

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 648**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09720875 .5**
96 Fecha de presentación: **12.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2265601**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.12.2010**

54 Título: **Derivados de piridazina como inhibidores del factor XIA**

30 Prioridad:
13.03.2008 US 36127 P
16.01.2009 US 145203 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

73 Titular/es:
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road P.O. Box 4000
Princeton, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
CORTE, James, R.;
HU, Zilun y
QUAN, Mimi, L.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 648 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

Derivados de piridazina como inhibidores del factor XIa

Campo de la invención

5 La presente invención, en general, se refiere a nuevos derivados de piridazina y a análogos de los mismos, que inhiben el factor XIa y/o la calicreína plasmática, a composiciones que los contengan, y a piridazinas, para el tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la invención

10 Las enfermedades tromboembólicas son la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como la warfarina (COUMADIN[®]), la heparina, las heparinas de bajo peso molecular (LMWH), y los pentasacáridos sintéticos y de agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX[®]). El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración postraslacional de los factores de coagulación VII, IX, X y la protrombina, y ha probado ser eficaz tanto en la trombosis arterial como en la venosa. Sin embargo, su uso se limita debido a su reducido índice terapéutico, el lento inicio de su efecto terapéutico, sus numerosas interacciones con alimentos y medicamentos, y la necesidad de la monitorización y ajuste de su dosis. De esta manera tiene una
15 importancia creciente el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y tratamiento de una amplia gama de trastornos tromboembólicos.

Enfoque es inhibir la generación de la trombina estableciendo como objetivo la inhibición del factor XIa (FXIa) de la coagulación. El factor XIa es una serina proteasa del plasma involucrada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* mediante la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El
20 complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) que conduce a la producción del factor Xa (FXa). El factor Xa generado cataliza la transformación de protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta ruta se suspenda por el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI). A continuación, el proceso de coagulación se propaga adicionalmente mediante la activación por retroalimentación de los Factores V, VIII y XI con cantidades catalíticas de trombina. (Walsh, P.N., *Thromb. Haemostasis* 1999, 82:234-242.) El estallido de trombina resultante convierte
25 fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el armazón estructural del coágulo sanguíneo y activa las plaquetas, que son el componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews* 2003, 17:51-SS). Por lo tanto, el factor XIa tiene un importante papel en la propagación de este bucle de amplificación y de esta manera es una diana muy atractiva para la terapia antitrombótica.

Sumario de la invención

30 La presente invención proporciona nuevos derivados de piridazina y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa, en especial el factor factor XIa y/o la calicreína plasmática, o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

35 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 para un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de trastornos tromboembólicos que comprende la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento o
40 profilaxis de una cantidad terapéuticamente efectiva de 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 los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en terapia.

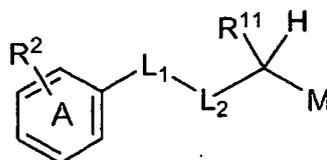
45 La presente invención también proporciona el uso de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

Estas y otras características de la presente invención se expondrán de forma ampliada como se desvela a continuación.

Descripción detallada de la invención

50 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



(I)

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

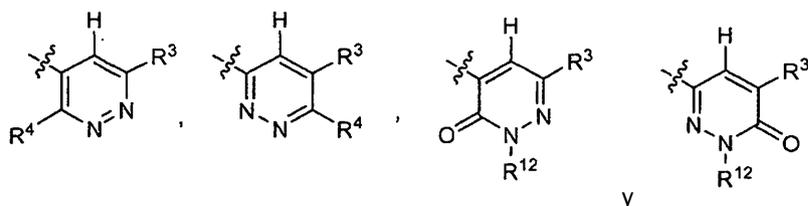
A es fenilo adicionalmente sustituido con 0-3 R¹, o piridilo adicionalmente sustituido con 0-3 R¹;

5 L₁ es -CH(R⁵)CH₂-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂-, -C(R⁵)=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CR⁵R⁶NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -S(O)CH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NR¹⁰- o -NHNH-;

L₂ es -CONH- o -NHCO-;

con la condición de que cuando L₁ sea -NHNH-, -OCH₂-, o -SCH₂-, entonces L₂ sea -CONH-;

M se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 R¹ es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rOC(O)R^a, -C(=NR⁸)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)OR^e, -NR⁸C(O)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -S(O)_rR^c, -S(O)₂R^c o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹³;

15 R² es H, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-carbocilo de 3 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

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)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, o -(CF₂)_rCF₃;

20 R^{2b} es, independientemente cada vez que aparece, =O, F, Br, Cl, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rOC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)OR^c, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸SO₂R^c, alquilo C₁₋₄ o -(CF₂)_rCF₃;

R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ 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 entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d};

25 R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁸CO₂R^c, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^c, -NHSO₂CF₃, -S(O)_rR^c, -S(O)₂R^c, -(CH₂)_rOC(O)R^c, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi- C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

30 R^{3d} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rOR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁷R⁸, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)₂R^c, -S(O)_pR^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(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 entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

35 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NR⁸(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)₂R^b, -(CH₂)_rNR⁸C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, -

$(\text{CH}_2)_r\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} , o alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^{4a} ;

R^{4a} es, independientemente cada vez que aparece, 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 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$;

5 R^5 es, independientemente cada vez que aparece, 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} ;

R^6 es, independientemente cada vez que aparece, H, F o alquilo C_{1-4} ;

10 R^7 es, independientemente cada vez que aparece, 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}) $\text{OC}(\text{O})$ -(alquilo C_{1-4}), o $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -(alquil C_{1-4}) $\text{OC}(\text{O})$ -(arilo C_{6-10}); en el que dicho alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^f en el que dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

R^8 es, independientemente cada vez que aparece, 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 entre N, O y S(O)_p; en el que dicho alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f

15 como 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 más seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f ;

