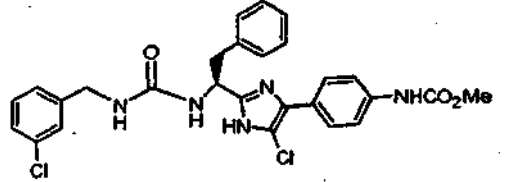
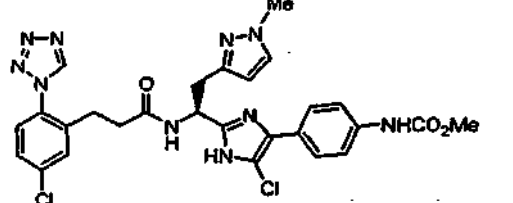
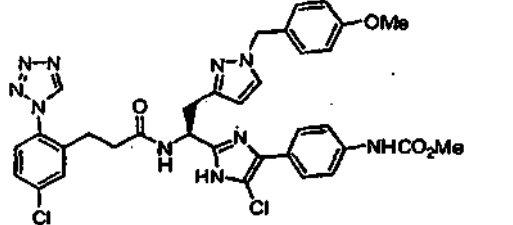
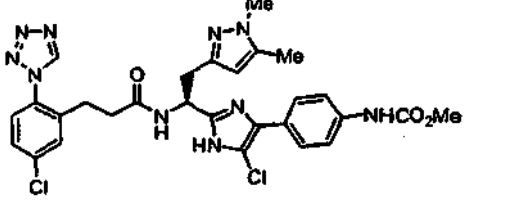
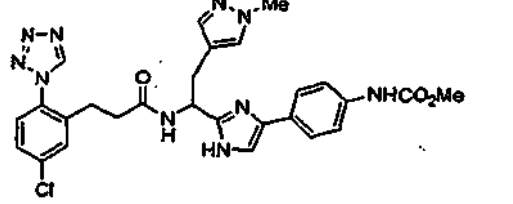
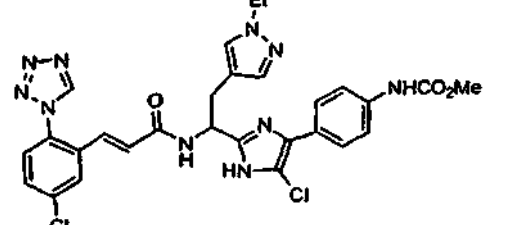
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
110		587,2
112		562,27
113		615,33
114		606,5
115		509,3
116		569
117		585,3

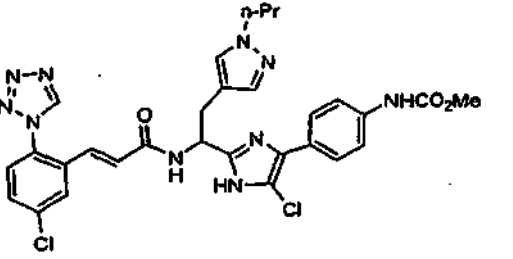
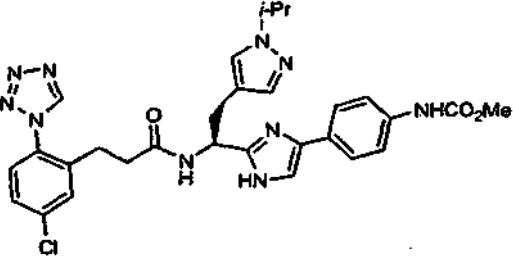
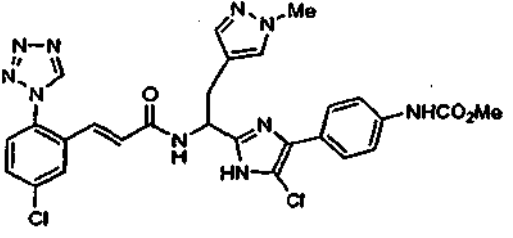
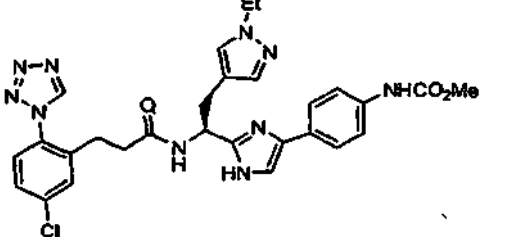
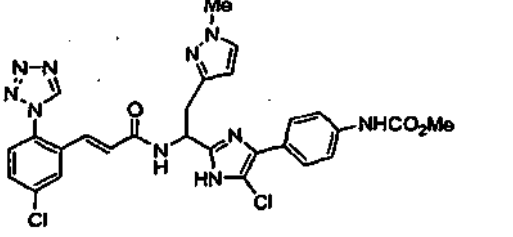
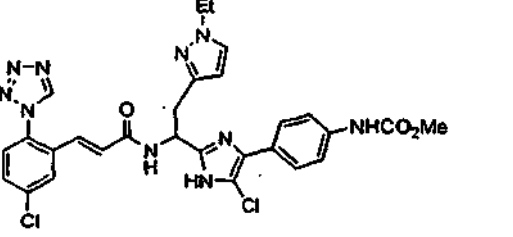
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
118		595,4
119		584,27
120		606,32
121		606,31
122		585,3
123		650,3
124		618,4

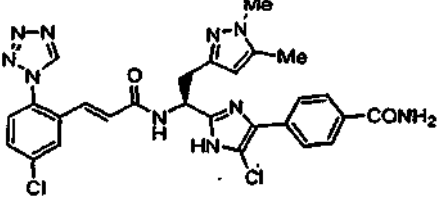
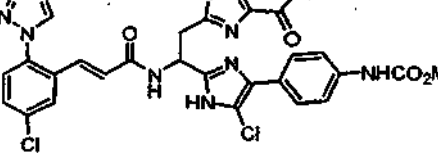
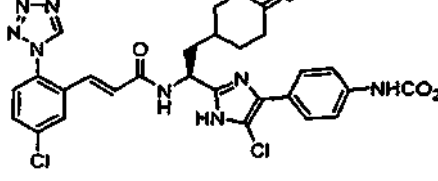
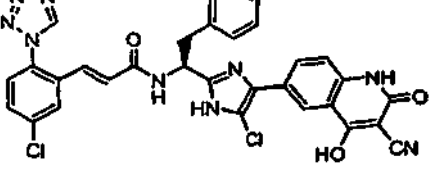
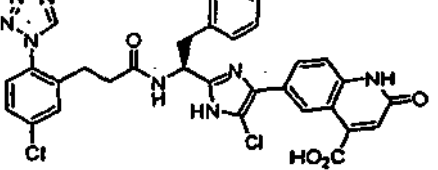
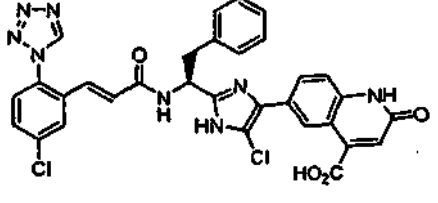
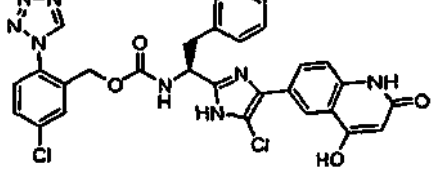
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
125		621,5
126		538,5
127		609,5
128		715,6
129		623,6
130		575,6
131		621,0

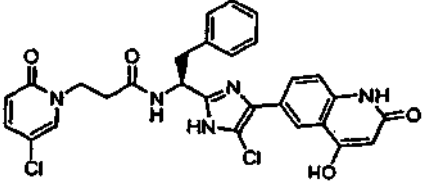
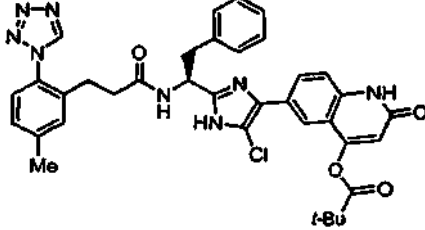
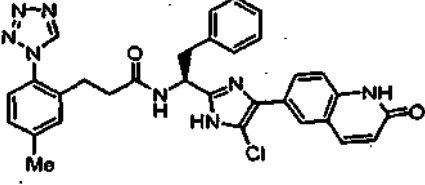
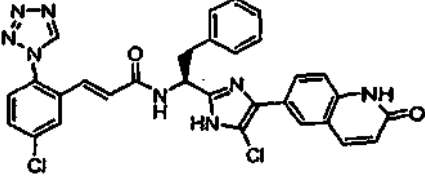
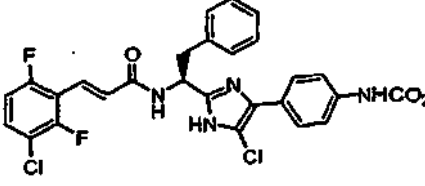
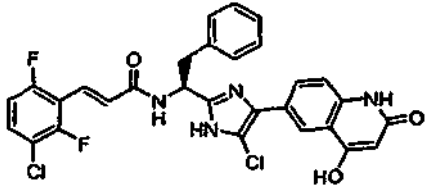
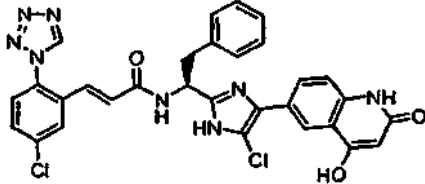
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
132		635,0
133		603,6
134		607,0
135		589,4
136		607,3
137		621,1

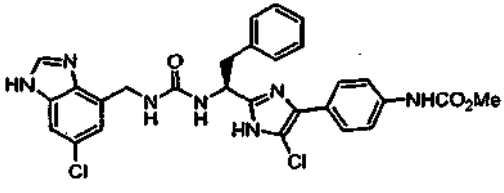
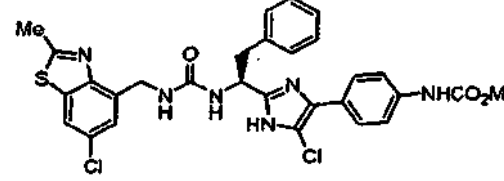
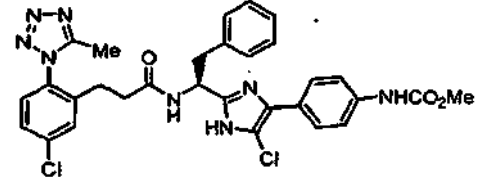
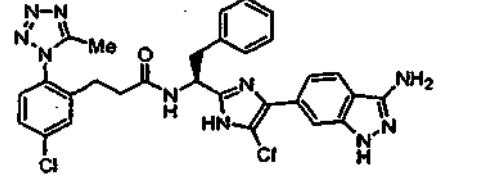
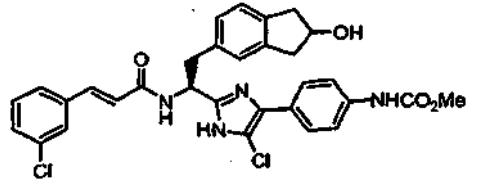
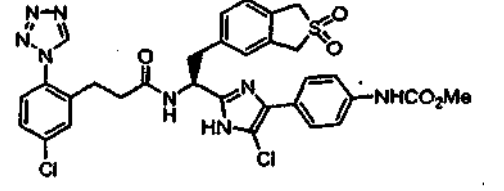
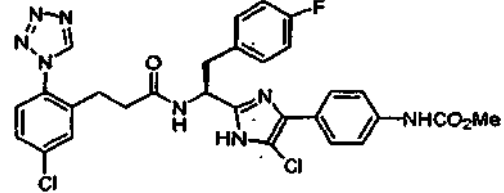
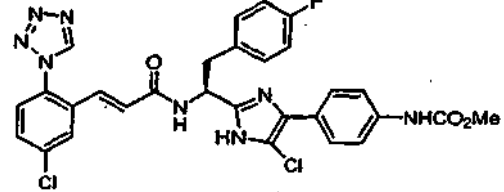
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
138		591,0
139		652,1
140		623,0
141		638,2
142		643,3
143		641,2
144		617,6

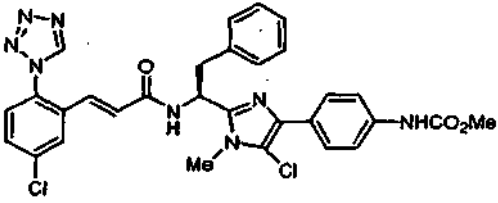
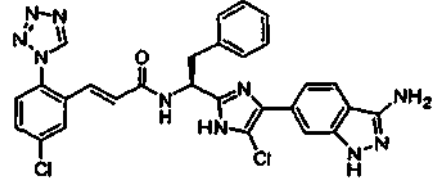
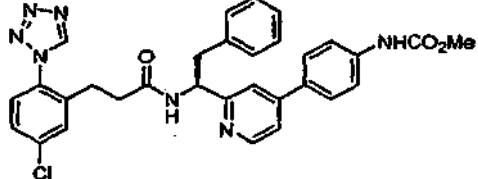
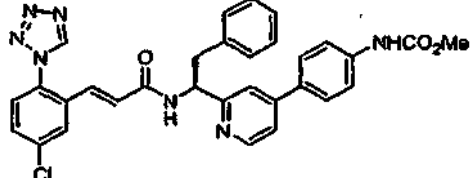
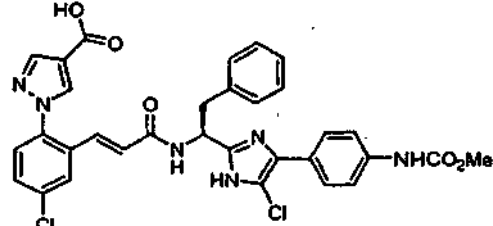
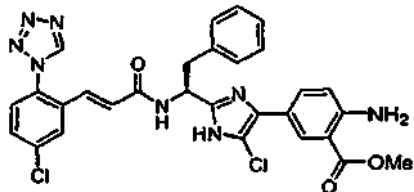
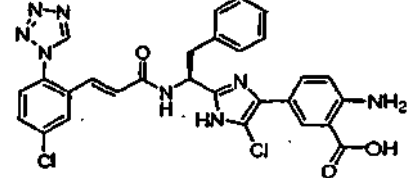
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
145		564,3
146		679,4
147		579,5
148		599,5
149		571,0
150		581,1
151		613,1

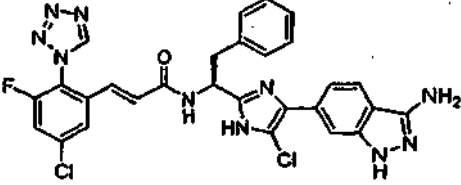
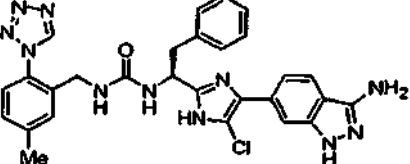
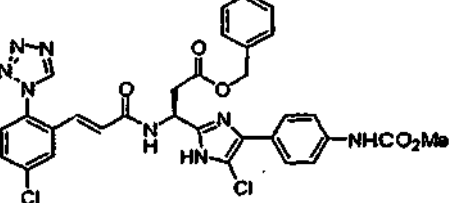
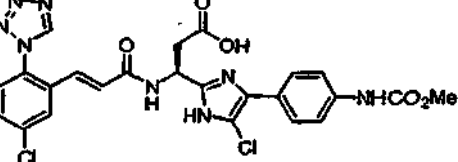
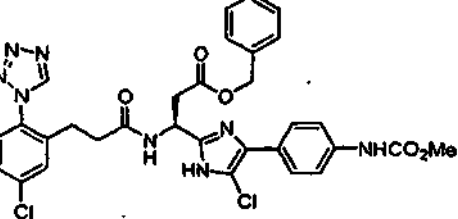
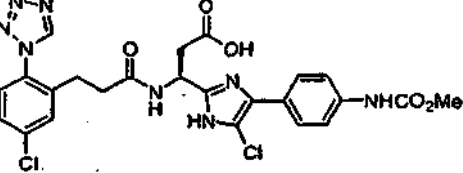
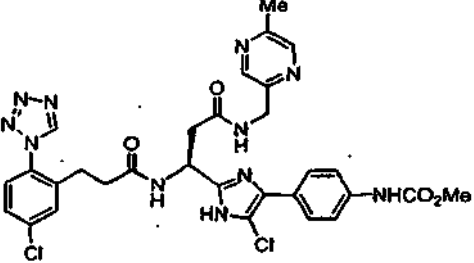
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
152		578,5
153		629,5
154		619,6
155		601,6
156		591,2
157		695,14
158		623,15
159		621,13

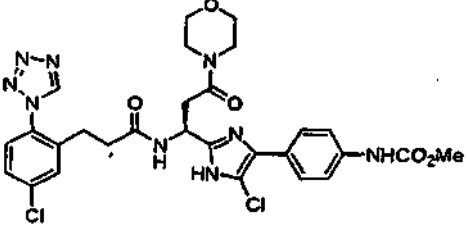
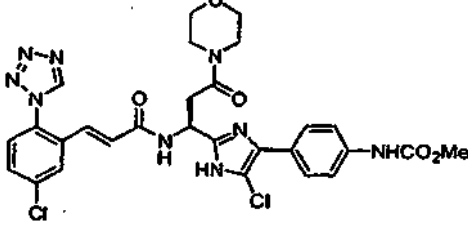
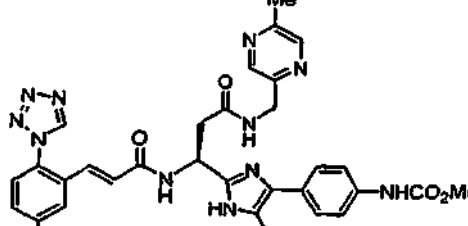
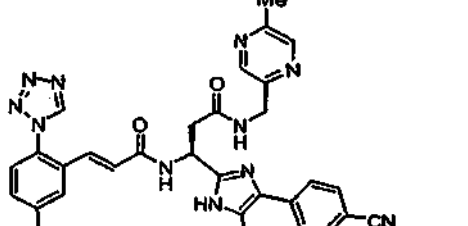
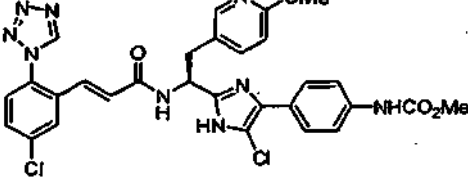
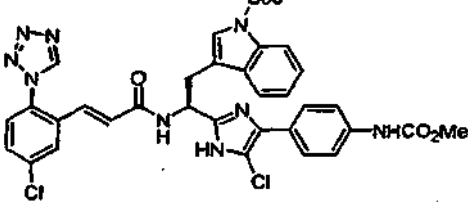
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
160		617,16
161		585,2
162		582,3
163		580,3
164		645,2
165		603,2
166		589,2

(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
167		603,2
168		568,3
169		661,3
170		571,0
171		663,3
172		573,3
173		678,6