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

20 como 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 más seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d ;

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

25 R^{10a} es, independientemente cada vez que aparece, 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} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , $-(\text{CH}_2)_s$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{11b} , o $-(\text{CH}_2)_s$ -heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b} ;

30 R^{11a} es, independientemente cada vez que aparece 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 entre N, O y S(O)_p, y sustituido con 0-3 R^d ;

35 R^{11b} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, = NR^8 , OR^a , $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OCHF_2 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , 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 entre N, O y S(O)_p, y está sustituido con 0-3 R^d ;

40 R^{12} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^f o $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo;

R^{13} 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^a es, independientemente cada vez que aparece, 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 entre N, O y S(O)_p; en el que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo están sustituidos con 0-2 R^f ;

45 R^b es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , $-(\text{CH}_2)_r$ -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 entre N, O y S(O)_p y está sustituido con 0-3 R^d ;

50 R^c es, independientemente cada vez que aparece, 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, (aril C_{6-10})-alquilo C_{1-4} , o (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo C_{1-4} , en el que dicho arilo está sustituido con 0-3 R^f y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y está sustituido con 0-3 R^f

R^d es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, =NR^b, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R^b, -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 alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e;

5 R^e es, independientemente cada vez que aparece, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R^b, -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;

10 R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, -(CH₂)_rOR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR⁹C(O)R^g, -C(O)NR⁹R^g, -SO₂NR⁹R^g, -NR⁹SO₂NR⁹R^g, -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, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, o -(CH₂)_a-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_n fenilo;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

15 p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4,

s, cada vez que aparece, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4.

20 En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

R^2 es H, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R^b, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{2b}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

25 R^3 es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3a}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahydrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahydroquinolina;

30 isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahydrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahydroquinolina;

35 R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rNR⁷R^b, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}, o alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}; y

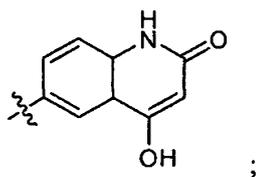
40 R^{11} es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R^b, -CH₂CH₂NR⁷R^b, -CH₂C(O)R^b, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O) (1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_s-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-3 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

45 En un tercer aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, dentro del alcance del primer o segundo aspectos, en la que:

L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-; L₂ es -CONH- o -NHCO-;

con la condición de que cuando L₁ sea -NHNH-, -OCH₂- o -SCH₂- entonces L₂ sea -CONH-;

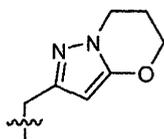
50 R^3 es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



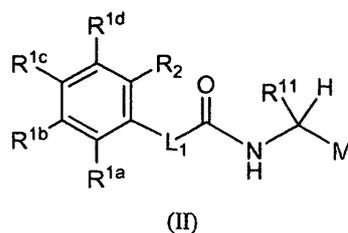
R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)_rSR^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}, o alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}; y

- 5 R¹¹ es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)pR^c, -CH₂CH₂S(O)pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina,
- 10 oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, piperidina, piperazina y piridina;

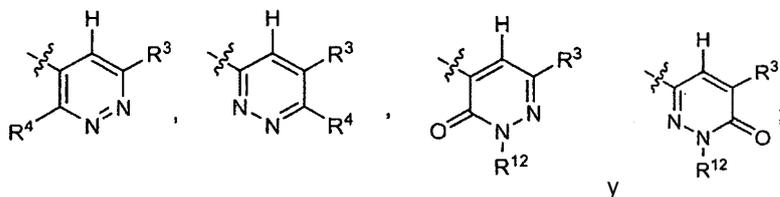
como alternativa, R¹¹ es



En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II):



- 15 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, en la que:
- M se selecciona entre el grupo que consiste en:



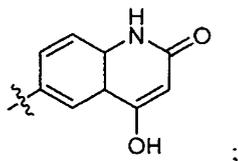
L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -OC-, -OCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂O-, o -SCH₂-;

- 20 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, CN, -(CH₂)_rNR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄;

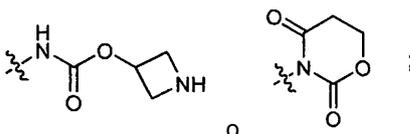
R² es -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, o heterociclo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

R^{2b} es, independientemente cada vez que aparece, F, Br, Cl, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, NR⁷R⁸, C(O)OR^a o alquilo C₁₋₄;

- 25 R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a} o



R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁸CO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi- C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-fenilo,



5 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)_rSR^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄, o alqueno C₂₋₄;

R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH o bencilo;

R⁸ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH o bencilo;

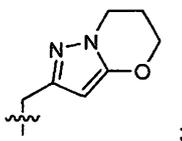
10 como alternativa, R⁷ y R⁸, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S(O)p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f;

R⁹ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆ o bencilo;

15 como alternativa, R⁸ y R⁹, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

20 Tri es -CH₂OPR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, piperidina, piperazina y piridina;

como alternativa, Tri es



25 R^{11b} es, independientemente cada vez que aparece H, F, CF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₄, OMe, OEt, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -S(O)_pR^c, -C(O)NHMe, -NHCOMe, -NHCONHMe, -NHCOCH₂N(Me)₂, -NHC(O)OBn, ciclopropilo o ciclopropilmetilo;

R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^f o bencilo;

30 R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^f cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^f o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f

R^c es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^f cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo;

35 R^d es, independientemente cada vez que aparece, 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 alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente cada vez que aparece, =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;

5 R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, -(CH₂)_rOR⁹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -OC(O)R⁹, -NR⁹C(O)R⁹, -C(O)NR⁹R⁹, -SO₂NR⁹R⁹, -NR⁹SO₂NR⁹R⁹, -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 entre N, O y S(O)_p;

R⁸ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_n-fenilo;

10 p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, dentro del alcance del cuarto aspecto, en la que:

15 L₁ es -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl o Me;

R² es un heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol, triazol y tetrazol; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

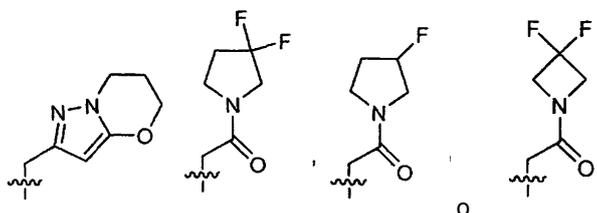
R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a};

20 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CH₂O(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -S-alquilo C₁₋₄, -CH₂S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -CH₂S(O)-alquilo C₁₋₄, C(O)OH, C(O)NR⁸R⁹, o C(O)O(alquilo C₁₋₄); y

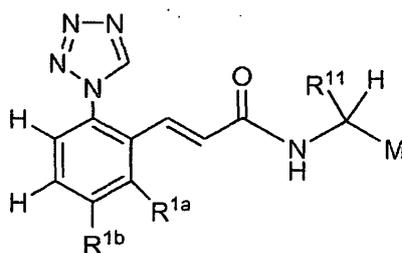
25 R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, bencilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH), -CH₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NHC(O)Ph, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), o -CH₂-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se

30 selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, piperidina y piridina;

como alternativa, R¹¹ es



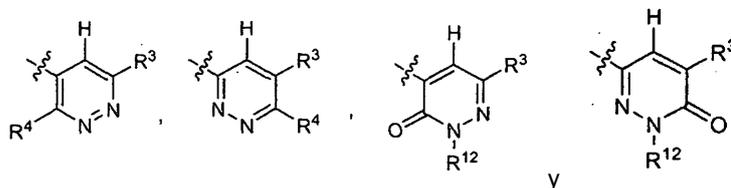
En un sexto aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (III):



(III)

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

M se selecciona entre el grupo que consiste en:



R^{1a} es H o F;

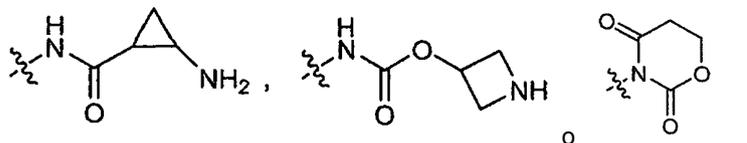
5 R^{1b} es Cl o Me;

R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-2 R^{3a}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a},

R^{3a}, o

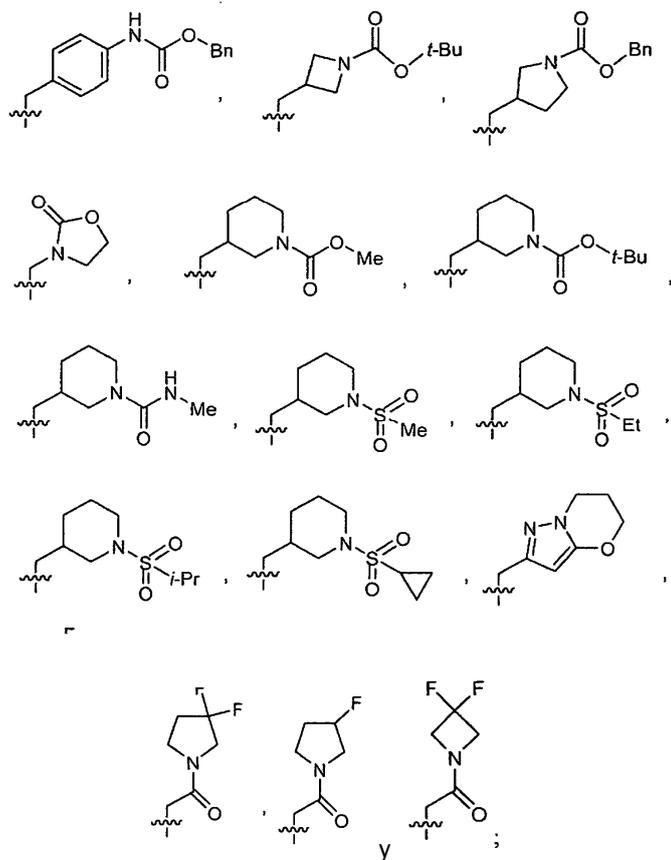


10 R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OEt, -NHC(O)CH₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)OH, -NHC(O)OCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₂OC(O)Me, -NHC(O)O(CH₂)₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂OMe, -NHC(O)NHC(CH₂)₂OH, -NHC(O)NHC(Me)₂CH₂OH,



15 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, OEt, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂ o C(O)NHMe;

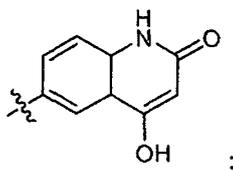
R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂SMe, -CH₂S(neopentilo), -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S(O)Me, -CH₂S(O)₂Me, -CH₂S(O)₂(neopentilo), -(CH₂)₂S(O)₂Me, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)(t-Bu), -CH₂NHC(O)Ph, -CH₂NHS(O)₂(3-pirazol-1-il)-Ph, -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidin-3-il)metilo, (1-acetil-azetidin-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-isopropil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropancarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe; y r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2.