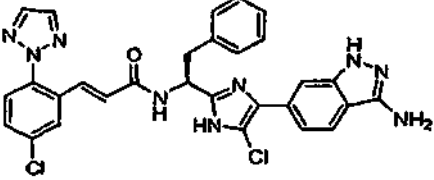
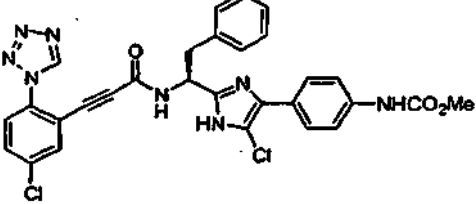
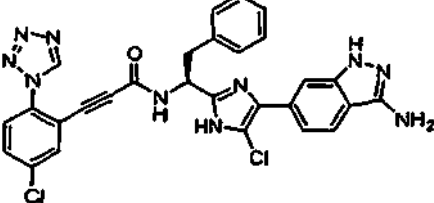
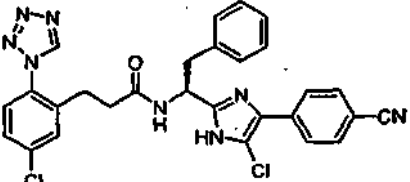
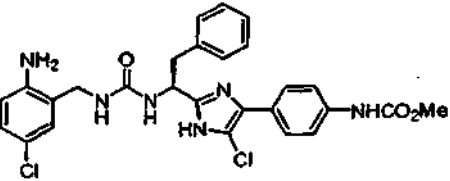
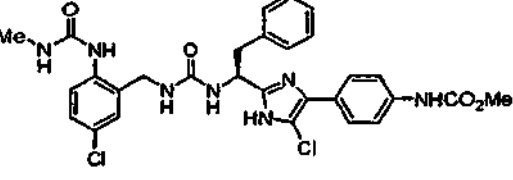
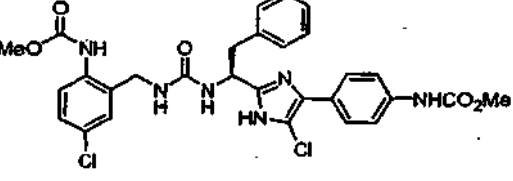
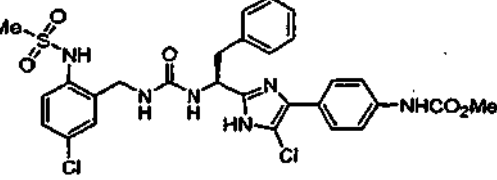
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
174		642,3
175		640,4
176		676,3
177		628,0
178		634,3
179		742,4

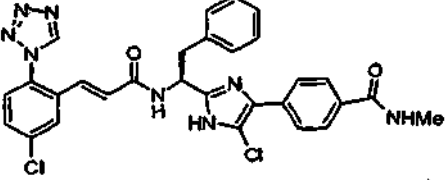
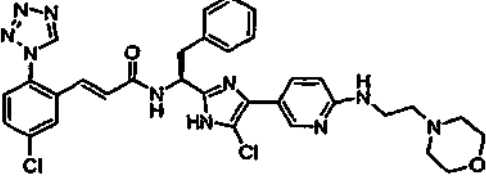
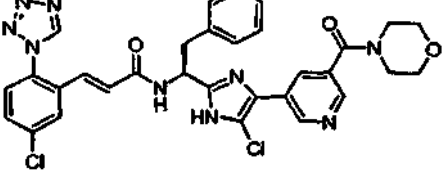
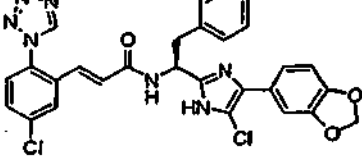
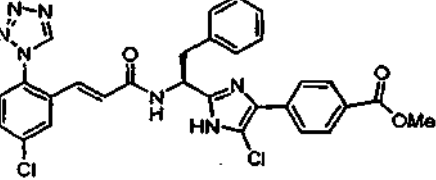
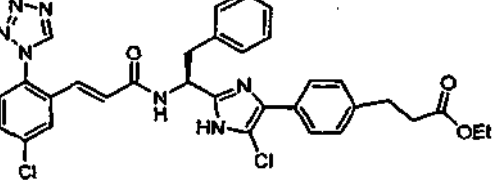
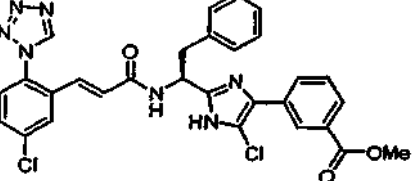
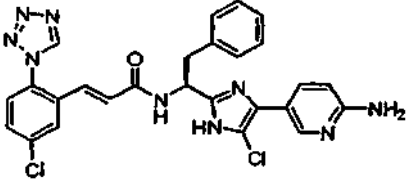
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
180		634,0
181		558,2
182		575,2
183		656,3
184		593,2
185		579,2
186		602,2
187		584,2

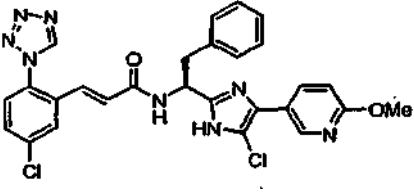
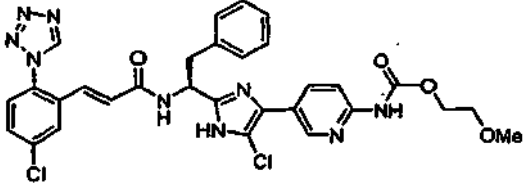
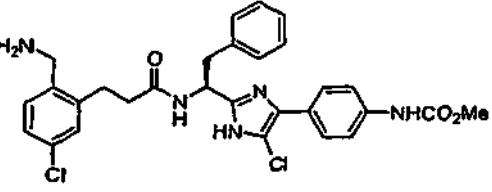
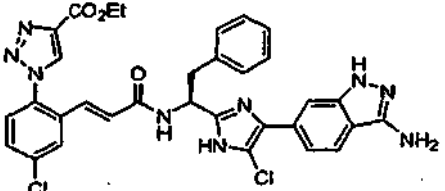
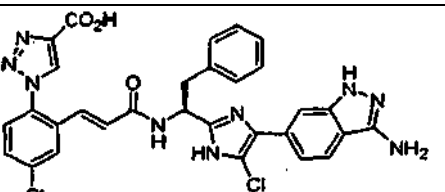
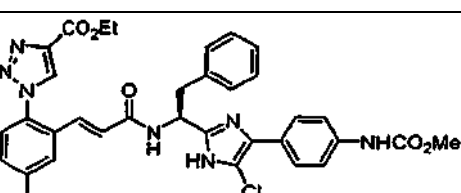
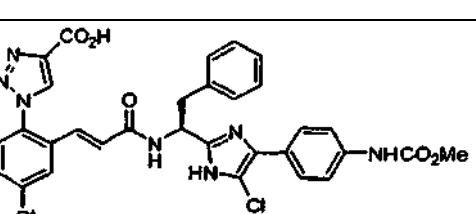
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
188		584,2
189		601,4
190		583,2
191		557,2
192		553,2
193		610,2
194		611,2
195		631,1

(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
196		26,71
197		659,2
198		644,2
199		574,1
200		588,1
201		630,2
202		588,1
203		546,1

(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
204		561,1
205		648,2
206		566,2
207		656,2
208		628,1
209		674,2
210		646,2

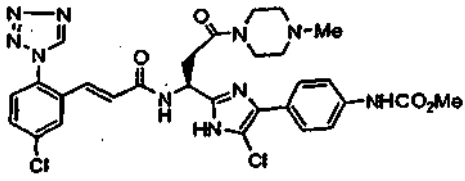
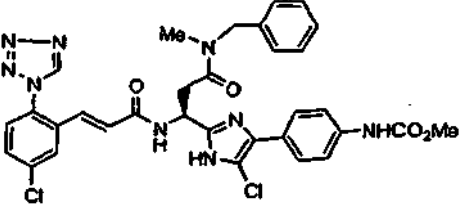
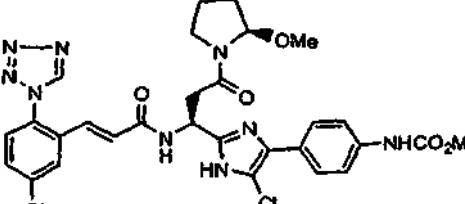
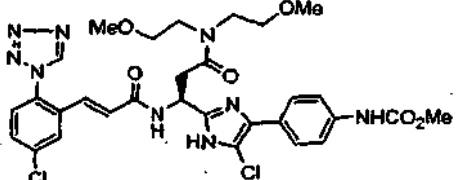
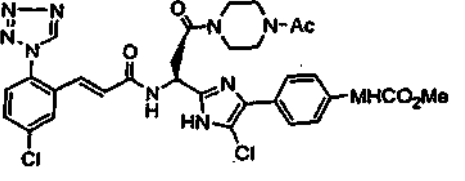
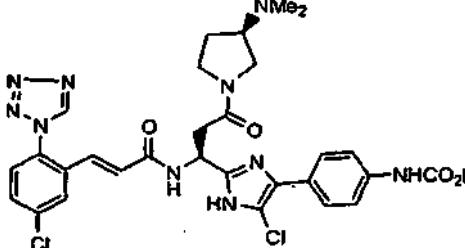
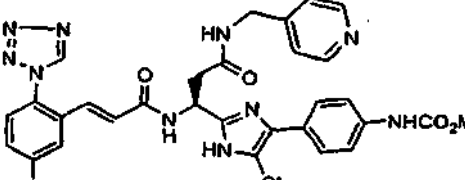
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
211		654,2
212		638,1
213		637,2
214		666,2
215		672,2
216		644,1
217		648,1

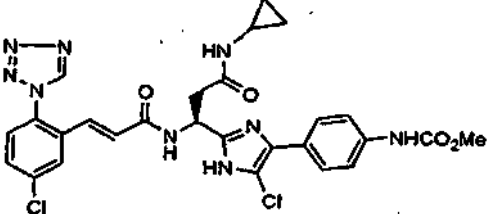
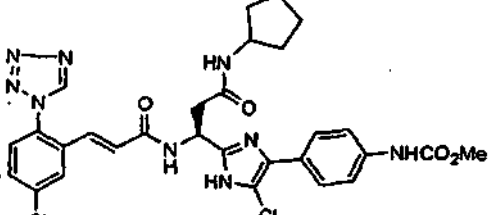
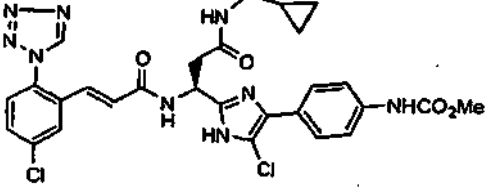
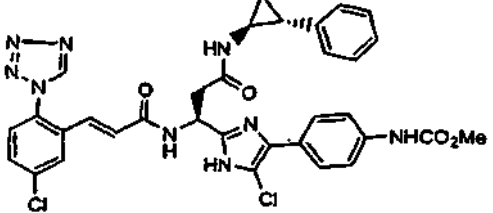
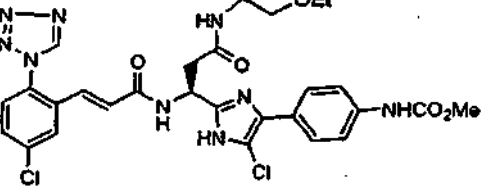
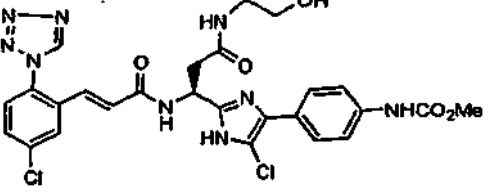
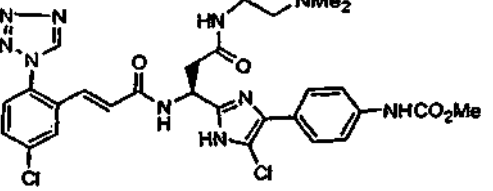
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
218		672,1
219		709,2
220		694,2
221		628,23
222		694,2
223		610,2
224		624,2

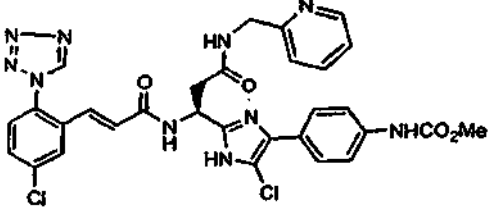
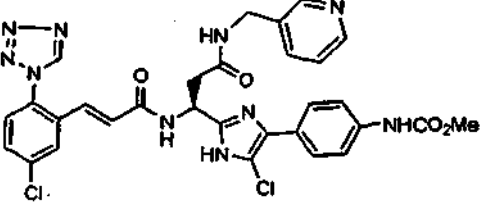
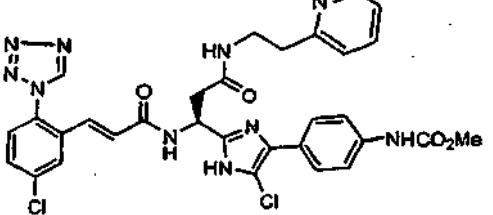
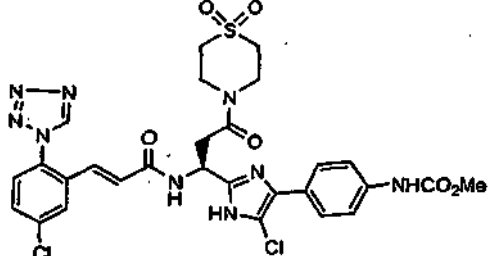
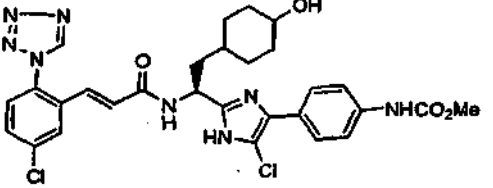
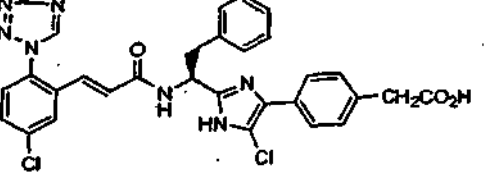
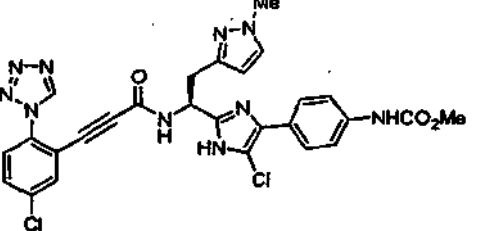
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
225		653,2
226		672,3
227		666,1
228		686,2
229		681,23
230		667,3
231		661,5

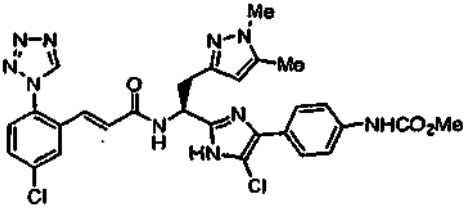
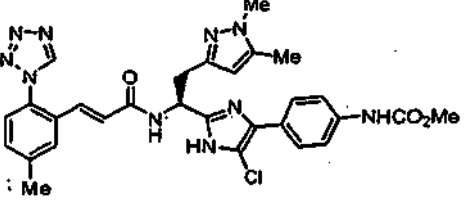
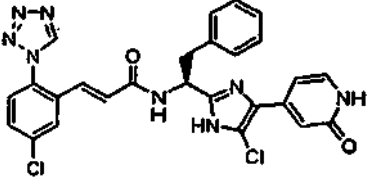
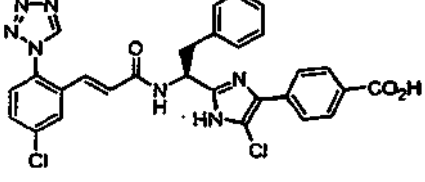
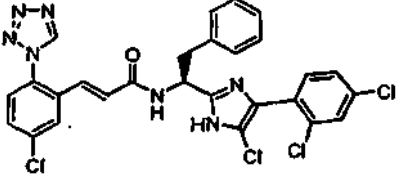
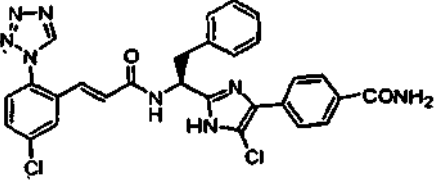
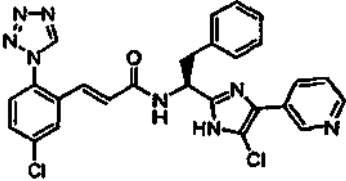
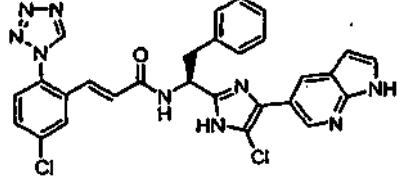
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
232		610,5
233		638,5
234		624,5
235		686,5
236		642,5
237		614,4
238		641,4

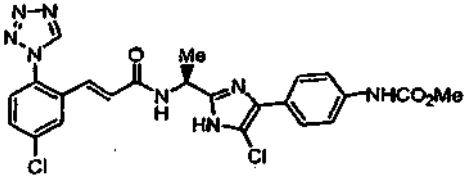
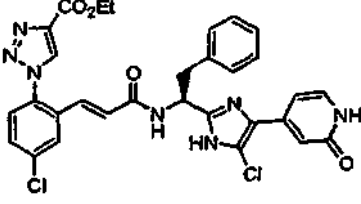
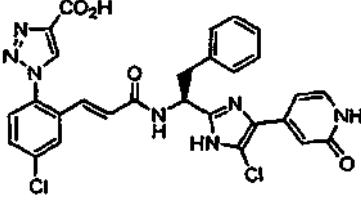
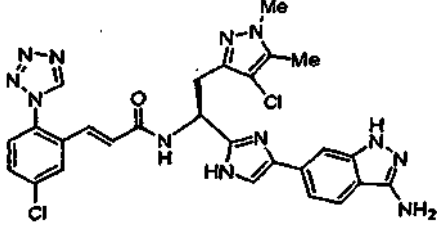
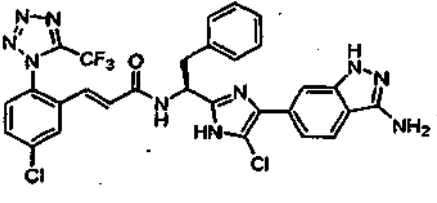
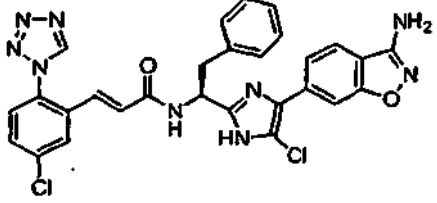
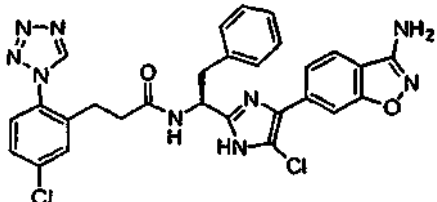
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
239		661,4
240		661,4
241		675,5
242		688,4
243		627,5
244		602
245		605,0

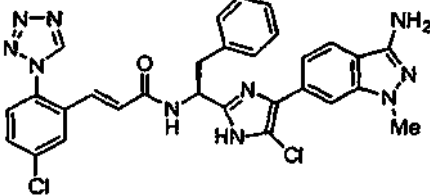
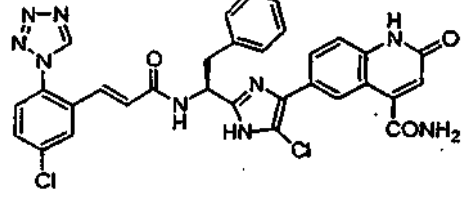
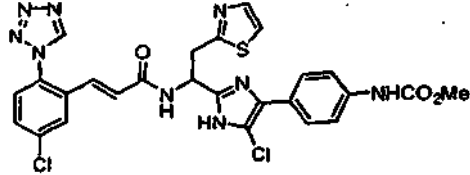
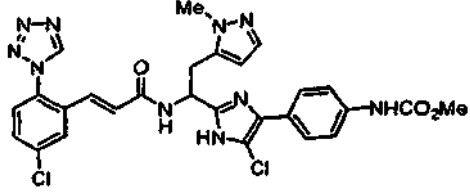
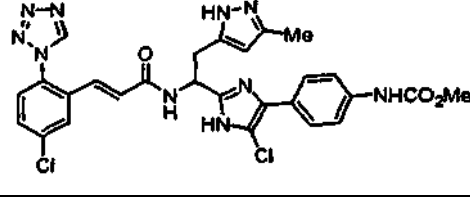
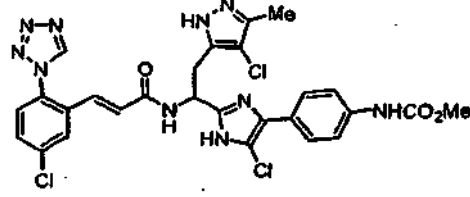
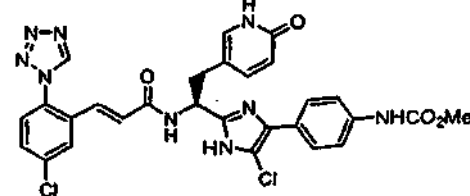
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
246		621,1
247		601,1
248		547,1
249		574
250		564
251		573
252		531
253		570

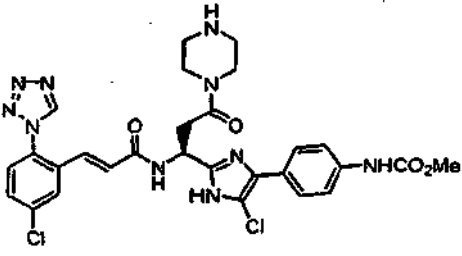
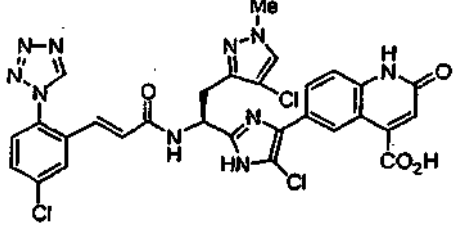
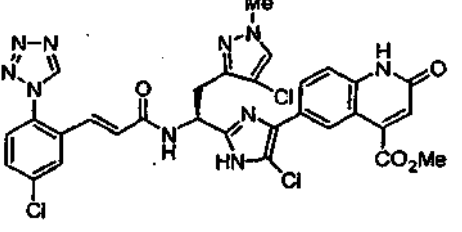
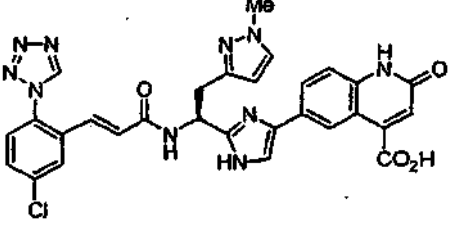
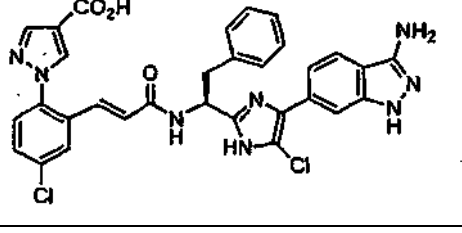
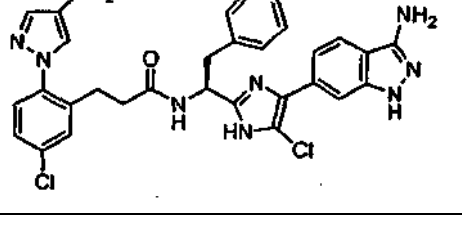
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
254		527
255		618
256		590
257		603,0
258		653,2
259		586,5
260		588,4

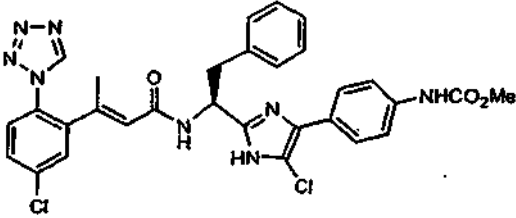
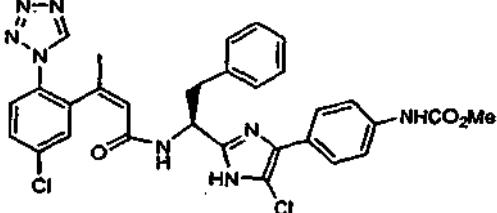
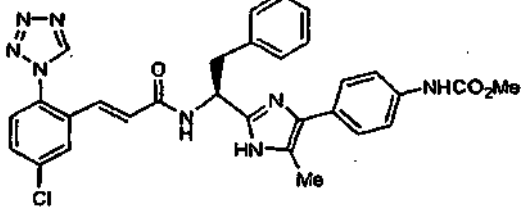
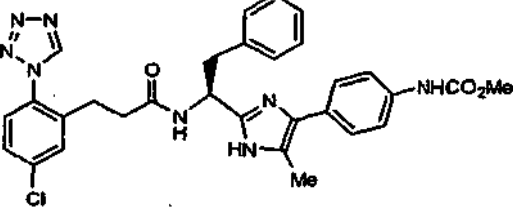
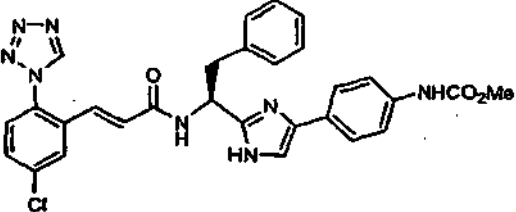
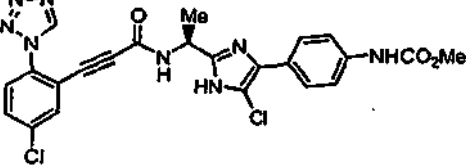
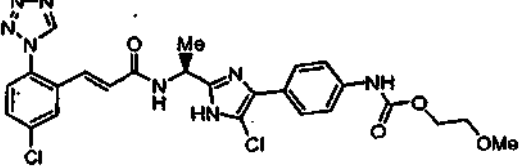
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
261		599,2
262		640,4
263		609,9
264		607,0
265		607,4
266		643,5
267		620,3

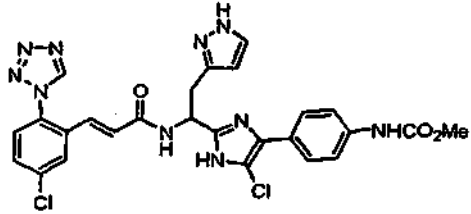
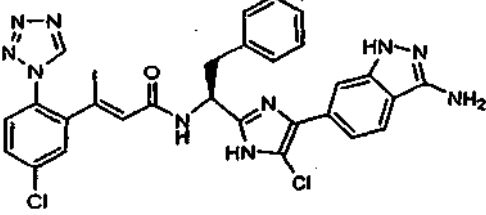
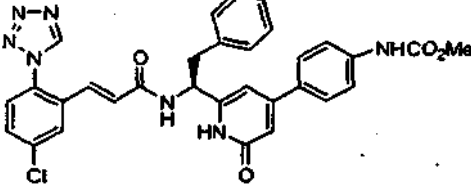
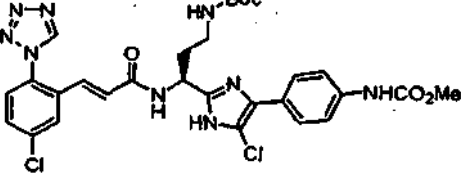
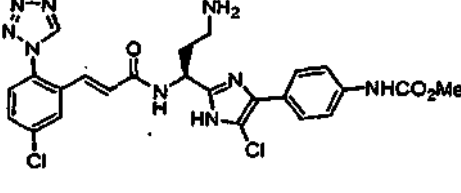
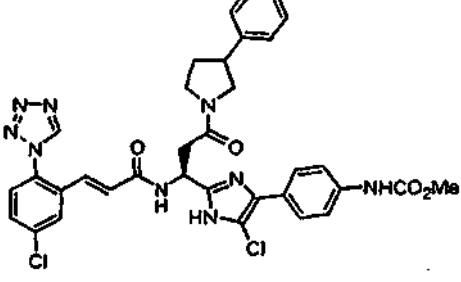
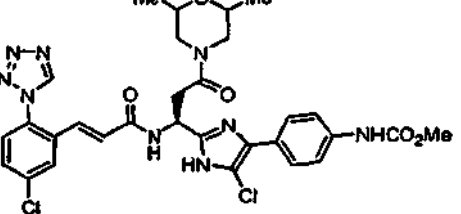
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
268		639,2
269		679,1
270		693,3
271		611,3
272		627,2
273		629,2

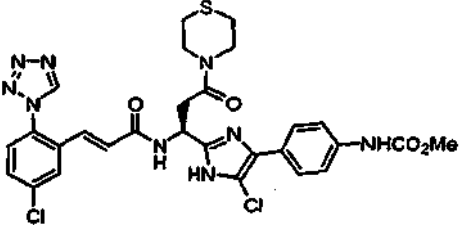
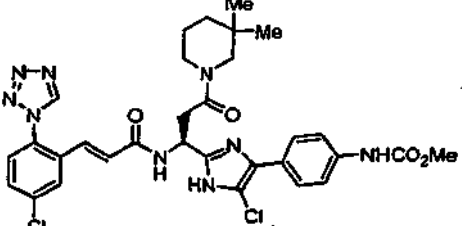
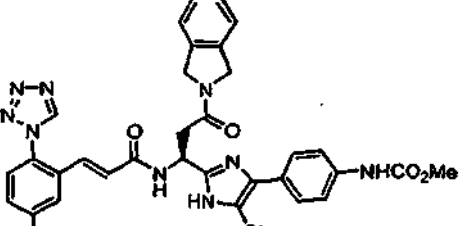
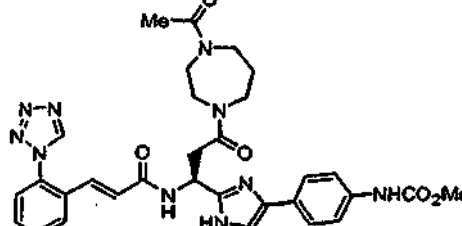
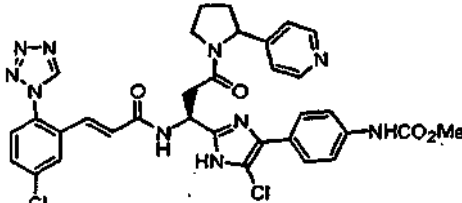
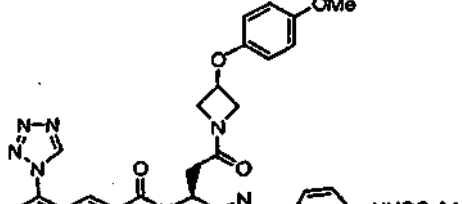
(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
274		617,2
275		617,2
276		583,0
277		585,1
278		569
279		525
280		571

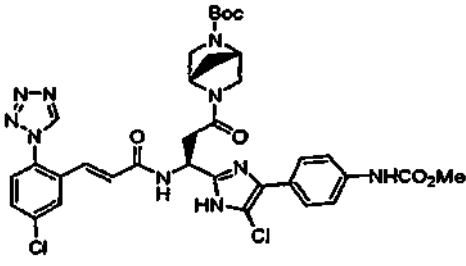
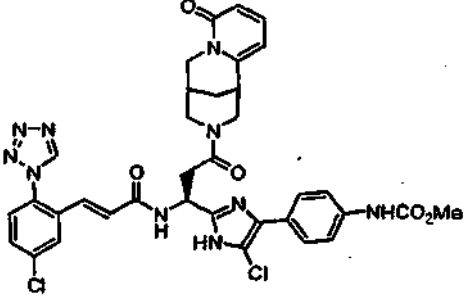
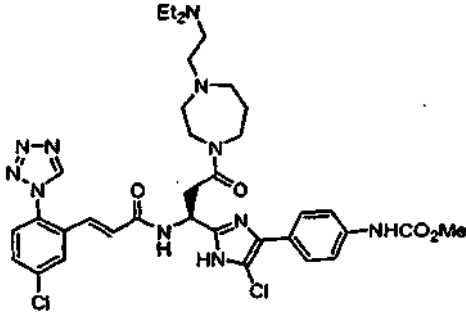
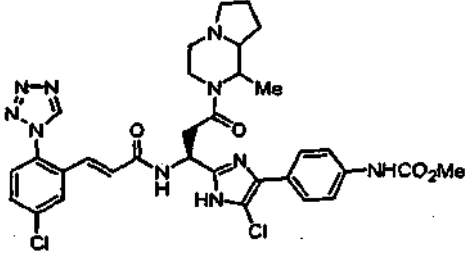
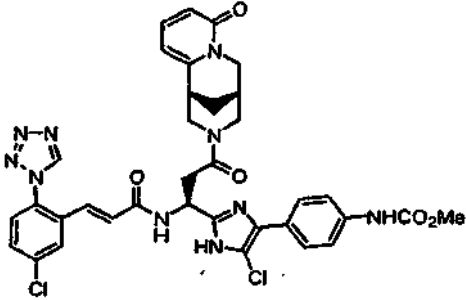
(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
281		593,1
282		599,2
283		596,3
284		656,3
285		556,2
286		700,16
287		668,11

(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
288		656,1
289		666,21
290		672,15
291		695,19
292		701,18
293		732,16

(continuación)

Ej. nº	Estructura	$(M+H)^+$
294		751,21
295		743,17
296		752,26
297		693,22
298		743,14

(continuación)

Ej. nº	Estructura	(M+H) ⁺
299		679,2

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son inhibidores del factor XIa y son útiles como anticoagulantes para el Tratamiento o prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (es decir, trastornos asociados con el factor XIa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad de la circulación causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que afectan a la formación de fibrina, la activación de las plaquetas y/o la agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usan en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos de las cavidades del corazón o en la circulación periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usan en el presente documento, incluye también trastornos específicos seleccionados de, entre otros, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, infarto de miocardio, primero o recurrente, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, 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 resultantes de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que estimula la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, entre otros: Prótesis valvulares, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis (stent), oxigenadores de la sangre, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos auxiliares ventriculares y corazones o cavidades cardíacas artificiales e injertos vasculares. Los procedimientos incluyen, entre otros: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis.

Cabe mencionar que trombosis incluye oclusión de vasos (p. ej., tras una derivación quirúrgica) y reclusión (p. ej., durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser resultado de afecciones que incluyen, entre otras, aterosclerosis, cirugía o complicaciones derivadas de la cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas y complicaciones derivadas de la gestación. Se cree que el efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se debe a la inhibición de las serín proteasas implicadas en la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto, más específicamente a la inhibición de los factores de coagulación: factor XIa, factor VIIa, factor IXa, factor Xa, calicreína plasmática o trombina.

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (en plural, trombos); la coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede producir isquémica o infarto de los tejidos a los que irriga el vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o por material extraño que ha llegado a dicho punto desplazándose con la corriente sanguínea. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde su lugar de origen para taponar otro vaso. El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere a ictus embólico o ictus aterotrombótico debido a trombosis oclusiva en la carótida común, la carótida interna o las arterias intracerebrales.

Los compuestos de la presente invención también son inhibidores de la calicreína plasmática y son útiles como agentes antiinflamatorios para el Tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con una activación del sistema de activación por contacto (es decir, trastornos asociados con la calicreína plasmática). En general, el trastorno del sistema de activación por contacto es una enfermedad causada por la activación de la sangre sobre superficies artificiales, incluidas prótesis valvulares u otros implantes, catéteres permanentes, endoprótesis (stent), derivaciones cardiopulmonares, hemodiálisis, microorganismos (p. ej., bacterias, virus) u otros procedimientos en los que la sangre queda expuesta en una superficie artificial que estimula la activación por contacto, coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican formación de fibrina, activación de plaquetas y/o agregación plaquetaria). La activación por contacto también se puede producir sobre superficies celulares, receptores celulares o matrices extracelulares. Las enfermedades del sistema de activación por contacto también incluyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, angioedema hereditario u otras deficiencias heredadas o adquiridas de los componentes de la activación por contacto o sus inhibidores (calicreína plasmática, factor XIIa, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidor de la C1-esterasa). También puede incluir inflamaciones agudas y crónicas de las articulaciones, los vasos u otros órganos de mamíferos.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, calicreína plasmática o trombina, se puede determinar usando una serín proteasa relevante purificada, respectivamente, y un sustrato sintético adecuado. El índice de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por acción de la serín proteasa relevante se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato tuvo como resultado la liberación de pNA (paranitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el incremento de la absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (aminometilcumarina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el incremento de la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una disminución del índice de absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia del inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. El experto en la técnica conoce dichos procedimientos. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición K_i .

El Factor XIa se determinó en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contiene NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron usando Factor XIa humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,00025 M. En general, los compuestos preferidos de la presente invención, tal como los compuestos concretos divulgados en los ejemplos anteriores, se han identificado como activos y exhiben K_i iguales o inferiores a 15 mM en el ensayo del Factor XIa, lo que demuestra la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores especialmente eficaces del Factor XIa de la coagulación. Compuestos más preferidos tienen K_i iguales o inferiores a 5 mM, preferentemente iguales o inferiores a 1 mM, más preferentemente iguales o inferiores a 0,5 mM.

Las determinaciones del Factor VIIa se realizaron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contiene PEG 8000 al 0,5% a un pH de 7,4. Las determinaciones se realizaron usando el Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de ensayo final de 2-5 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 18-35 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromogenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001M. En general, los compuestos analizados en el ensayo del Factor VIIa se consideran activos si exhiben una K_i igual o inferior a 15 mM.

Las determinaciones del Factor IXa se realizaron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, base TRIS 0,5 M y PEG 8000 al 0,5% a un pH de 7,4. Las determinaciones se realizaron usando el Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefalfluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph⁺Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M. En general, los compuestos analizados en el ensayo del Factor IXa se consideran activos si exhiben una K_i igual o inferior a 15 mM.

Las determinaciones del factor Xa se realizaron en tampón de fosfato sódico 0,1M a un pH de 7,4 que contiene cloruro sódico 0,2M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando el Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (γ -OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,0003 M. En general, los compuestos analizados en el ensayo del Factor Xa se consideran activos si exhiben una K_i igual o inferior a 15 mM.

Las determinaciones de la calicreína plasmática se realizaron en tampón de fosfato sódico 0,1M a un pH de 7,4 que contiene cloruro sódico 0,2M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando calicreína 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. El valor de K_m usado para calcular la K_i fue 0,00005 a 0,00007 M. En general, los compuestos analizados en el ensayo de la calicreína plasmática se consideran activos si exhiben una K_i igual o inferior a 15 mM.