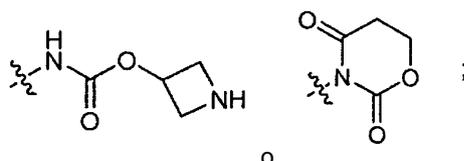
- 5 En un séptimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, dentro del alcance del sexto aspecto, en la que:

R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 0-2 R^{3a}, tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



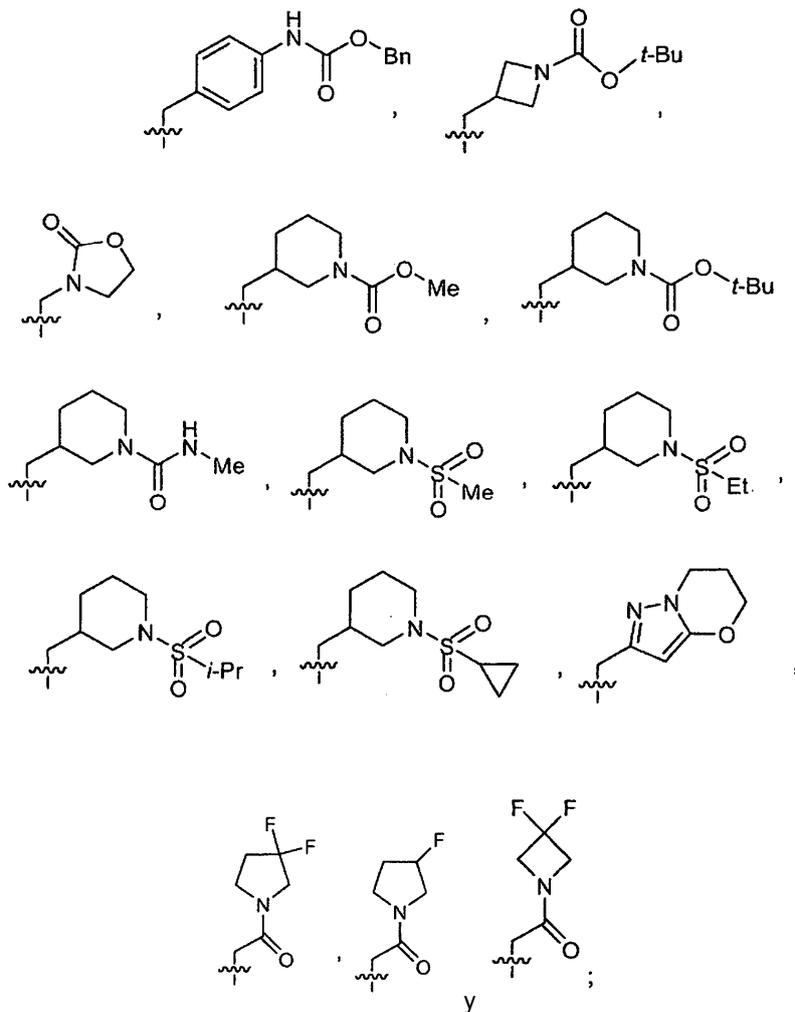
10

R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OEt, -NHC(O)CH₂OH, -NHC(O)OCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₂OC(O)Me, -NHC(O)O(CH₂)₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂OMe, -NHC(O)NHC(CH₂)₂OH, -NHC(O)NHC(Me)₂CH₂OH,



- 15 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, OEt, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂, o C(O)NHMe; R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂SMe, -

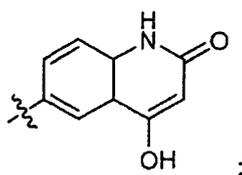
- 5 (CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S(O)Me, -CH₂S(O)₂Me, -(CH₂)₂S(O)₂Me, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)(t-Bu), -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidin-3-il)metilo, (1-acetil-azetidin-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-isopropil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



- 15 ^y R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe.

En un octavo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (III) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo, dentro del alcance del sexto o séptimo aspecto en la que:

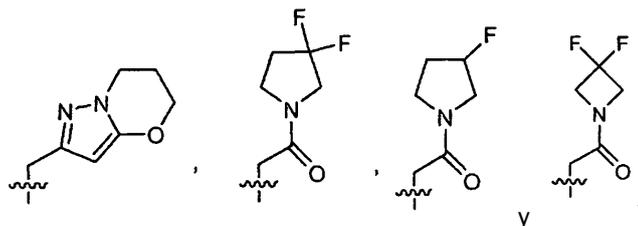
R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂OMe o -NHC(O)NHC(CH₂)₂OH;

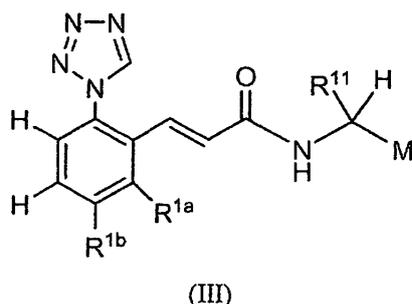
R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂ o C(O)NHMe;

5 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutilil-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



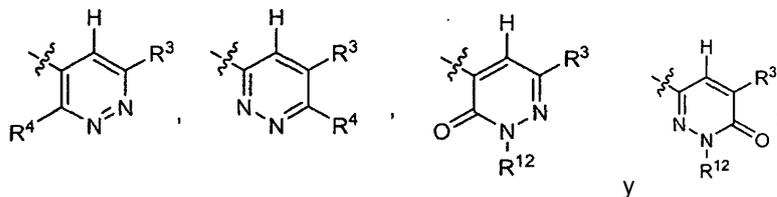
y
R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH o -CH₂C(O)OH.

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



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

M se selecciona entre el grupo que consiste en:



20 R^{1a} es H o F;

R^{1b} es Cl o Me;

R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-2 R^{3a};

25 R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OEt, -NHC(O)CH₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)OH, -NHC(O)CH₂OC(O)Me o -NHC(O)O(CH₂)₂OMe;

R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, OH, OMe, OEt, SEt, SO₂Et, C(O)OH, C(O)OMe, o C(O)NH₂;

30 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), o (1-etil-pirazol-3-il)metilo; y

R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe.

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

R^{1a} es H;

5 R³ es fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}; y

R¹¹ es bencilo o 4-F-bencilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 10 4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-6-metilpiridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 15 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-metilbutil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- éster metílico del ácido [4-(5-{2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-6-cloro-piridazin-3-il)-fenil]-carbámico;
- éster metílico del ácido [4-(5-{2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-piridazin-3-il)-fenil]-carbámico;
- 20 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de (E)-metilo;
- 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de (E)-metilo;
- 25 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de (E)-terc-butilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 30 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(5-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 35 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(2-hidroxietilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 40 4-(5-(3-(terc-butilamino)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-oxopropil)-6-cloro-piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(5-(2-acetamido-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-6-cloropiridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-

- metilo;
- 4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(isopropilamino)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- (E)-N-(1-(6-(6-aminopiridin-3-il)-3-cloropiridazin-4-il)-2-feniletíl)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida;
- 5 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 10 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-metoxipiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 15 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- (E)-N-(1-(5-(4-aminofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 20 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- Ácido (E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoico;
- Acetato de (E)-2-(4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenilamino)-2-oxoetilo;
- 25 (E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(6-cloro-5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletíl)acrilamida;
- Ácido (E)-3-(4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenilcarbamoiloxi)propanoico;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-etoxipiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-etilo;
- 30 2-(3-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetato de (E)-metilo;
- 6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxilato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-metilpiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 35 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-(etiltio)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- Ácido (E)-2-(3-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-(etilsulfonil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 40 Ácido (E)-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxílico;
- Ácido 3-(4-(6-(1-(3-(2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenilcarbamoiloxi)propanoico;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamato de (E)-metilo;

- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamato de (E)-metilo;
- (E)-N-(1-(5-(4-aminofenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida;
- 5 4-(3-carbamoil-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-2-metoxietilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 10 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 15 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 20 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(hidroximetil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilcarbamoil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-vinilpiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 25 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(1,2-dihidroxi)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- (E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-(2,4-dioxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida;
- (E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida;
- 30 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-3-amino-3-oxopropilo;
- 2-amino-N-(4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida;
- (E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ureido)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida;
- 35 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-((dimetilamino)metil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-2-amino-2-oxoetilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metiltio)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 40 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilsulfonyl)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metiltiometil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-etilpiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 45 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-2-hidroxi)etil);

- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de (E)-azetidín-3-ilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metiltio)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 5 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metilsulfonil)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metilsulfinil)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilsulfonil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 10 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piridin-4-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-cianopiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 15 (E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(6-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxi)etil)ureido)fenil)piridazin-3-il)-2-(3-fluorofenil)etil)acrilamida;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 4-(6-(2-(1-acetilpiperidin-3-il)-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 20 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- éster metílico del ácido [4-(6-{2-(4-benciloxycarbonilamino-fenil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-etil}-3-cloro-piridazin-4-il)-fenil]-carbámico;
- 25 4-(6-(2-(4-aminofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(2-(4-acetamidofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 30 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-(3-metilureido)fenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-(2-(dimetilamino)acetamido) fenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 35 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-((1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-propionilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 4-(3-cloro-6-(11-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 40 3-(2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(pirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 45 4-(6-((2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;

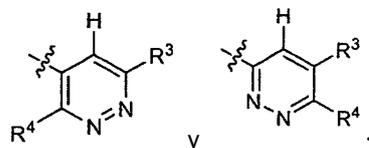
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etilpirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 5 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 10 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)propanoato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(isopropil(metil)amino)-3-oxo-propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxopropil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 15 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(tiazol-4-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbamoil)piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 20 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(piperidin-4-il)propil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 25 (E)-N-(1-(5-(2-aminotiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metiltio)propil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piridin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 30 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-metil-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-metil-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 35 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 3-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)azetidina-1-carboxilato de (E)-terc-butilo;
- 40 4-(6-(2-(azetidina-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 3-(2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo;
- 45 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)but-3-enil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- éster metílico del ácido [4-(6-(2-(4-benciloxicarbonilamino)fenil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)fenil]-acriloilamino]-etil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-fenil]-carbámico;

- 4-(6-(2-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 4-(6-(2-(4-aminofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 5 4-(6-(2-(4-acetamidofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 10 ácido (E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoico;
- 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoato de (E)-terc-butilo;
- 3-(2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)pirrolidín-1-carboxilato de bencilo;
- 15 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 3-(2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)piperidín-1-carboxilato de metilo;
- 20 (E)-4-(6-(2-(6-aminopiridín-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(pirrolidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 4-(6-(2-(1-acetilpirrolidín-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 25 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(etilsulfonil)piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilsulfonil)piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 30 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(isopropilsulfonil)piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbamoil)piperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de metilo;
- 35 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(tiazol-4-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 40 4-(6-(1-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- éster metílico del ácido [4-(6-(2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-fenil]-carbámico;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-pivalamidoetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 45 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-oxooxazolidín-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbarnato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-

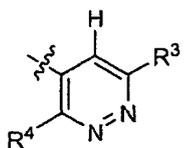
- il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 5 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(2-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 10 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(neopentiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 15 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(neopentilsulfonyl)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo;
- 20 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(2-benzamido-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 25 4-(6-(2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilsulfonamido)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo; y
- 30 4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metilsulfonyl)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de (E)-metilo;
- o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de los mismos.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista subconjunto de compuestos dentro del alcance del séptimo aspecto.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ilustrados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de los mismos.
- En otra realización, A es fenilo adicionalmente sustituido con 0-3 R¹.
- En otra realización, A es fenilo sustituido con R² y 0-3 R¹.
- En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-; L₂ es -CONH- o -NHCO-; con la condición de que cuando L₁ sea -NHNH-, -OCH₂- o -SCH₂- entonces L₂ sea -CONH-.
- En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂O- o -SCH₂-.
- En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -OCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂O- o -SCH₂-.
- En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂- o -CH=CH-.
- 45 En otra realización, L₁ es -CH₂CH₂-.