Las determinaciones de trombina se realizaron en tampón de fosfato sódico 0,1M a un pH de 7,4 que contiene cloruro sódico 0,2M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando alfa trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002 M. En general, los compuestos analizados en el ensayo de trombina se consideran activos si exhiben una K_i igual o inferior a 15 mM.

En general, los compuestos preferidos de la presente invención han exhibido valores de K_i iguales o inferiores a 15 mM en al menos uno de los ensayos anteriores, de modo que se confirma la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores eficaces de la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto, y útiles como anticoagulantes para la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos en mamíferos y/o como agentes antiinflamatorios para la prevención o tratamiento de trastornos inflamatorios en mamíferos.

La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis del sustrato por cada proteasa se determinó a 25 °C usando el método de Lineweaver y Burk. Los valores de K_i se determinaron dejando que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones se dejaron progresar durante periodos de 20-180 minutos (en función de la proteasa) y se midieron las velocidades (índice de absorbancia o cambio en la fluorescencia frente al tiempo) Para calcular los valores de K_i se usaron las siguientes relaciones:

$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

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

$K_i = CI_{50}/(1 + S/K_m)$ para un inhibidor competitivo

en las que:

- 5 v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
- v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;
- I es la concentración del inhibidor;
- A es la actividad mínima remanente (normalmente bloqueada en cero);
- B es la actividad máxima remanente (normalmente bloqueada en 1,0);
- 10 n es el coeficiente de Hill, una medida del número y cooperatividad de los posibles sitios de unión al inhibidor;
- CI_{50} es la concentración del inhibidor que produce un 50% de inhibición en las 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.
- 15 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo*, que incluyen modelos de trombosis de las arterias carótidas inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis por derivación arterio-venosa en conejos *in vivo*.

Modelo de trombosis de las arterias carótidas inducida eléctricamente (TACE) *in vivo*

- 20 El modelo de TACE en conejos, descrito por Wong y col. (J Pharmacol Exp Ther 2000, 295, 212-218), se puede usar en este estudio. Conejos macho New Zealand White se anestesian con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementan según sea necesario. Con el fin de monitorizar el flujo sanguíneo, se coloca una sonda de flujo electromagnética sobre un segmento de una arteria carótida aislada. Los agentes de ensayo o el vehículo se administrarán (por vías intravenosa, intraperitoneal, subcutánea u oral) antes de iniciar la trombosis. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3
- 25 minutos a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo de sangre en la carótida se mide de forma continua durante un periodo de 90 minutos para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. El flujo de sangre total en la carótida en 90 minutos se calcula mediante la regla del trapecioide. El flujo de sangre medio en la carótida en 90 minutos de determina convirtiendo el flujo de sangre total en la carótida en 90 minutos en el porcentaje del flujo de sangre total control en la carótida, que se obtendría si el flujo de sangre control se hubiera mantenido de forma continua durante 90 minutos. La DE_{50} (dosis que aumento el flujo de sangre medio en la carótida durante 90 minutos al 50% del control) de los compuestos se estima mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Hill sigmoide $E_{m\acute{a}x}$ (DeltaGraph;SPSSInc., Chicago,IL).
- 30

Modelo de trombosis por derivación arterio-venosa (AV) en conejos *in vivo*

- 35 El modelo de derivación AV en conejos, descrito por Wong y col. (Wong, P. C. y col. J Pharmacol Exp Ther 2000, 292, 351-357), se puede usar en este estudio. Conejos macho New Zealand White se anestesian con quetamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + +10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementan según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de derivación AV lleno de solución salina entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consta de una pieza externa de tubos de Tygon® (longitud= 8 cm; diámetro interno= 7,9 mm) y una pieza interna de tubos
- 40 (longitud= 2,5 cm; diámetro interno= 4,8 mm). La derivación AV también contiene un hilo de seda 2.0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral hacia la vena femoral a través de la derivación AV. La exposición del flujo de sangre a un hilo de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después se desconecta la derivación y se pesa el hilo de seda cubierto por el trombo. Los agentes de ensayo o el vehículo se administrarán (por vías intravenosa, intraperitoneal, subcutánea u oral) antes de la abertura de
- 45 la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce una inhibición del 50% de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de Hill sigmoide $E_{m\acute{a}x}$ (DeltaGraph;SPSSInc., Chicago,IL).

- 50 El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans usando ratones deficientes en el inhibidor de la CI-esterasa. En este modelo, se administra a los ratones un

compuesto de la presente invención, se inyecta el azul de Evans a través de la vena de la cola y se determina la extravasación del colorante azul mediante espectrofotometría a partir de los extractos de tejido.

5 La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, según se observa durante procedimientos cardiovasculares durante el bombeo, se puede analizar en sistemas de perfusión in vitro, o mediante procedimientos quirúrgicos durante el bombeo en animales más grandes, incluidos perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, reducción de la pérdida de plaquetas, reducción de los complejos plaquetas/glóbulos blancos, reducción de los niveles en plasma de elastasa en neutrófilos, reducción de la activación de los factores del complemento y reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de la activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidores de la CI-esterasa).

10 La utilidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir la morbilidad y/o la mortalidad de la sepsis se puede evaluar inyectando en un huésped mamífero bacterias o virus o extractos de los mismos y compuestos de la presente invención. Lecturas típicas de la eficacia incluyen cambios en la DL₅₀ y conservación de la presión arterial.

15 Los compuestos de la presente invención pueden también ser útiles como inhibidores de serín proteasas adicionales, principalmente trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Dada su acción inhibitoria, estos compuestos están indicados para usar en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, incluidas la coagulación sanguínea, la fibrinólisis, la regulación de la presión arterial y la inflamación, y la cicatrización de heridas catalizada por la clase de enzimas mencionada anteriormente. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que se producen a causa de una elevación de la actividad de la trombina de las serín proteasas mencionadas anteriormente, tal como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma para fines diagnósticos y otros de tipo comercial.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos incluyen otros agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de las plaquetas, agentes antiinflamatorios, inhibidores de la trombina o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

25 Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar (es decir, prevenir, inhibir o mejorar) la enfermedad tromboembólica y/o inflamatoria o para tratar la progresión de la enfermedad en un huésped.

30 Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se quiere decir que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de forma concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes puntos de tiempo. Por tanto, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cercanos en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

35 Los compuestos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes anti-plaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensores y agentes antiisquémicos.

40 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 (bien heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo LOVENOX™), pentasacárido sintético, inhibidores de la trombina de acción directa, incluidas hirudina y argatroban, así como otros inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (p.ej., Arixtra™, apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y los divulgados en los documentos WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores del TAFI activado y de PAI-1 conocidos en la técnica.

45 La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas mediante, por ejemplo, la inhibición de la agregación, adhesión o secreción del contenido de los gránulos de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, entre otros, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como acetaminógeno, aspirina, codeína, diclofenaco, , fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfinpirazona, sulindac, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o AAS) y piroxicam. Otros agentes adecuados inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (p. ej., tirofibán, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas de los receptores de tromboxano-A2 (p. ej., ifetrobán), inhibidores de la tromboxano-A-sintetasa, inhibidores de la fosfodiesterasa-III (PDE-III) (p. ej., dipiridamol, cilostazol), e inhibidores de la PDE-V (tal como sildenafil), antagonistas de los receptores 1 activados por proteasa (PAR1) (p. ej., SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosina difosfato), preferentemente antagonistas de los receptores purinérgicos P_2Y_1 y P_2Y_{12} , siendo el P_2Y_{12} todavía más preferido. Antagonistas del receptor P_2Y_{12} preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y AZD-6140, y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ticlopidina y clopidogrel son también compuestos preferidos, ya que se sabe que son más suaves que la aspirina en lo que respecta al tracto gastrointestinal durante su uso. Clopidogrel es un agente todavía más preferido.

La expresión inhibidores de la trombina (o agentes anti-trombina), tal como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serín proteasa trombina. Inhibiendo la trombina se alterna varios procesos mediados por la trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por la trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción del contenido de los gránulos de las plaquetas, incluida la serotonina) y/o la formación de fibrina. Un experto en la técnica conoce numerosos inhibidores de la trombina y se contempla el uso de estos inhibidores en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, entre otros, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837, y los divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen N-acetilo y derivados peptídicos del ácido borónico, tales como derivados en C-terminal de ácido a-aminoborónico de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, tal como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en el presente documento hirúlogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), tal como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen el activador del plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y sus formas modificadas, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores del PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores del TAFI activado, inhibidores de la alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, incluidas las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, tal como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, tal como se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente europea nº 028,489, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. El término uroquinasa, tal como se usa en el presente documento, quiere indicar uroquinasa tanto bicatenaria como monocatenaria, denominándose esta última en el presente documento prouroquinasa.

Ejemplos de agentes antiarrítmicos adecuados para usar en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de clase I (como propafenona); agentes de clase II (como carvedilol y propranolol); agentes de clase III (como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (como diltiazem y verapamilo); apertores de los canales de K^+ tales como inhibidores de I_{ACh} e inhibidores de I_{Kur} (p. ej., compuestos tales como los divulgados en el documento WO01/40231).

Ejemplos de agentes antihipertensores adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes alfa adrenérgicos; bloqueantes beta adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio (p. ej., diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo); diuréticos (p. ej., clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (p. ej., captoprilo, lisinopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 de angiotensina (p. ej., irbesartán, losartán, valsartán); antagonistas del receptor de ETA (p. ej., sitaxsentán, atrsentán y compuestos divulgados en las patentes de EE.UU. nº 5.612.359 y 6.043.265); antagonista doble de ETA/AT-1 (p. ej., compuestos divulgados en el documento WO 00/01389); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopepsidasa (inhibidores dobles ACE/NEP, p. ej., omapatrilat gemopatrilat, nitratos) and β -bloqueantes (por ejemplo, propranolol, nadolol o carvedilol).

Ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio adecuados (de tipo L o de tipo T) para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo.

Ejemplos de glicósidos cardíacos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen digitalina y ouabaína.

Ejemplos de diuréticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafen, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida y espironolactona.

Ejemplos de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen espironolactona y eplirina.

Ejemplos de agentes anti-diabéticos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención

5 incluyen: biguanidas (p. ej., metformina), inhibidores de la glucosidasa (p. ej., acarbosa), insulinas (incluidos secretagogos de insulina o sensibilizantes de insulina), meglitinidas (p. ej., replaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (p. ej., glucovance), tiozolidendionas (p. ej., troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas dobles de PPAR alfa/gamma, inhibidores de SGLT2, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tales como los divulgados en el documento WO00/59506, inhibidores del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), de la glucagón fosforilasa y de la dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Ejemplos de agentes antidepresivos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nefazodona y sertralina.

10 Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: prednisona; dexametasona; enbrel; inhibidores de la proteína tirosina quinasa (PTK); inhibidores de la ciclooxigenasa (incluidos AINE, e inhibidores de la COX-1 y/o la COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

15 Ejemplos de agentes antiosteoporosis adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen alendronato y raloxifeno.

Ejemplos de terapias de sustitución hormonal adecuadas para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen estrógenos (p.ej., estrógenos conjugados) y estradiol.

20 Ejemplos de agentes antiobesidad adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen orlistat, inhibidores de aP2 (tales como los divulgados en el documento WO00/59506) y antagonistas del receptor CB1 cannabinoide (p.ej., rimonabant, AVE-1625, SR-147778 y CP-945598).

Ejemplos de agentes anti ansiedad adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

Ejemplos de agentes antiproliferativos adecuados para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitolonas, cisplatino y carboplatino.

25 Ejemplos de agentes hipocolesterolemiantes/hipolipemiantes y terapias del perfil lipídico para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p.ej, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestrantes (p.ej., colestiramina y colestipol), ácido nicotónico, derivados de ácido fenofibrato (p. ej., gemfibrozilo, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), probucol, inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (p.ej., CP-529414).

30 Ejemplos de agentes antiulcerosos y contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico para usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

35 La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), preferentemente, proporciona una ventaja de eficacia sobre los compuestos y agentes solos, preferentemente al tiempo que permiten el uso de dosis menores de cada uno. Una dosificación menor minimiza los posibles efectos secundarios, de modo que se proporciona un mayor margen de seguridad. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administre a una dosis subterapéutica. Es todavía más preferido que todos los agentes terapéuticos se administren a dosis subterapéuticas. Con subterapéutica se quiere decir una cantidad de agentes terapéuticos que por sí solo no proporciona el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad que se esté tratando. Con combinación sinérgica se quiere decir que el efecto observado con la combinación es mayor que la suma de los agentes individuales administrados solos.

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo como patrón o control de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición de trombina, de los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o de la calicreína plasmática. Dichos compuestos se pueden facilitar en un kit comercial, por ejemplo para uso en investigación farmacéutica con trombina, factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su capacidad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al encargado de realizar el experimento que el ensayo se estaba realizando adecuadamente y proporcionaría una base para comparación, especialmente su el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Al desarrollar nuevos ensayos o protocolos, los

45 50 compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para comprobar su eficacia.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos con trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida podría determinarse mediante la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para el Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de ensayo y, opcionalmente, uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa producción de pNA en las

55 soluciones que contienen la muestra de ensayo pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, se

concluiría que había factor XIa presente.

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, aquéllos que tienen valores de K_i inferiores o iguales a 0,001 mM contra la proteasa diana y mayores o iguales a 0,1 mM contra las demás proteasas, también se pueden usar en ensayos diagnósticos que implican la cuantificación de trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de Factor XIa en muestras de suero se pudieron determinar mediante titulación cuidadosa de la actividad proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor potente y selectivo del Factor XIa de la presente invención.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, con artículo de fabricación se quiere decir, entre otras cosas, kit y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 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 ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede además comprender: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase. Localizado dentro del primero y el segundo envase significa que el correspondiente envase alberga el artículo dentro de sus límites.

El primer envase es un receptáculo usado para albergar una composición farmacéutica. Este envase puede ser para fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. El primer envase está destinado a cubrir un frasco, bote, vial, matraz, jeringa, tubo (p. ej., para una preparación en crema) o cualquier otro envase usado para fabricar, albergar, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo envase es uno usado para albergar el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Ejemplos del segundo envase incluyen, entre otros, cajas (p. ej., de cartón o de plástico), cajetillas, cartones, bolsas (p. ej., bolsas de papel o de plástico), sobres y saquitos. El prospecto puede estar físicamente unido a la parte externa del primer envase con celo, cola, grapas u otro medio de fijación, o puede encontrarse dentro del segundo envase sin ningún medio físico de fijación al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza en la parte externa del segundo envase. Cuando se localiza en la parte externa del segundo envase, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante celo, cola, grapas u otro medio de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o tocando la parte externa del segundo envase sin estar físicamente fijado al mismo.

El prospecto es una etiqueta, pegatina o marca etc. que cita información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra dentro del primer envase. Normalmente, la información citada viene determinada por la agencia reguladora que dirige el área en la que el artículo de fabricación se va a comercializar (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto menciona específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material sobre el cual una persona pueda leer la información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (p. ej., papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel adhesivo o plástico etc.) sobre el cual se ha formado (p. ej., se ha impreso o aplicado) la información deseada.

Forma de dosificación y formulación

Los compuestos de la presente invención se puede administrar en formas de dosificación oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Asimismo, se puede administrar por vía intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas de dosificación bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar de forma individual, pero, en general, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

La pauta de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, en función de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente concreto y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, el estado de salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión 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 prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la progresión del trastorno tromboembólico.

A modo de guía general, la forma de dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1.000 mg/kg de peso corporal o entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día de peso corporal al día, y, más preferentemente, entre aproximadamente 0,1y 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención se puede administrar a una única dosis

diaria o la forma de dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención se puede administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua y no intermitente durante toda la pauta de dosificación.

Normalmente, los compuestos se administran en forma de una mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (en conjunto, denominados en el presente documento vehículos farmacéuticos), seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma de administración prevista, es decir comprimidos, cápsulas, elixires, jarabes orales y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo oral, inerte, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma de tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas, normalmente el principio activo estará presente en una cantidad de 0,1-95% en peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para formar pastillas comprimidas. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida, para proporcionar la liberación continua de medicación durante un periodo de horas. Las pastillas comprimidas pueden estar recubiertas con azúcar o recubiertas con película para enmascarar el gusto y proteger el comprimido de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por el paciente.

En general, son vehículos adecuados para soluciones parenterales agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen, preferentemente, una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, en caso necesario, sustancias tampón. Agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien de forma individual o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparaben y clorobutanol.

Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, texto de referencia habitual en este campo.

Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 0,1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de la presente invención pueden estar, en general, en una cantidad de aproximadamente 5 a 100 miligramos por unidad de dosis, y el segundo anticoagulante en una cantidad de

aproximadamente 1 a 50 miligramos por unidad de dosis.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de guía general, normalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 miligramos del agente antiplaquetario, por kilogramo de peso corporal del paciente.

10 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, normalmente una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo 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 aproximadamente un 50-80% de lo que se usa cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

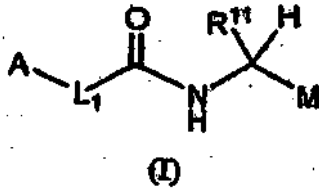
15 Cuando con el compuesto de la presente invención se administran dos o más de los anteriores segundos agentes terapéuticos, generalmente, la cantidad de cada componente en dosis diaria habitual y forma de dosificación habitual se pueden reducir con respecto a la dosis habitual del agente cuando se administra solo, a la luz del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran combinados.

20 Particularmente, cuando se proporcionan en monodosis, existe el potencial de que se produzcan interacciones químicas entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una monodosis, se formulan de un modo tal que, aunque los principios activos se combinen en una monodosis, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede tener recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los principios activos, es posible, no solo minimizar el contacto entre los principios activos sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de modo que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que se libere en el intestino. Uno de los principios activos también se puede recubrir con un material que realice una liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal, y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida estar recubierto adicionalmente con recubrimiento entérico, de modo que la liberación de este componente sólo se produzca en el intestino. Otro enfoque más implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente esté recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero, tal como una hidroxipropilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en la técnica, con el fin de separar más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para interaccionar con el otro componente.

30 Éstos, además de otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de productos de combinación de la presente invención, se administren en forma de dosificación única o se administren en formas separadas pero al mismo tiempo y del mismo modo, serán evidentes para los expertos en la técnica, una vez han obtenido la presente divulgación.