En otra realización, L₁ es -CH=CH-.

En otra realización, M se selecciona entre el grupo que consiste en:

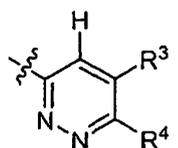


En otra realización, M es

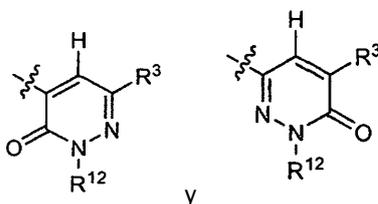


5

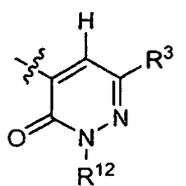
En otra realización, M es



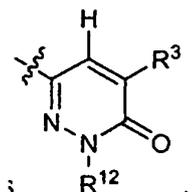
En otra realización, M se selecciona entre el grupo que consiste en:



10 En otra realización, M es



En otra realización, M es



15 En otra realización, R¹ es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, CN, -(CH₂)_rNR⁷R⁸ o alquilo C₁₋₄.

En otra realización, R¹ es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl o Me.

En otra realización, R² es H, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-

cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{2b}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b}.

5 En otra realización, R² es -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, o heterociclo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b}.

En otra realización, R² es heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol, triazol y tetrazol; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b}.

En otra realización, R² es tetrazol sustituido con 0-1 R^{2b}.

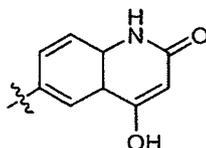
10 En otra realización, R² es tetrazol.

En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, o -(CH₂)_r-1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}.

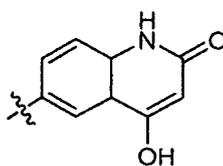
15 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahydrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahydroquinolina.

20 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, un heterociclo de 5-6 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol y 2-oxindol.

En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



25 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



30 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-2 R^{3a}.

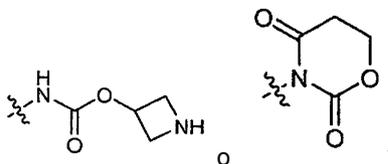
En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}.

35 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, un heterociclo de 9-10 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahydrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahydroquinolina.

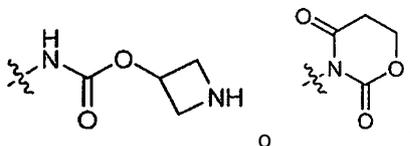
40 En otra realización, R³ es, independientemente cada vez que aparece, un heterociclo de 9-10 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: indazol, bencisoxazol, quinazolina y quinolina.

En otra realización, R^3 es, independientemente cada vez que aparece, 3-amino-indazol-5-ilo, 3-amino-indazol-6-ilo, 3-amino-bencisoxazol-6-ilo, 4-amino-quinazolin-7-ilo, 4-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona-6-ilo y 4-carboxi-quinolin-2(1H)-ona-6-ilo.

- 5 En otra realización, R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NR^7R^8 , $-NHC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^8CO_2R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi- C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo,

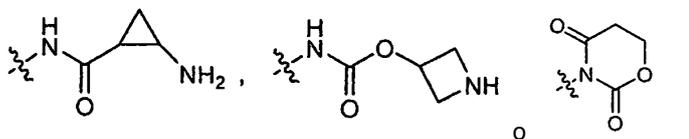


- 10 En otra realización, R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , OR^a , SR^a , NR^7R^8 , $-NHC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^8CO_2R^c$, $-C(O)NR^8R^9$, haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi- C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -fenilo,

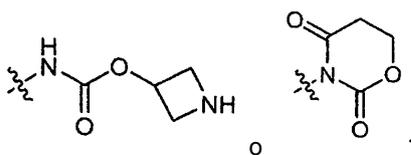


En otra realización, R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, NH_2 , $-NHC(O)OMe$, $-NHC(O)OEt$, $-NHC(O)CH_2OH$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)OH$, $-NHC(O)OCH_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_2OC(O)Me$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OMe$, $-NHC(O)NHC(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)NHC(Me)_2CH_2OH$,

15



En otra realización, R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, NH_2 , $-NHC(O)OMe$, $-NHC(O)OEt$, $-NHC(O)CH_2OH$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)OH$, $-NHC(O)OCH_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_2OC(O)Me$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OMe$, $-NHC(O)NHC(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)NHC(Me)_2CH_2OH$,



- 20 En otra realización, R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, NH_2 , $-NHC(O)OMe$, $-NHC(O)OCH_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OMe$ o $-NHC(O)NHC(CH_2)_2OH$.

En otra realización, R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^a$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} , o alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^{4a} .

- 25 En otra realización, R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-(CH_2)_rSR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, $C(O)NR^8R^9$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} , o alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^{4a} .

- 30 En otra realización, R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-(CH_2)_rSR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $C(O)NR^8R^9$, alquilo C_{1-4} , o alqueno C_{2-4} .

En otra realización, R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , OH, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-O$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2O$ (alquilo C_{1-4}), $-NH$ (alquilo C_{1-4}), $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-CH_2NH$ (alquilo C_{1-4}), $-CH_2N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-S$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2S$ (alquilo C_{1-4}), $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2S(O)_2$ -alquilo C_{1-4} , $C(O)OH$, $C(O)NR^8R^9$, o $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}).

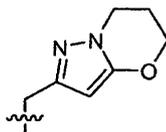
En otra realización, R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, OEt, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂ o C(O)NHMe.

5 En otra realización, R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, OH, OMe, OEt, SEt, SO₂Et, C(O)OH, C(O)OMe o C(O)NH₂.