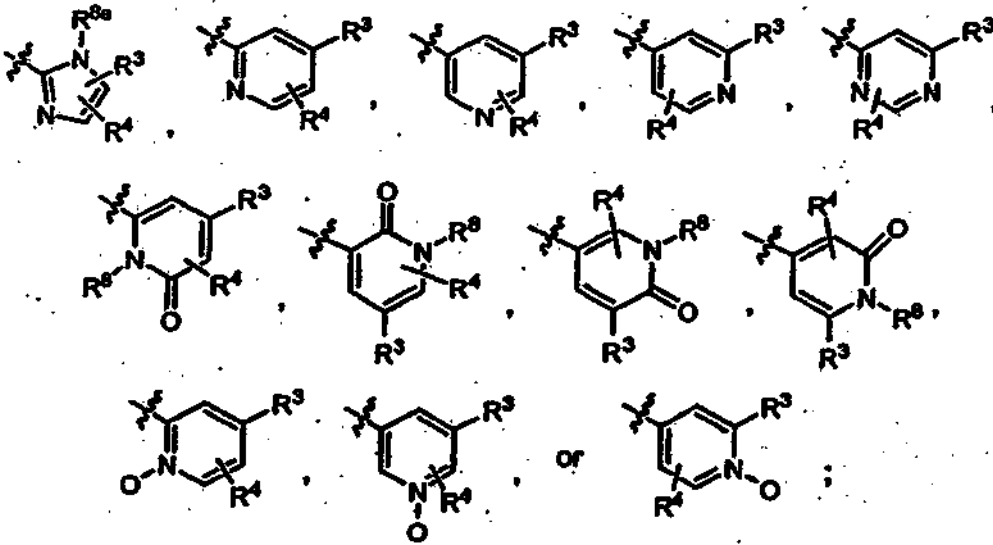
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 5 A es un carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende:
átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R²; con la condición de que cuando A es un heterociclo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, A no está unido a L₁ a través de cualquiera de los átomos de nitrógeno del anillo A;
- 10 L₁ es -CH(R⁵)CH₂-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂-, -C(R⁵)=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CR⁵R⁶NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NR¹⁰- o -NHCH-;
- con la condición de que cuando L₁ es -CH₂O-, entonces A es distinto de un fenilo no sustituido;
- M es



- 15 R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, CN, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(=NR⁸)NR⁸R⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹ o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{1a};
- R^{1a} es F, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c o -(CF₂)_rCF₃;
- 20 R² es, independientemente en cada aparición, -O, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rOC(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-carbociclo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 0-2 R^{2b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};
- 25 de forma alternativa, cuando los grupos R¹ y R² son sustituyentes en átomos adyacentes se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y está sustituido con 0-2 R⁹; R^{2a} es F, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c o -(CF₂)_rCF₃;
- R^{2b} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Br, Cl, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rCN, -

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^c$, alquilo C_{1-4} o $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$;

5 R^3 es, independientemente en cada aparición, $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} ;

10 R^{3a} es, independientemente en cada aparición, $=\text{O}$, $=\text{NR}^8$, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{R}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{NHR}^{3b}$, $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{3c}$, $-\text{SO}_2\text{NHCO}_2\text{R}^{3c}$, $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{3c}$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3c}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{3c}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{3c}$, $-\text{CONHOR}^{3b}$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con R^{3e} , alqueno C_{2-6} sustituido con R^{3e} , alquino C_{2-6} sustituido con R^{3e} , alquino C_{1-6} sustituido con R^{3e} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-1 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{6-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ;

15 de forma alternativa, cuando dos grupos R^{3a} están sustituidos en átomos adyacentes, se pueden tomar junto con los átomos a los que éstos están unidos para formar un carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^{3d} , o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d} ;

20 R^{3b} es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ;

25 R^{3c} es, independientemente en cada aparición, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{3d} , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{3d} o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d} ;

30 R^{3d} es, independientemente en cada aparición, H, $=\text{O}$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $=\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-2 R^e , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d ;

35 R^{3e} es, independientemente en cada aparición, H, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, F, $=\text{O}$, CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d o $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d ;

40 R^4 es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{NR}^8(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ o alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} ;

45 R^{4a} es, independientemente en cada aparición, H, F, $=\text{O}$, alquilo C_{1-6} , OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, NR^7R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$;

R^5 es, independientemente en cada aparición, H, F, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $=\text{O}$ $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CONR}^8\text{R}^9$ o alquilo C_{1-4} ;

R^6 es, independientemente en cada aparición, H, F o alquilo C_{1-4} ;

45 R^7 es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-(\text{CH}_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CHO}$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^8\text{R}^c$, $-\text{OCONHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquilo C_{1-4}) $\text{OC}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-4}) o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquilo C_{1-4}) $\text{OC}(\text{O})$ -(arilo C_{6-10}); donde dichos alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^f ; donde dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$;

50 R^8 es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C_{1-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo o $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$; donde dichos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;

de forma alternativa, R^7 y R^8 , cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f ;

R^{8a} es H;

R⁹ es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; donde dichos alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

de forma alternativa, R⁸ y R⁹, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, H o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{10a};

R^{10a} es, independientemente en cada aparición, H, =O, alquilo C₁₋₄, OR^a, SR^a, F, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c o -S(O)_pR^c,

R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -C(O)R^a, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -C(O)OR^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-3 R^{11c}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b};

R^{11a} es, independientemente en cada aparición H, =O, OR^a, SR^a, F, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸CHO, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, y sustituido con 0-3 R^d;

R^{11b} es, independientemente en cada aparición, H, =O, =NR⁸, OR^a, -CH₂OR^a, F, Cl, Br, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, -C(CH₃)₂OR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, y sustituido con 0-3 R^d;

de forma alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-2 R^g;

R^{11c} es, independientemente en cada aparición H, =O, OR^a, SR^a, F, CF₃, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸CHO, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, y está sustituido con 0-3 R^d;

R^a es, independientemente en cada aparición, H, CF₃, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dichos grupos cicloalquilo, arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R^b es, independientemente en cada aparición, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada aparición, CF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, donde dicho arilo está sustituido con 0-3 R^f y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente en cada aparición, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e o alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente en cada aparición, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo o -(CF₂)_rCF₃;

R^f es, independientemente en cada aparición, H, =O, -(CH₂)_nOR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R⁸, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -NR⁹C(O)R^g, -C(O)NR⁹R⁸, -SO₂NR⁹R⁸, -NR⁹SO₂NR⁹R⁸, -NR⁹SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁹SO₂CF₃, -NR⁹SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-fenilo o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p;

R^g es, independientemente en cada aparición, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

n, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4;

p, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona de 0, 1, 2, 3, y 4;

con la condición de que:

- 5 cuando M es un anillo de imidazol, L₁ es -C(R⁵R⁶)NH- o -CH₂O-, y R³ es fenilo no sustituido, entonces R¹¹ es distinto de -CH₂-(3-indolilo);

M es un anillo de imidazol, L₁ es -CH=CH-, A es fenilo sustituido con halógeno, y R¹¹ es -CH₂-(piridilo), entonces R^{3a} es distinto de morfolilo que está opcionalmente sustituido.

- 10 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d},

- 15 R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, Me, Et, Pr, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOH, -(CH₂)_rC(O)OR², OR^a, SR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁷R⁸, -(CH₂)_rNH₂, -NR⁸(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c o -S(O)₂R^c; y

- 20 R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 25 R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OCH₃, CH₃, Et, NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂ o -SO₂NH₂;

R² es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, CF₃, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR⁸, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -NR⁸R⁸, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a} o un heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

30

de forma alternativa, cuando los grupos R¹ y R² son sustituyentes en átomos adyacentes se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-2 R⁹;

- 35 R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahidrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahidroquinolina;

40

R^{3a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe, -OC(O)(t-Bu), -CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂H, CO₂Me, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(i-Pr), -NHCO₂(i-Bu), -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂OH, NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ilo, -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ilo), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ilo, NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe, 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHSO₂Me, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe, -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino), -NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1H-imidazol-2-ilo), 1H-tetrazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo, N-morfolino o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p,

50

donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^{3d};

R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, OH, OMe, NH₂, Me, Et, CF₃, -CH₂OH, -C(O)₂H, CO₂Me, CO₂Et, -C(O)NH₂, -C(O)NHMe, -C(O)N(Me)₂ o -CH₂CO₂H; y

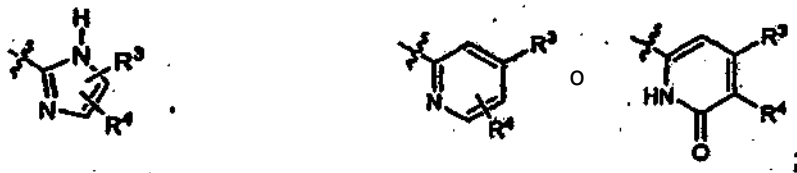
5 R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b}.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, pirrolidinilo, piridilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, bencimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, 3,4-metilendioxfenilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y pirazolilo;

15 L₁ es -CH₂CH₂-, -CH(NH₂)CH₂-, -CH(NHCOMe)CH₂-, -CH(NHCOEt)CH₂-, -CH(NHCO₂(*t*-Bu))CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH(CH₂CO₂H)NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-;

M es



R¹ es, independientemente en cada aparición, F, Cl, Br, CF₃, NH₂, -CH₂NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, SR^a, OR^a o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{1a};

20 R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, CF₃, Me, Et, OR^a, CN, NO₂, NR⁷R⁸, -CH₂OMe, -SR^a, -CH₂SMe, -C(O)OR^a, -CH₂NR⁷R⁸, -SO₂NH₂, -SO₂Me, -NHSO₂R^c, -CH₂NHSO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -NHC(O)R^c, -CH₂NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -CH₂NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -CH₂NHC(O)NHR^c o un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b} y se selecciona de: pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo;

25 de forma alternativa, cuando los grupos R¹ y R² son sustituyentes en átomos adyacentes se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p;

30 R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a};

35 R^{3a} es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CN, OH, OMe, -OC(O)(*t*-Bu), CH₂OMe, CF₃, COMe, CO₂H, CO₂Me, -CH₂(CO₂H), -(CH₂)₂CO₂H, -CH₂CO₂Me, -CH₂CO₂Et, -CH₂CH₂CO₂Et, -CH₂CN, NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -NHCOMe, -NHCO₂Me, -NHCO₂Et, -NHCH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂(*i*-Pr), -NHCO₂(*i*-Bu), -NHCO₂(*t*-Bu), -NHCO₂Bn, -NHCO₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CH₂CH₂OMe, -NHCO₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂CO₂H, -NHCO₂CH₂CH₂OH, -NHCO₂CH₂CH₂NH₂, -NHCO₂CH₂-tetrahidrofuran-2-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂CH(Me)OMe, -NHCO₂CH₂CH₂C(O)NH₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂-morfolino, -NHC(O)NHCH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-3-ilo, -NHCO₂CH₂-pirid-2-ilo, -NHCO₂CH₂-(piperidin-4-ilo), -NHC(O)NHCH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂-pirid-4-ilo, -NHCO₂CH₂CH₂-morfolino, -CH₂NHCO₂Me, -NHC(O)NHMe, -NHC(O)N(Me)₂, -NHC(O)NHCH₂CH₂OMe, 4-[(1-carbamoil-ciclopropanocarbonil)-amino]-, -NHSO₂Me, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHCH₂CH₂OH, -SO₂NHCH₂CH₂OMe, -CONH₂, -CONHMe, -CON(Me)₂, -C(O)NHCH₂CH₂OMe, -CH₂CONH₂, -CO(N-morfolino), -NHCH₂CH₂(N-morfolino), -NR⁷R⁸, -NH(1H-imidazol-2-ilo), 1H-tetrazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, pirimidin-5-ilo o N-morfolino o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R^{3d};

45 de forma alternativa, dos de los grupos R^{3a} situados en átomos adyacentes, se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p, donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d};

R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, Me, Et, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et;

R^{8a} es H;

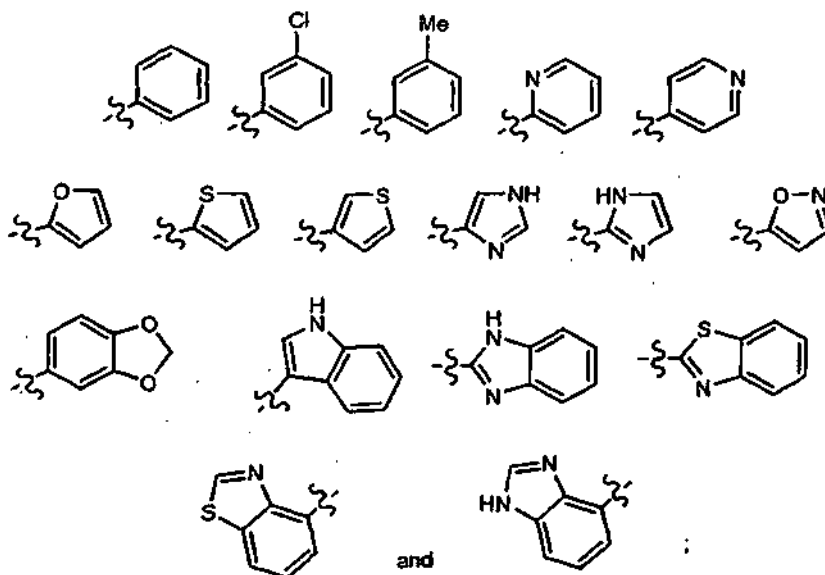
R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, alquilo C₁₋₂ sustituido con 0-2 R^{11c}, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indanilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-indenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado de tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2λ⁶-benzo[c]tiofenilo;

R^{11b} es, independientemente en cada aparición, H, =O, F, Cl, Br, CF₃, OH, OMe, OEt, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OMe, O(*i*-Pr), OCF₃, OCHF₂, CN, OPh, OBn, NO₂, NH₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁸C(O)R^c, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d; y

de forma alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes se pueden tomar junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S(O)_p y sustituido con 0-2 R⁹.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 4, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

A está sustituido con 0-2 R² y se selecciona de:



R² es, independientemente en cada aparición, =O, F, Cl, Br, Me, CF₃, OMe, OEt, OPh, OBn, SMe, SEt, S(*n*-Pr), SBn, -CH₂SMe, SO₂Me, NH₂, -CH₂NH₂, NO₂, CO₂H, CO₂Me, CONH₂, -CH₂NHCOPh, -NHCO₂Me, -CH₂NHCO₂Et, -CH₂NHCO₂(*i*-Pr), -CH₂NHCO₂(*t*-Bu), -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO(CH₂)₂CO₂H, -CONHPh, -NH-CONHMe, -CH₂NHCONHEt, -CH₂NHCONH(CH₂)₂CO₂Et, -CH₂NHCONHPh, -CH₂NHCONH(4-Cl-Ph), -CH₂NHCONHBn, -NHSO₂Me, -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHSO₂Et, -CH₂NHSO₂(*n*-Pr), -CH₂NHSO₂(*i*-Pr), -CH₂NHSO₂(*n*-pentilo), -CH₂NHSO₂Ph, -CH₂NHSO₂(4-NHCOMe-Ph), -CH₂NHSO₂(4-Cl-Bn), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂Ph, -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(2-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(3-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂CH₂CH₂(4-Cl-Ph), -CH₂NHSO₂(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilo), 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 3-carboxi-N-piperidinilo, pirazol-1-ilo, 4-carboxi-pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 4-carboxi-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-(etoxi-carbonil)-1,2,3-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo, 5-Me-tetrazol-1-ilo, 5-CF₃-tetrazol-1-ilo o -OCH₂(2-tetrahidrofuranilo);

R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a}, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y se selecciona de: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridinona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolin-1-ona, indazol, 1*H*-indazol-3-ona, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, 3*H*-quinazolin-4-ona, ftalazina, 2*H*-ftalazin-1-ona, 2*H*-3,4-dihidroftalazin-1-ona, 1*H*-quinolin-4-ona, 1*H*-quinolin-2-ona, 2*H*-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona, 1,3-dihidroindol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 1,3-dihidrobencimidazol-2-ona, 1,4-dihidro-3,1-benzoxazin-2-ona, 3,4-dihidro-1*H*-quinazolin-2-ona, 1,3-dihidro-quinazolin-2,4-diona, 1,4-dihidro-quinoxalin-2,3-diona, 4*H*-benzo[1,4]tiazin-3-ona, 2*H*-benzo[1,4]tiazin-3(4*H*)-ona, 4*H*-1,4-benzoxazin-3-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-1,3-benzodiazepin-2-ona, 8,9-dihidro-5*H*-7-oxa-5-aza-benzociclohepten-6-ona, bencimidazol-2-ona, 1,3-

dihidrobencimidazol-2-ona, 3*H*-benzoxazol-2-ona, 3*H*-quinazolin-4-ona y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina; y

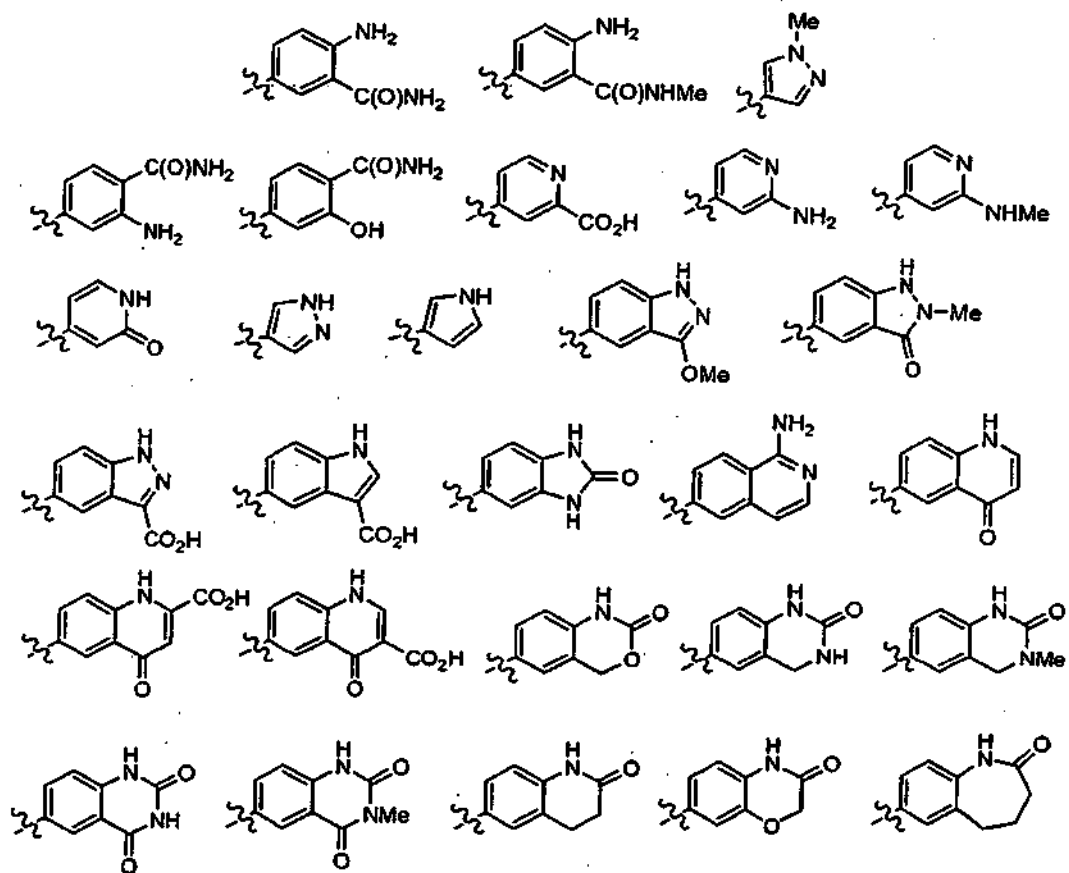
R4 es, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et.