10 En otra realización, R¹¹ es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_s-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-3 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

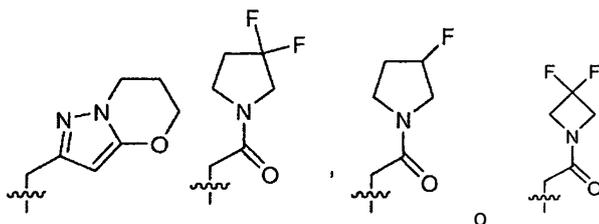
15 En otra realización, R¹¹ es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, piperidina, piperazina y piridina;

como alternativa, R¹¹ es



20 En otra realización, R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, bencilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH), -CH₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NHC(O)Ph, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), o -CH₂-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxadiazol, piperidina y piridina;

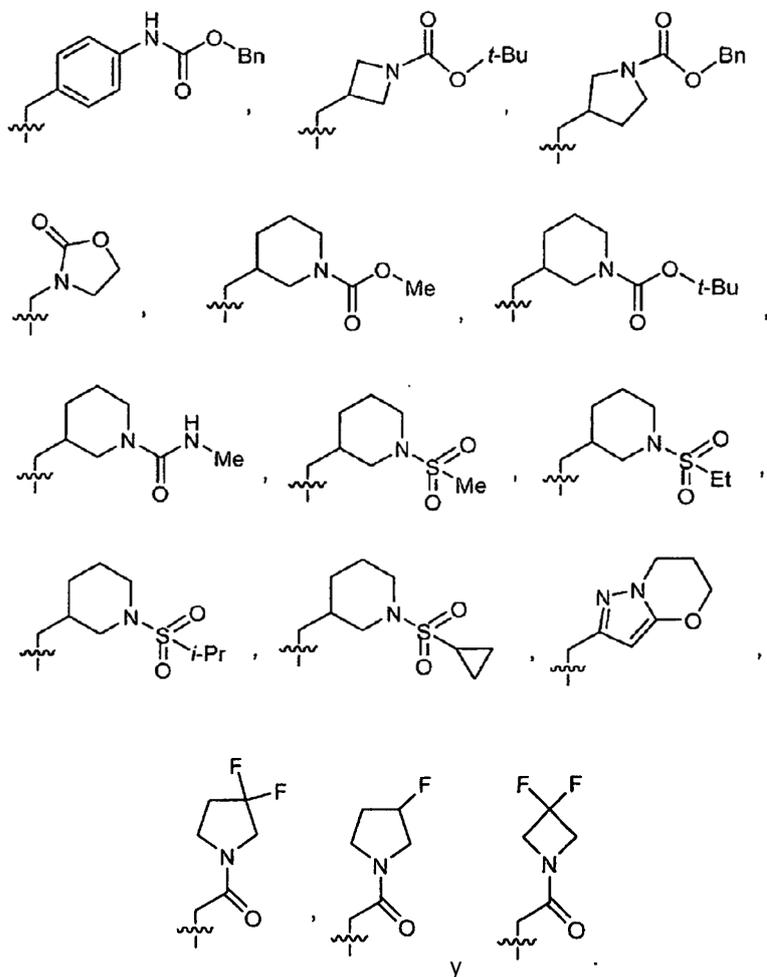
como alternativa, R¹¹ es



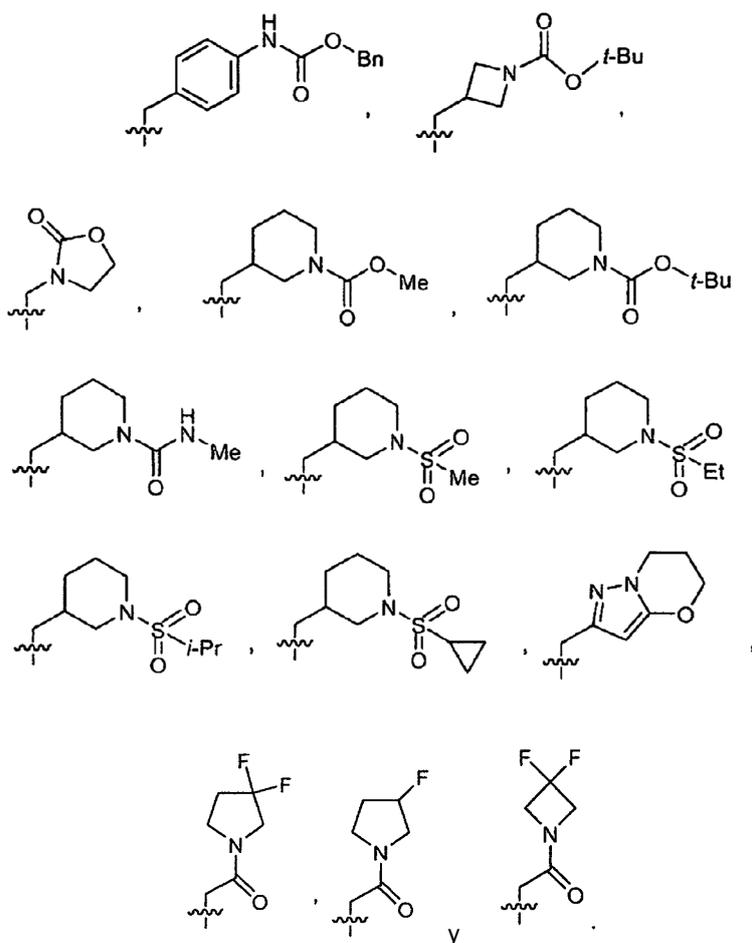
30 En otra realización, R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_s-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-3 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

35 En otra realización, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂SMe, -CH₂S (neopentilo), -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S(O)Me, -CH₂S(O)₂Me, -CH₂S(O)₂(neopentilo), -(CH₂)₂S(O)₂Me, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)(t-Bu), -CH₂NHC(O)Ph, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-il), -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidín-3-il)metilo, (1-acetil-azetidín-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-isopropil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-3-il)etilo, (1-acetil-piperidin-3-