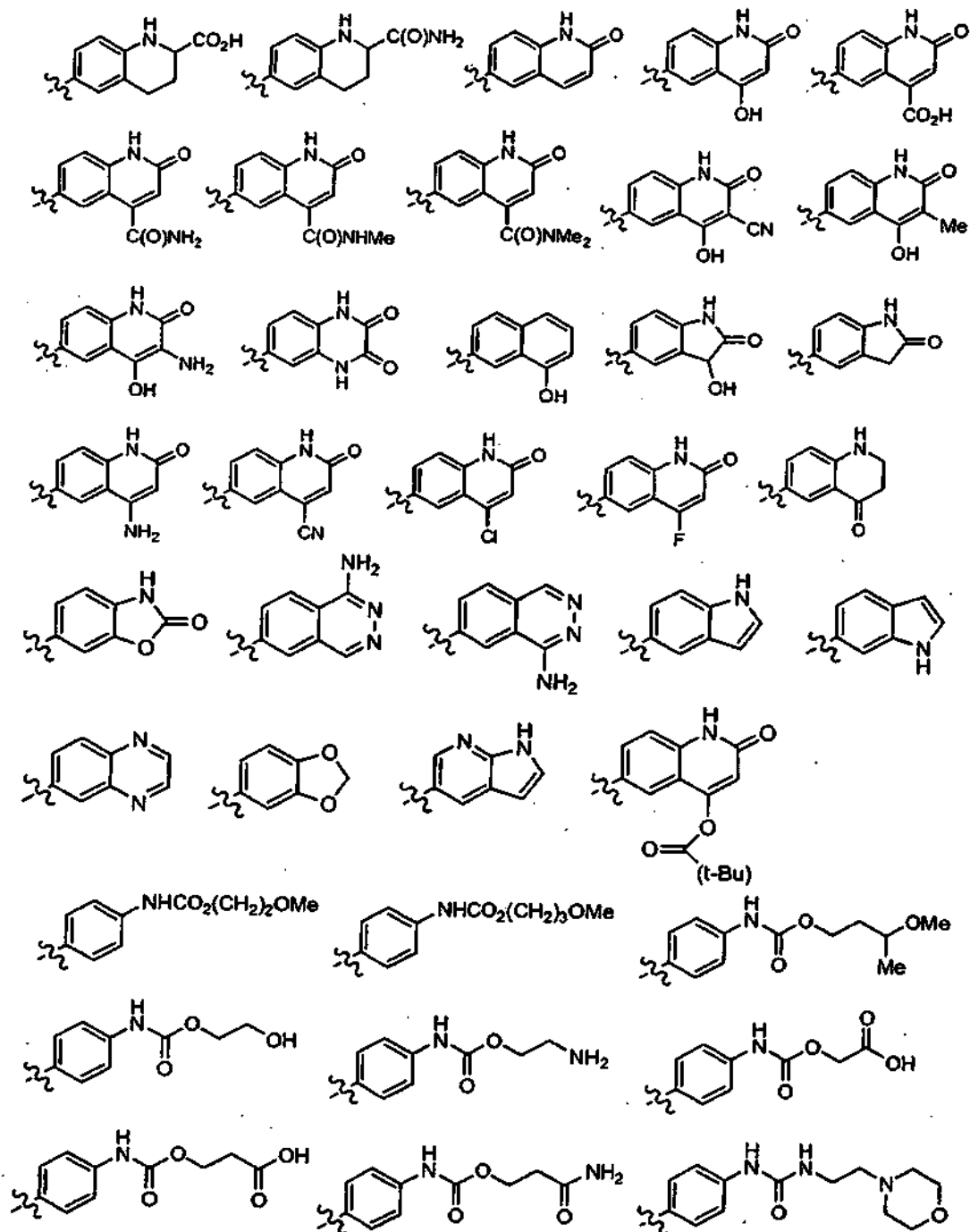
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

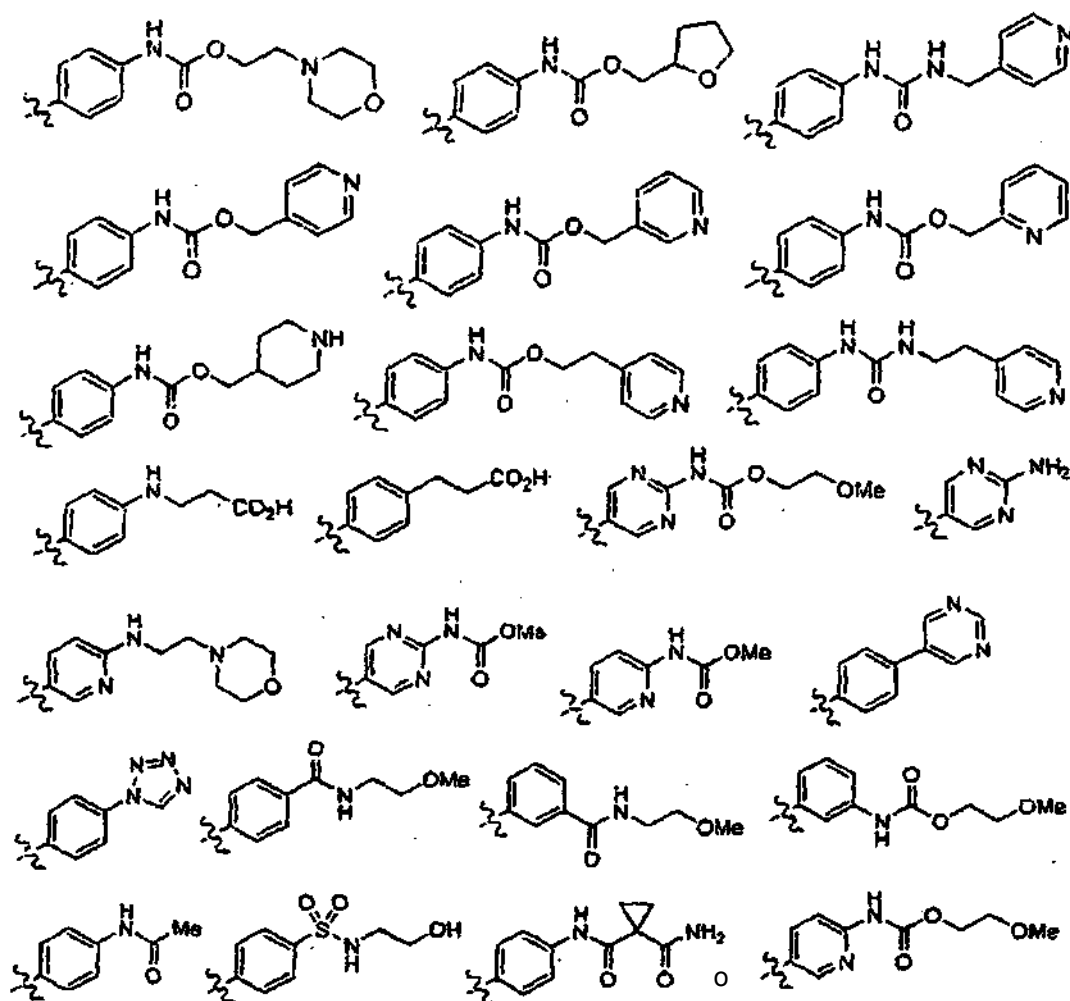
5 A es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 2-carboxi-5-clorofenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 2-(N-(metoxicarbonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(etoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*terc*-butoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilcarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(benzoxicarbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(ácido 3-propanoico)carbonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(3-metilureido)-5-clorofenilo, 2-(3-etilureidometil)-5-clorofenilo, 2-[3-(2-etoxicarbonil-etil)-ureidometil]-5-clorofenilo, 2-(3-fenilureido)metil-5-clorofenilo, 2-(3-(4-clorofenil)ureido)metil-5-clorofenilo, 2-(3-bencilureido)metil-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-amino)-5-clorofenilo, 2-(N-(metilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(etilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*n*-propilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(isopropilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(*n*-pentilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-((N-(4-metilcarbonilaminofenil)sulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorobencilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(fenilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(2-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(4-clorofenetilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-il)-aminometil)-5-clorofenilo, 2-(N-(3,4-dimetil-isoxazol-4-ilsulfonil)-aminometil)-5-clorofenilo, 3-carbamoilfenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-5-clorofenilo, 2-benciloxi-5-clorofenilo, 2-metiltio-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-metiltio-5-clorofenilo, 2-(2-oxo-1-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 3-trifluorometil-2-fluorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2-metilsulfonil-5-clorofenilo, 2-metil-sulfonamida-5-clorofenilo, 2-fenilcarbamoil-5-clorofenilo, 2-(3-carboxi-N-piperidinil)-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-aminofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, 2-fenoxifenilo, 2-fenoxi-5-clorofenilo, 2-(N-pirrolidinil)-5-clorofenilo, 2-(pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(4-carboxi-pirazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-5-il)-5-clorofenilo, 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo, 2-(5-metiltetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(2-tetrahidrofuranil-metoxi)-5-clorofenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, ciclopentilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 2-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 5-cloro-3-tienilo, 2,5-dicloro-3-tienilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-cloro-5-isoxazolilo, 4-piridilo, 3-fluoro-2-piridilo, 2(1*H*)-oxo-5-cloropiridin-1-ilo, 1-indolilo, 3-indolilo, 2-bencimidazolilo, 6-clorobencimidazol-4-ilo, 2-metil-6-clorobenzotiazol-4-ilo o 2,6-diclorobenzotiazolilo;

L1 es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-;

R³ es, independientemente en cada aparición, fenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-N, N-dimetilaminofenilo, 4-fenoxifenilo, 4-benciloxifenilo, 4-(*t*-butoximetil)-fenilo, 4-metilsulfonil-fenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 3-carboximetilfenilo, 4-carboximetilfenilo, 4-metoxicarbonilmetilfenilo, 3-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarbonilmetilfenilo, 4-etoxicarboniletifenilo, 3-carbamoilfenilo, 4-carbamoilfenilo, 3-aminocarbonilmetilfenilo, 4-aminocarbonilmetilfenilo, 4-metilaminocarbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonilmetilfenilo, 4-amidinofenilo, 3-metilcarbonilaminofenilo, 4-metilcarbonilaminofenilo, 4-metoxicarbonilaminofenilo, 4-aminosulfonilfenilo, 3-metilsulfonilaminofenilo, 4-metilsulfonilamino, 2,4-difluorofenilo, 3-fluoro-4-cianofenilo, 4-amino-3-carboxifenilo, 4-amino-3-metoxicarbonilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-fluoro-4-carbamoilfenilo, 3-carboxi-4-cianofenilo, 3-fenil-4-carbamoilfenilo, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenilo, tiazol-2-ilo, tien-2-ilo, 4-metoxicarboniltiazol-2-ilo, 4-carbamoil-tiazol-2-ilo, 1-bencilpirazol-4-ilo, 5-fenil-oxazol-2-ilo, 5-carbamoil-tien-2-ilo, 5-carboxitien-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, bencimidazol-2-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 1-metil-bencimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-6-ilo, 3-amino-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-amino-indazol-5-ilo, 3-hidroxi-indazol-5-ilo, 3-amino-indazol-6-ilo, 3-amino-1-metil-indazol-6-ilo, 3-amino-4-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-5-fluoro-indazol-6-ilo, 3-amino-7-fluoro-indazol-6-ilo, 4-imino-3,4-dihidro-2*H*-ftalazin-1-on-7-ilo, 3-(5-tetrazolil)-fenilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2*H*-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo,



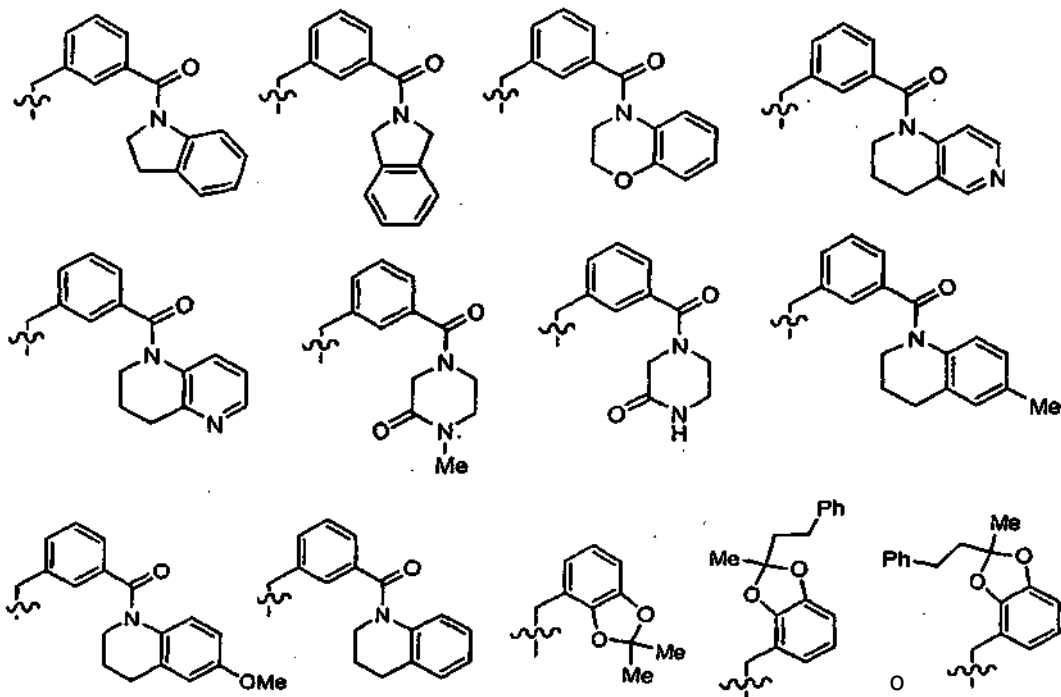




R⁴ es, independientemente en cada aparición, H, Me, F, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me o CO₂Et; y

R¹¹ es metilo, ciclohexilmetilo, carboximetilo, bencilaminocarboniletilo, N-fenilaminocarboniletilo, N-bencil-N-
 5 metilaminocarboniletilo, N-[(piridin-2-il)metil]aminocarboniletilo, N-[(5-metilpirazin-2-il)metil]aminoetilo, N-(tiazol-2-
 ilmetil)aminocarboniletilo, N-(ciclopropilmetil)aminocarbonilmetilo, benzoilo, fenetilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo,
 4-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-clorobencilo, 4-clorobencilo, 2-bromobencilo, 3-bromobencilo, 4-bromobencilo, 3-
 10 carboxibencilo, 3-carbamoilbencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N-etilcarbamoil)-bencilo, 3-(N,N-
 dimetilcarbamoil)-bencilo, 3-tetrazolilbencilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 3-trifluorometilbencilo, 4-
 trifluorometilbencilo, 2-aminobencilo, 3-aminobencilo, 2-nitrobencilo, 3-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 3-metoxibencilo,
 4-metoxibencilo, 3-difluorometoxibencilo, 2-trifluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 2-fenoxibencilo, 3-
 15 fenoxibencilo, 2-benciloxibencilo, 3-benciloxibencilo, 4-benciloxibencilo, 4-fenilcarbonilbencilo, 3-
 metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilamino-bencilo, 2-fenilcarbonilamino-bencilo, 2-bencilcarbonilamino-bencilo, 3-
 bencilcarbonilamino-bencilo, 3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletil)carbonilamino-bencilo, 2-
 20 fenilsulfonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-[N-metil-N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-[bencenosulfonil-
 metil-amino]-bencilo, 3-isobutilaminocarbonil-bencilo, 3-t-butilcarbonilamino-bencilo, 3-isopentilamino-carbonil-
 bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-
 25 fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-clorofenil)metilcarbamoil-
 bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-metoxifenil)etil]carbamoil-
 bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-
 30 clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-iletil)]carbamoil-bencilo, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-(etil-
 metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-
 carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-bencilo, 3-(bencil-
 metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-
 35 [metil-fenetil-carbamoil]-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-fenil-piperidin-
 1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(4-
 metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-bencilo, 3-[(N-(2-
 metoxietilo), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-(N,N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-

(3-metoxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-hidroxi-pirrolidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropiránil)metilcarbonil]-bencilo, 3-[(2-hidroxi-etil)-metil-carbamoi]-bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxipiperidín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-piperidín-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metilpiperazín-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidín-1-il-carbonil]-bencilo, 2-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo, 4-fenil-bencilo, 3-fenil-bencilo, benciloximetilo, benciltiometilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-bencil-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolín-4-ilcarbonil)-bencilo, (benciloxycarbonil)metilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (3-metilpirazol-5-il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-*n*-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo, [1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, [(1-metil-5-metoxycarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carbamoi)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxycarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, (2-metoxipiridín-3-il)metilo, (6-metoxipiridín-3-il)metilo, (4-(metoxycarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolín-4-ilcarbonilmetilo, (2,6-dimetil-morfolín-4-il)carbonilmetilo, N-(5-metilpirazín-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, 2-hidroxiindán-5-ilmetilo, 4-metilpiperazín-1-ilcarbonilmetilo, piperazín-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazín-1-ilcarbonil-metilo, pirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, 2-metoxipirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, aziridín-1-ilcarbonilmetilo, [3-(4-metoxifenoxi)-azetidín-1-il]carbonilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-metoxietil-aminocarbonilmetilo, 2-etoxietilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetilaminopirrolidín-1-ilcarbonilmetilo, (3-fenil-pirrolidín-1-il)carbonilmetilo, (3,3-dimetil-piperidín-1-il)carbonilmetilo, [2-(4-piridil)-pirrolidín-1-il]carbonilmetilo, 4-clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo, ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (*trans*-2-fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, N-((piridín-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridín-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)metil)-aminocarbonilmetilo, (1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolín-4-il)carbonilmetilo, (tiomorfolín-4-il)carbonilmetilo, N-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2 λ^6 -benzo[c]tíofen-5-ilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, ciclopropilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo, 4-oxo-ciclohexilmetilo, 2-(*t*-butoxicarbonilamino)etil, 2-aminoetil, (1,3-dihidro-isoindol-2-il)carbonilmetilo, (4-acetil-perhidro-1,4-diazepín-1-il)carbonil-metilo, (4-(2-N,N-dietilaminoetil)-perhidro-1,4-diazepín-1-il)carbonilmetilo, (6-oxo-7,10-diaza-triciclo[7.2.1.0^{2,7}]dodeca-2,4-dien-10-ilcarbonil)metilo, (1,4-diaza-biciclo[3.2.2]nonano-4-carbonil)metilo, (5-*t*-butoxicarbonil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)metilo, (1-metil-hexahidro-pirrol[1,2- α]pirazín-2-ilcarbonil)metilo,



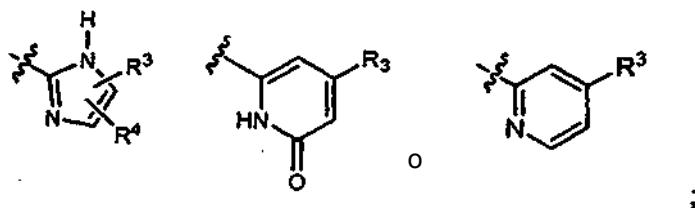
35

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

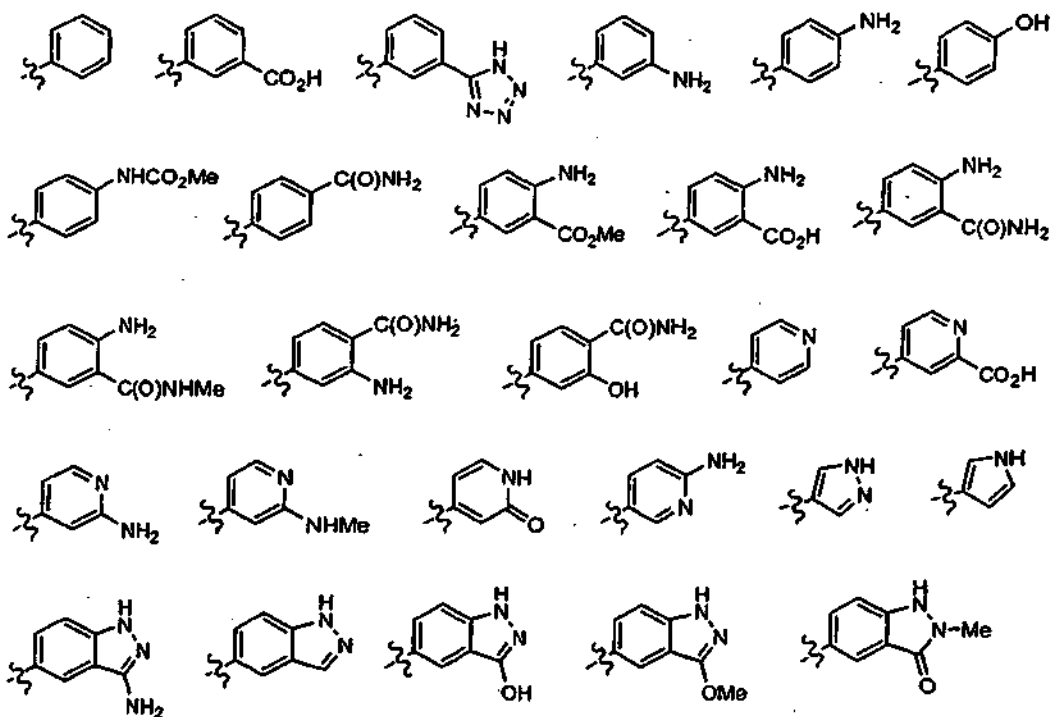
5 A es 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 2,5-diclorofenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 5-bromo-2-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-etiltio-5-clorofenilo, 2-propiltio-5-clorofenilo, 2-benciltio-5-clorofenilo, 2-amino-5-clorofenilo, 2-aminometil-5-clorofenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-6-cloro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-clorofenilo, 2,3-dicloro-6-nitrofenilo, 5-cloro-2-tienilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-metoxicarbonil-5-clorofenilo, 6-clorobencimidazol-4-ilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-[(4-carboxi)-1,2,3-triazol-1-il]-5-metilfenilo, 2-[(4-etoxicarbonil)-1,2,3-triazol-1-il]-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-metilfenilo, 2-(tetrazol-1-il)-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-clorofenilo, 2-(tetrazol-1-il)-3-fluoro-5-metilfenilo o 2-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-clorofenilo;

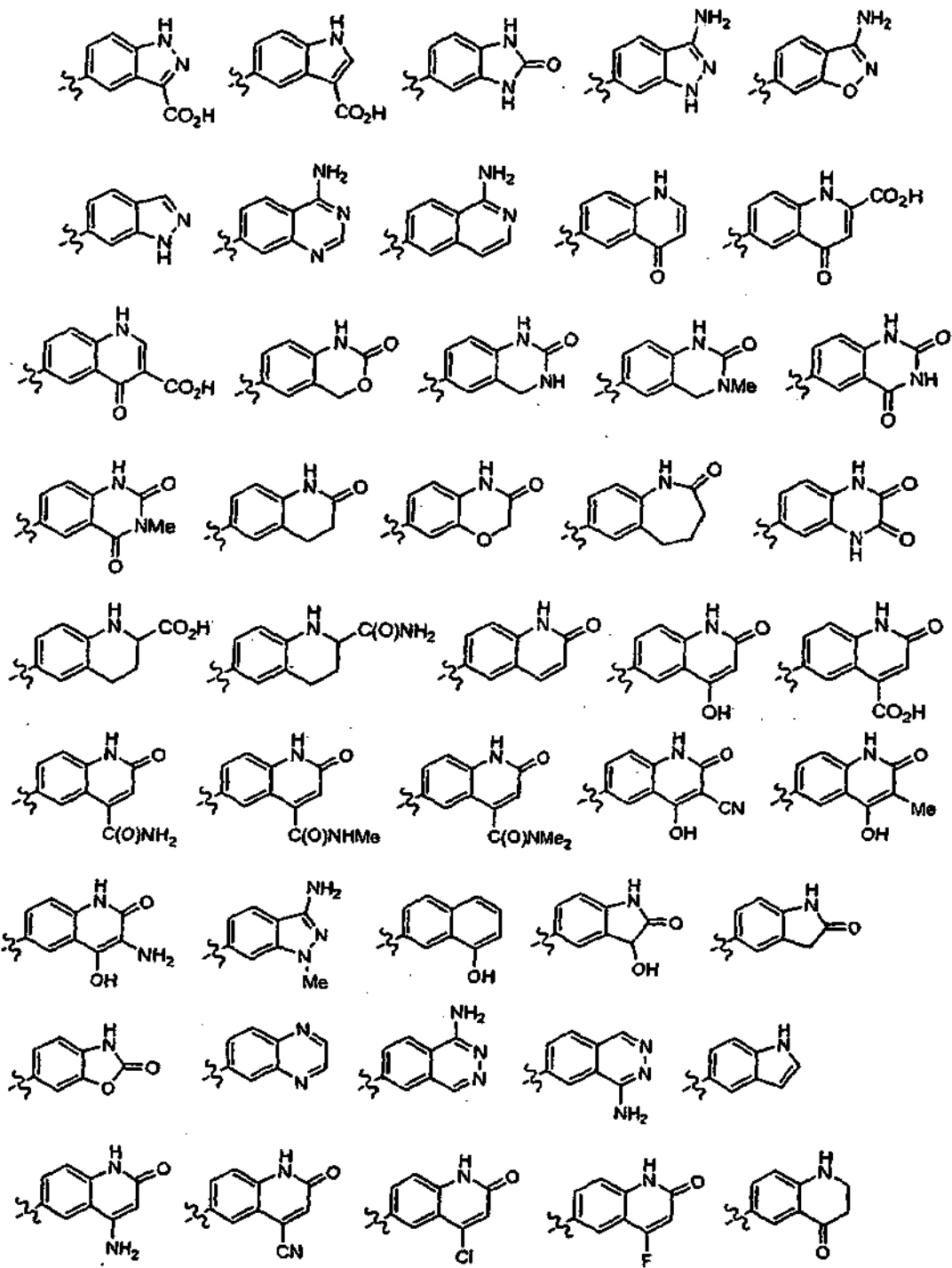
10 L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C- o -CH₂NH-;

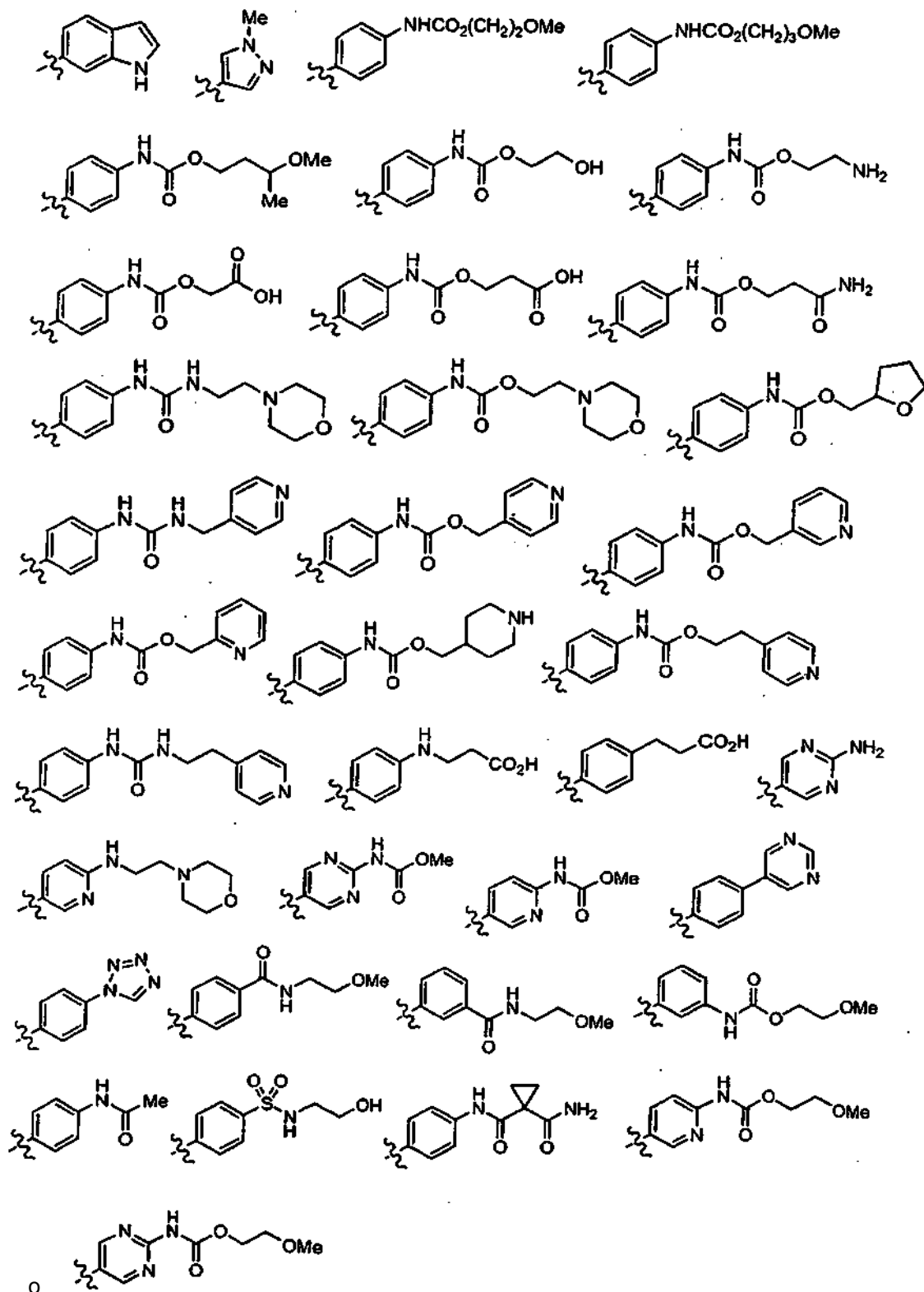
M es



R³ es, independientemente en cada aparición,



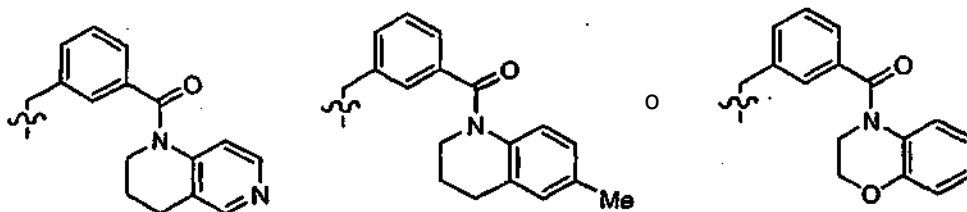




R⁴ es H, Me o Cl; y

R¹¹ es metilo, carboximetilo, ciclopropilmetilbencilo, 4-fluoro-bencilo, (benciloxicarbonil)metilo, 3-carboxi-bencilo, 3-carbamoil-bencilo, 3-(N-metilcarbamoil)-bencilo, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)-bencilo, (1-metilpirazol-3-il)metilo, (1-metilpirazol-4-il)metilo, (1-etilpirazol-4-il)metilo, (1-n-propilpirazol-4-il)metilo, (1-isopropilpirazol-4-il)metilo, 1-etilpirazol-3-ilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 1-(4-metoxibencil)-pirazol-3-il]metilo, (1,5-dimetilpirazol-3-il)metilo, (1,3-

dimetilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-metoxibencil)-5-metil-pirazol-3-il]metilo, (3-trifluorometilpirazol-5-il)metilo, [1-(4-
 metoxibencil)-3-trifluorometilpirazol-5-il]metilo, (3-metilpirazol-5-il)metilo, (1-metilpirazol-5-il)metilo, (2-metoxipiridin-
 3-il)metilo, (6-metoxipiridin-3-il)metilo, (4-(metoxicarbonil)-oxazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, N-((5-metil-
 5 pirazin-2-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)metil)aminocarbonilmetilo, N-((piridin-3-il)metil)-
 aminocarbonilmetilo, N-((piridin-4-il)metil)-aminocarbonilmetilo, N-((piridin-2-il)etil)-aminocarbonilmetilo, 4-
 10 metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 2-
 metoxipirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, aziridin-1-ilcarbonilmetilo, 2-hidroxi-etilaminocarbonilmetilo, 2-
 metoxietilaminocarbonilmetilo, bis(2-metoxietil)aminocarbonilmetilo, 4-dimetil-aminopirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, 4-
 15 clorofenilaminocarbonilmetilo, 3-clorofenilcarbonilmetilo, N-metil-N-bencilaminocarbonilmetilo,
 ciclopropilaminocarbonilmetilo, ciclopropilmetilaminocarbonilmetilo, ciclopentilaminocarbonilmetilo, (*trans*-2-
 fenilciclopropil)aminocarbonilmetilo, N,N-dimetilaminoetilaminocarbonilmetilo, 1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-
 il)carbonilmetilo, N-(*tert*-butoxicarbonil)-1H-indol-3-ilmetilo, 1H-indol-3-ilmetilo, 2,2-dioxo-2,3-dihidro-1H-2 λ^6 -
 benzo[c]tifen-5-ilmetilo, (4-hidroxi)ciclohexilmetilo o 4-oxo-ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetil, 2-fluorobencilo,
 3-fluorobencilo, 2-clorobencilo, 3-(N-etilcarbamoil)-bencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, 3-metoxibencilo, 3-
 15 difluorometoxibencilo, 3-trifluorometoxibencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 3-metilcarbonilaminobencilo, 3-
 bencilcarbonilamino-bencilo, 3-(benzoil-metil-amino)-bencilo, 3-(2-feniletilcarbonilamino-bencilo, 2-fenil-
 sulfonilamino-bencilo, 3-fenilsulfonilamino-bencilo, 3-[N-metilo, N-fenilaminosulfonil]-bencilo, 3-(bencenosulfonil-
 metil-amino)-bencilo, 3-(2-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(3-metilfenil)carbamoil-bencilo, 3-(4-metilfenil)carbamoil-
 20 bencilo, 3-(4-fluorofenil)carbamoil-bencilo, 3-(1-naftil)carbamoil-bencilo, 3-bencilcarbamoil-bencilo, 3-(4-
 clorofenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(4-metoxifenil)metilcarbamoil-bencilo, 3-(2-feniletil)carbamoil-bencilo, 3-[2-(4-
 metoxifenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(2-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[2-(3-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-
 [2-(4-clorofenil)etil]carbamoil-bencilo, 3-[metil-(piridin-2-iletal)]carbamoil-bencilo, 3-(3-fenilpropil)carbamoil-bencilo, 3-
 (etil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isopropil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(isobutil-metil-carbamoil)-bencilo, 3-(metil-fenil-
 25 carbamoil)-bencilo, 3-[(metil-(3-metilfenil)-carbamoil)-bencilo, 3-[metil-(4-metilfenil)-carbamoil]-bencilo, 3-(bencil-
 metil-carbamoil)-bencilo, 3-[(3-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-[(4-clorobencil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-
 [metil-fenetil-carbamoil]-bencilo, 3-(etil-fenil-carbamoil)-bencilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3,4-dihidro-2*H*-
 quinolin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(2-metoxietil)-metil-carbamoil]-bencilo, 3-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-
 30 (morfolin-4-ilcarbonil)-bencilo, 3-(morfolin-4-ilsulfonil)-bencilo, 3-[(N-(2-metoxietilo), N-metilamino)sulfonil]-bencilo, 3-
 (N, N-dimetilaminosulfonil)-bencilo, 3-(azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-metoxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(3-
 hidroxi-pirrolidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[(4-tetrahidropiranyl)metilcarbonil]-bencilo, 3-[(2-hidroxi)etil]-metil-carbamoil]-
 bencilo, 3-(3-hidroxi-azetidin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-(4-hidroxi-piperidin-1-il-carbonil)-bencilo, 3-[4-(N,N-dimetilamino)-
 piperidin-1-ilcarbonil]-bencilo, 3-(4-metil-piperazin-1-ilcarbonil)-bencilo, 3-[3-(N,N-dimetilamino)-pirrolidin-1-
 35 ilcarbonil]-bencilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-
 bencilimidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo, 3-[(2,6-dimetilmorfolin-1-ilcarbonil)-bencilo,
 (benciloxicarbonil)metilo, (4-cloro-3-metil-5-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,5-dimetil-3-pirazolil)metilo, (4-cloro-1,3-dimetil-
 5-pirazolil)metilo, [(1-metil-5-metoxicarbonil)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-carboxi)-pirazol-3-il]metilo, [(1-metil-5-
 carbamoil)-pirazol-3-il]metilo, [(5-metoxicarbonil)-pirrol-2-il]metilo, tiazol-2-ilmetilo, tiazol-4-metilo, 2-hidroxi-indan-5-
 40 ilmetilo, 2-etoxietilaminocarbonilmetilo, 4,4,4-trifluorobutilo, N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-
 aminocarbonilmetilo, (tiomorfolin-4-il)carbonilmetilo, (2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonilmetilo, piperazin-1-
 ilcarbonilmetilo, (4-cloro-1-metil-3-pirazolil)metilo,



8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de los siguientes compuestos o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos:

- N-((S)-1-(4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-fenilpropanamida;
 45 (E)-N-((S)-1-(4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)acrilamida;
 N-((S)-1-(4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxifenil)propanamida;
 N-((S)-1-(4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-*m*-tolilpropanamida;
 N-((S)-1-(4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)propanamida;
 N-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,4-difluoro-fenil)-propionamida;
 50 N-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-metoxi-fenil)-propionamida;

- N*-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(2-cloro-fenil)-propionamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(3-bromo-fenil)-propionamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(2-fluoro-fenil)-propionamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propionamida;
5 *N*-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(2-bromo-fenil)-propionamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil}-2-(3-clorofeniltio)acetamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil}-2-(3-clorofenilsulfonil)acetamida;
N-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil}-2-(3-clorofenoxi)acetamida;
1-(3-Clorobencil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)urea;
10 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-dicloro-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3,5-dicloro-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-metil-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-piridin-4-ilmetil-urea;
(S)-*N*-(1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-2-(3-clorofenil)hidrazina-carboxamida;
15 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metil-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-fluoro-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-4-metil-bencil)-urea;
20 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(6-cloro-2-fluoro-3-metil-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,6-difluoro-3-metil-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-cloro-6-fluoro-3-metil-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metoxi-bencil)-urea;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,3-dicloro-6-nitro-bencil)-urea;
25 (E)-*N*-{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil}-3-(tiofen-3-il)acrilamida;
1-((S)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-aminometil-bencil)-urea, ácido trifluoroacético;
1-(6-Amino-2,3-dicloro-bencil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;
30 (S)-1-(1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(trifluorometil)bencil)urea, ácido trifluoroacético;
3-(3-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-ureidometil)-benzamida, ácido trifluoroacético;
35 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-aminometil-5-cloro-bencil)-urea, ácido trifluoroacético;
1-(2-Amino-5-cloro-bencil)-3-((S)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;
1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-pirazol-1-il-bencil)-urea, ácido trifluoroacético;
40 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etoxi-bencil)-urea, sal del

ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-benciloxi-5-cloro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

5 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

Éster 2-metoxi-etílico del ácido {4-[2-((S)-1-[3-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino-metil)-5-cloro-bencil]-ureido)-2-fenil-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-aminometil-5-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis trifluoroacético;

10 Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metilsulfanil-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

15 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-etilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-propilsulfanil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

20 1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-fluoro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2,5-difluoro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

25 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

1-[6-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-indazol-3-il]-3-(5-cloro-2-pentazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-[1,2,4]triazol-1-il-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

30 Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonil-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(2-bencil-sulfanil-5-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

35 Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-metanosulfonil-amino-bencil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

1-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-bencil-sulfanil-5-cloro-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-tiofen-3-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

40 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-ilmetil-ureido)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-(3-1*H*-imidazol-4-il-propionil-amino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

45 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilil-amino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionil-amino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

- Éster metílico del ácido [4-(6-{1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-fenil-etil}-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-fenil]-carbámico;
- (S)-1-(3-Cloro-2-fluorobencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 5 (S)-1-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 1-(5-Bromo-2-fluoro-bencil)-3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 10 (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metil-fenil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-metoxibencil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(6-Cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 15 (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(2-cloro-6-fluoro-3-metilbencil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 2-(2-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-4-cloro-N-fenil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 20 (S)-1-(5-Cloro-2-fluorobencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-((5-clorotiofen-2-il)metil)urea ácido trifluoroacético;
- 25 (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobencil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorobencil)urea, ácido trifluoroacético;
- 30 (S)-1-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)bencil)-3-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)urea, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida, sal del ácido trifluoroacético;
- (S,E)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(1H-imidazol-4-il)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 35 (S)-N-(1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(3-clorofenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)bencil)ureido)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo;
- 40 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-2-(3-carbamoil-fenil)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-etil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- 45 Éster metílico del ácido (4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-(3-dimetilcarbamoil-fenil)-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-(3-metilcarbamoil-fenil)-etil]-

1*H*-imidazol-4-il]-fenil)-carbámico;

Ácido 3-((*S*)-2-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-etil)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético;

5 Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-2-[3-(morfolin-4-carbonil)-fenil]-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-butil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

10 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-bencil)-ureido]-pentil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)ureido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (*S*)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{2-[(*S*)-1-(3-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

15 Éster metílico del ácido (4-{2-[(*S*)-1-(3-cloro-2,6-difluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{2-[(*S*)-1-(3,6-dicloro-2-fluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{2-[(*S*)-1-(4-aminometil-benzoilamino)-2-fenil-etil]-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

20 Éster metílico del ácido {4-[2-((*S*)-1-benzoilamino-2-fenil-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-(5-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

25 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-(5-cloro-2-pirrolidin-1-il-benzoilamino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(1*H*-imidazol-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético;

30 Ácido 1-[4-cloro-2-(3-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-piperidin-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(2,5-dicloro-tiofen-3-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

35 1-((*S*)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-fenoxi-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético y 1-((*S*)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(2-fenoxibencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

1-((*S*)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-metilsulfan-ilmetil-bencil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;

40 1-((*S*)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-[5-cloro-2-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-bencil]-urea, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[3-(5-cloro-tiofen-2-ilmetil)-ureido]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster *terc*-butílico del ácido [2-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-1-(3-cloro-fenil)-etil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

45 *N*-((*S*)-1-[5-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético;

3-Amino-*N*-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(3-cloro-fenil)-

propionamida, sal del ácido bis-trifluoroacético;

N-{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético;

5 Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-[3-[5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencil]-ureido)-2-feniletíl]-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-2-fenil-1-(3-tiofen-3-il-propionilamino)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-ciclopropil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

10 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

N-{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético;

15 1-(3-Cloro-2,6-difluoro-bencil)-3-[(S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-urea, sal del ácido trifluoroacético;

3-(3-[(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-ureido)-3-(3-cloro-fenil)-propiónico ácido;

Éster 3-cloro-2,6-difluorobencílico del ácido {(S)-1-[5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

20 Éster 6-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(3-cloro-2-fluoro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-ílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico, sal del ácido trifluoroacético;

N-{(S)-1-[5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(3-cloro-fenil)-3-propionilamino-propionamida, sal del ácido trifluoroacético;

25 Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((S)-1-[3-[5-cloro-2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-ureido)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(3-cloro-bencil)-ureido]-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

30 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1*H*-pirazol-3-il]-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;

35 Éster metílico del ácido (4-{2-[1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-*n*-propil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

40 Éster metílico del ácido (4-{2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-(5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

45 Éster metílico del ácido (4-{2-[1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(1-etil-1*H*-pirazol-4-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-{5-Cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-benzamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 5 2-(2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)etil)oxazol-4-carboxilato de (E)-metilo;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-oxociclohexil)etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
- 10 (S,E)-3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;
- Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;
- 15 1-(5-Cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)benzilo, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-3-(5-Cloro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 20 Pivalato de (S)-6-(S-cloro-2-(1-(3-(5-metil-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-ilo, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-N-(1-(5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético;
- (S,E)-3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 25 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)acrilamido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- (S,E)-3-(3-Cloro-2,6-difluorofenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 30 (S,E)-3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-((6-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)metil)ureido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-((2,6-diclorobenzo[d]tiazol-4-il)metil)ureido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 35 4-(5-Cloro-2-((1*S*)-1-(3-(5-cloro-2-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- N-((S)-1-(4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 40 4-(5-Cloro-2-((1*S*)-1-((E)-3-(3-clorofenil)acrilamido)-2-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(2,2-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-2λ⁶-benzo[c]tíofen-5-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 45 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1-metil-1*H*-

imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-imidazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;

- 5 Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-feniletil)-piridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 10 Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil-carbamoil)-vinil)-fenil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- Ácido 2-amino-5-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- 15 (E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-imidazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-3-fluoro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- (S)-1-(1-(4-(3-Amino-1*H*-imidazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-(5-metil-2-(1*H*-tetrazol-1-il)encil)urea;
- 3-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)propanoato de (S,E)-encilo;
- 20 Ácido (S,E)-3-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)propanoico;
- 3-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)propanoato de (S)-encilo;
- Ácido (S)-3-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)propanoico;
- 25 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 30 4-(5-cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-morfolino-3-oxopropil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- (S,E)-3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-cloro-4-(4-cianofenil)-1*H*-imidazol-2-il)-3-((5-metilpirazin-2-il)metilamino)-3-oxopropil)acrilamida;
- 35 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metoxipiridin-3-il)etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo ;
- 3-(2-(3-(5-Cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-cloro-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de (S,E)-terc-butilo;
- 40 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
- 1-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-encil)-urea, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 45 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-fenilcarbamoil-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

- Éster metílico del ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzoico;
- Ácido 4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-benzoico;
- 5 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- (E)-*N*-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 10 (E)-*N*-((S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- {(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico, sal del ácido trifluoroacético;
- 15 {(S)-1-[5-Cloro-4-(4-cianofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propiónico, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(2-(1-(3-(2-Amino-5-clorobencil)ureido)-2-feniletil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- 20 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(3-metilureido)bencil)ureido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-cloro-2-(3-((S)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-ureidometil)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(metilsulfonamido)bencil)ureido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 25 4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-*N*-metil-benzamida, sal del ácido trifluoroacético;
- (E)-*N*-((S)-1-[5-Cloro-4-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético;
- 30 (E)-*N*-((S)-1-[5-Cloro-4-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-il]-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético;
- (E)-*N*-[(S)-1-(4-1,3-Benzodioxol-5-il-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido 4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético;
- 35 Éster etílico del ácido 3-[4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido 3-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético;
- 40 (E)-*N*-((S)-1-[4-(6-Amino-piridin-3-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético;
- (E)-*N*-((S)-1-[5-Cloro-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis trifluoroacético;
- 5-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-1*H*-imidazol-4-il)piridin-2-ilcarbamato de (S,E)-2-metoxietilo, sal del ácido trifluoroacético;
- 45 4-(2-(1-(3-(2-(Aminometil)-5-clorofenil)propanamido)-2-feniletil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S)-metilo, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- Éster etílico del ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-

vinil)-4-cloro-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-[2-((*E*)-2-((*S*)-1-[4-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;

5 Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-((*E*)-2-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;

Ácido 1-[4-cloro-2-((*E*)-2-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil-carbamoil)-vinil)-fenil]-1*H*-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;

Metilamida del ácido 6-(5-cloro-2-((*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

10 Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((*S*)-1-{3-[5-cloro-2-(etoxicarbonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-(3-{5-cloro-2-[(3-etil-ureido)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;

15 Ácido *N*-[4-cloro-2-(2-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-bencil]-succinámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-(3-{5-cloro-2-[propano-2-sulfonilaminometil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;

Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((*S*)-1-{3-[5-cloro-2-(metanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico;

20 Éster metílico del ácido {4-[5-cloro-2-((*S*)-1-{3-[5-cloro-2-(etanosulfonilamino-metil)-fenil]-propionilamino}-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il]-fenil}-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-(3-{5-cloro-2-[(propano-1-sulfonilamino)-metil]-fenil]-propionilamino)-2-fenil-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;

25 Éster etílico del ácido 3-{3-[4-cloro-2-(2-((*S*)-1-[5-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-bencil]-ureido}-propiónico;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-2-(4-cloro-bencilcarbamoil)-1-(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino)-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;

30 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-2-(3-cloro-bencilcarbamoil)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino)-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

Éster metílico del ácido [4-(2-((*S*)-3-azetidín-1-il-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

35 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;

Éster metílico del ácido [4-(2-((*S*)-2-(bencil-metil-carbamoil)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

40 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((*R*)-2-metoxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;

Éster metílico del ácido [4-(2-((*S*)-2-[Bis-(2-metoxi-etil)-carbamoil]-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

45 Éster metílico del ácido [4-(2-((*S*)-3-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil)-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-ácido;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(*S*)-1-[(*E*)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-((*R*)-3-dimetilamino-pirrolidén-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;

- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-ciclopropilcarbamoil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- 5 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-ciclopentilcarbamoil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(ciclopropilmetilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- 10 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-((1*S*,2*R*)-2-fenilciclopropilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-etoxietilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-hidroxi-etilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- 15 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- 20 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- 25 4-(4-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-hidroxiciclohexil)etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo;
- Ácido 3-[4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-propiónico;
- 30 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-2-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-metil-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il}-fenil)-carbámico;
- 35 (E)-*N*-{(S)-1-[5-Cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- Ácido 4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido trifluoroacético;
- 40 (E)-*N*-{(S)-1-[5-Cloro-4-(2,4-dicloro-fenil)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1*H*-imidazol-4-il)-benzamida, sal del ácido trifluoroacético;
- (E)-*N*-[(S)-1-(5-Cloro-4-piridin-3-il-1*H*-imidazol-2-il)-2-fenil-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- 45 (E)-*N*-{(S)-1-[5-Cloro-4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- 4-(5-Cloro-2-(1-(3-(5-cloro-2-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-1*H*-imidazol-4-il)fenilcarbamato de (S,E)-metilo, sal

del ácido trifluoroacético;

Éster etílico del ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

5 Ácido 1-[4-cloro-2-((E)-2-((S)-1-[5-cloro-4-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-etil]-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;

(E)-N-((S)-1-[4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletíl)-3-[5-cloro-2-(5-trifluorometil-tetrazol-1-il)-fenil]-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;

10 (E)-N-((S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida, sal del ácido trifluoroacético;

N-((S)-1-[5-(3-Amino-1,2-benzisoxazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletíl)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionamida, sal del ácido trifluoroacético;

15 (E)-N-((S)-1-[5-(3-Amino-1-metil-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrilamida;

Amida del ácido 6-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-tiazol-2-il-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

20 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il]-fenil)-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(5-metil-2H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il]-fenil)-carbámico;

25 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-[[2-(4-cloro-5-metil-2H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil]-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-etil]-3H-imidazol-4-il]-fenil)-carbámico;

Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

30 Ácido 6-(5-cloro-2-((S)-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

Éster metílico del ácido 6-(5-cloro-2-((S)-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

35 Ácido 6-{2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-etil]-1H-imidazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético;

Ácido 1-[2-((E)-2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-vinil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

Ácido 1-[2-(2-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-etil)-4-cloro-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

40 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

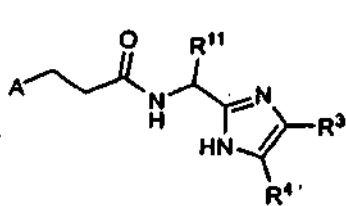
Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-((S)-1-[(Z)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoilamino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;

45 Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-feniletíl)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

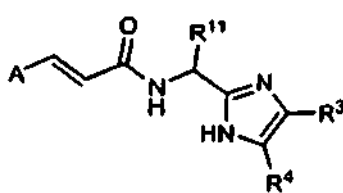
Éster metílico del ácido [4-(2-((S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propionilamino]-2-fenil-etil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;

- Éster metílico del ácido [4-(2- {(S)-1-[(E)- 3-(5-cloro-2-tetrazol-1- il-fenil)-acriloilamino]-2-feniletil}-1 *H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-{{(S)-1-[3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-propinoilamino]-etil}-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético
- 5 Éster 2-metoxi-etílico del ácido [4-(5-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-(1*H*-pirazol-3-il)-etil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 10 {{(S)-1-[4-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-5-cloro-1*H*-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido (E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-but-2-enoico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(6-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-2-feniletil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido [4-(2-{{(S)-3-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propil}-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido trifluoroacético;
- 15 Éster metílico del ácido [4-(2-{{(S)-3-amino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propil}-5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico, sal del ácido bis-trifluoroacético;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- 20 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-tiomorfolin-4-il-propil}-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(3,3-dimetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- 25 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido [4-(2-{{(S)-3-(4-acetil-perhidro-1,4-diazepin-1=il)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-propil}-5-cloro-1*H*-imidazol:4-il)-fenil]-carbámico;
- 30 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-pirrolidin-1-il)-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido [4-(S-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[3-(4-metoxi-fenoxi)-azetidín-1-il]-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster terc-butílico del ácido (1*S*,4*S*)-5-{{(S)-3-15-cloro-4-(4-metoxicarbonilamino-fenil)-1*H*-imidazol-2-il}-3-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-propionil}-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-(8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2*H*,4*H*-1,5-metano-pirido[1,2-*a*][1,5]diazocin-3-il)-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- 35 Éster metílico del ácido [4-(5-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-[4-(2-dietilamino-etil)-perhidro-1,4-diazepin-1-il]-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil]-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1-metilhexahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- 40 Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-{{(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-oxo-3-((1*S*,5*R*)-8-oxo-1,5,6,8-tetrahidro-2*H*,4*H*-1,5-metano-pirido[1,2, *a*][1,5]diazocin-3-il)-propil]-3*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico;
- Éster metílico del ácido (4-{5-cloro-2-[(S)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-3-(1,4-diaza-biciclo[3.2.2]non-4-il)-3-oxo-propil]-1*H*-imidazol-4-il)-fenil)-carbámico.

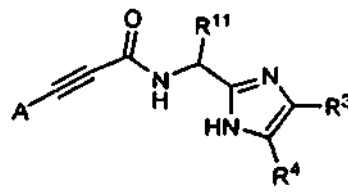
9. Un procedimiento para preparar compuestos de las fórmulas (VIII), (IX) o (X):



(VIII)



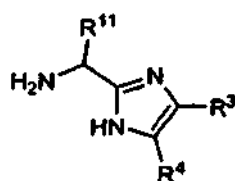
(IX)



(X)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de las mismas, en las que cada uno de A, R³, R⁴, y R¹¹ es como se define en la reivindicación 1; que comprende:

poner en contacto compuestos de fórmula (IV)

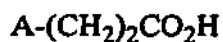


(IV)

5

o sales HCl o TFA de los mismos, en la que cada uno de R³, R⁴ y R¹¹ es como se define en la reivindicación 1;

con ácidos carboxílicos de fórmulas (V), (VI) o (VII)



(V)



(VI)

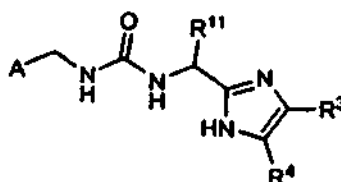


(VII)

en la que A es como se define en la reivindicación 1;

10 de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IV) con los haluros de carbonilo correspondientes, preferentemente cloruros de carbonilo, o con los anhídridos carboxílicos mixtos correspondientes de los ácidos carboxílicos de fórmula (V), (VI) o (VII) en disolventes inertes, si fuera apropiado, en presencia de un agente activador o de acoplamiento y/o una base para dar compuestos de fórmulas generales (VIII), (IX) o (X), respectivamente.

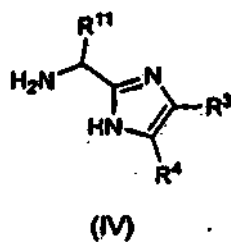
15 10. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XII):



(XII)

o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de las mismas, en la que cada uno de A, R³, R⁴, y R¹¹ es como se define en la reivindicación 1; que comprende:

20 poner en contacto compuestos de fórmula (IV)



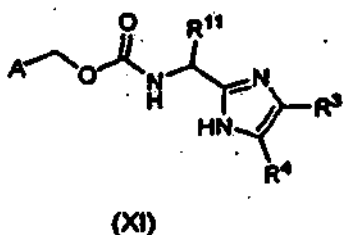
o sales HCl o TFA de los mismos, en la que cada uno de R^3 , R^4 y R^{11} es como se define en la reivindicación 1;

5 en un disolvente inerte con p-nitrocloroformiato o carbonildiimidazol para formar una especie de acilamina activada que, a continuación se hacen reaccionar, bien in situ o después de su aislamiento, en un disolvente inerte, si fuera apropiado en presencia de una base, con aminas de fórmula $A\text{CH}_2\text{NH}_2$, en la que A es como se define en la reivindicación 1;

de forma alternativa, poner en contacto compuestos de fórmula (IV) con reactivos de isocianato de fórmula $A\text{CH}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$, en la que

A es como se define en la reivindicación 1, dando compuestos de fórmulas generales XII.

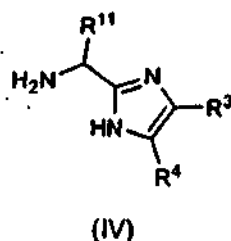
10 11. Un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (XI):



o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, en la que cada uno de A, R^3 , R^4 , y R^{11} es como se define en la reivindicación 1; que comprende:

poner en contacto compuestos de fórmula (IV)

15



o sales HCl o TFA de los mismos, en la que cada uno de R^3 , R^4 , y R^{11} es como se define en la reivindicación 1;

con reactivos de cloroformiato de fórmula $A\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$ en la que A es como se define en la reivindicación 1.

20 12. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para uso en terapia.

25 14. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 14, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona del grupo que

consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

- 5 **16.** Uso de un compuesto según la reivindicación 14, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona de angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte isquémica súbita, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, 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 resultantes de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre queda expuesta a una superficie artificial que estimula la trombosis.