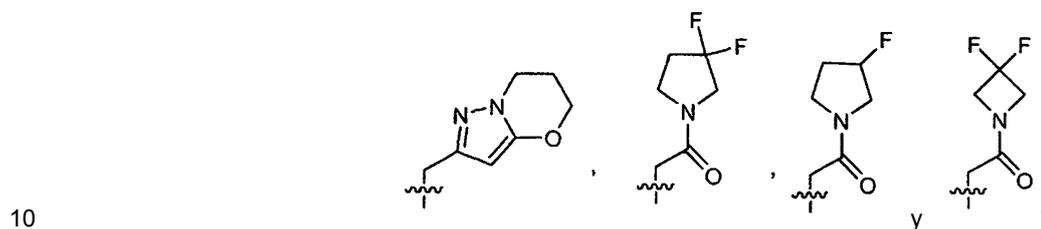
il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



- 5 En otra realización, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, alquenilo C_{2,4}, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂SMe, -
 10 (CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S(O)Me, -CH₂S(O)₂Me, -(CH₂)₂S(O)₂Me, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -
 CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)(t-Bu), -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-
 Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-
 15 OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidin-3-il)metilo, (1-acetil-azetidin-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-
 il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-isopropil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo,
 (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-
 pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo,
 (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-
 il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-pro-pionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-
 il)metilo, (1-(ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-
 il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



5 En otra realización, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en: bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



10 En otra realización, R^{11} es alquilo C₁₋₄, bencilo sustituido con 0-2 F, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH), -CH₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo) o (1-etil-pirazol-3-il)metilo.

15 En otra realización, R^{11} es alquilo C₁₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo) o (1-etil-pirazol-3-il)metilo.

En otra realización, R^{12} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^f o bencilo;

20 En otra realización, R^{12} es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe.

En otra realización, R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH o -CH₂C(O)OH.

En otra realización, r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

10 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, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de los mismos.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para fabricar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adicional que comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son agentes antiplaquetarios o una combinación de los mismos. Preferentemente, el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico que comprende la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento o profilaxis de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de los implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

30

35

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en terapia.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, para su uso en una terapia para tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico. Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Preferentemente el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de los implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

45

50 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, que comprende: administración a un paciente con necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer y un segundo agente terapéutico, en la que el primer

agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre un segundo inhibidor del factor Xa, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, doxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, y estreptoquinasa. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente el agente o agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno inflamatorio que comprende la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento o profilaxis de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno inflamatorio, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona entre el grupo que consiste en sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada para un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferentes de la presente invención indicados en el presente documento. Se entiende que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención se pueden tomar junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entiende que cada elemento individual de la realización es su propia realización independiente. Además, se supone que cualquier elemento de una realización se puede combinar con todos y cada uno de los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre determinados incluirá todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de la misma en la que dichos isómeros existen. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos, y similares pueden estar presentes también en los compuestos, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis- y trans- (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o mediante la síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos e intermedios de la presente invención fabricados en los mismos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del procedimiento, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea además, una forma de un compuesto pueden convertirse en otra forma. Una base o ácido libre puede convertirse en una sal; una sal puede convertirse en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen con respecto a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan consecuentemente. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El peso molecular de los compuestos de la presente invención es preferentemente menos de aproximadamente 800 gramos por mol.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tengan el número especificado de átomos de

carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C_{1-C₆}" representa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

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

"Alquinilo" o "alquiniлено" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tengan uno o más triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₆" (o alquiniлено), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

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

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctenilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano (decalina), [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteadado aparece cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se apreciará que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13^a ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1997. "Arilo C₆₋₁₀" se refiere un fenilo y un naftilo. A menos que se especifique otra cosa, el "arilo", "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre 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" pretende indicar un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado a un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N → O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 ó 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos sobre carbono o sobre un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un átomo de nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando sea usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, 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, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, thi-azolopiridinilo, 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 un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranoílo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico estable de 9 ó 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento

puede estar sustituido en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

5 Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinilo.

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

15 Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteadado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se apreciará que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

25 Cuando se usa un anillo punteado en una estructura del anillo, esto indica que la estructura del anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

30 Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillos (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sean parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos en el anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

35 En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N → O). En casos en los que hay átomos de carbono cuaternario en compuestos de la presente invención, estos pueden reemplazarse por átomos de silicio, con la condición de que no formen un enlace Si-N o Si-O.

40 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición cada vez que aparece diferente. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R^{3a}, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^{3a}, y cada vez que aparece R^{3a} se selecciona independientemente entre la definición de R^{3a}. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

50 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el precursor se modifica fabricando sales de ácidos o de bases de los mismos.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácido carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico y isetionico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libre de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, cuya divulgación se incorpora en la presente por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármacos. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985), y Methods in Enzymology, Vol. 112, págs. 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 págs. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard y col., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 (1988); y
- e) N. Kakeya y col., Chem. Phar. Bull., 32: 692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se da principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral, en la que el éster *per se* es activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis se da en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆bencilo, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi 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 usados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido, 1994; Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, B. Testa, J. M. Mayer, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza, 2003; The Practice of Medicinal Chemistry, C.G. Wermuth, ed., Academic Press, San Diego, CA, 1999.

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos presentes. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores, o para diagnosticar por imágenes los compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

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

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para superar el aislamiento a un grado útil de fuerza 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, S(O)₂H o

S(O)H.

- El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando uno o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" incluye tanto solvatos de solución en fase como aislables. Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Se conocen generalmente procedimientos de solvatación en la técnica.
- Las abreviaturas que se usan en el presente documento, se usan como se indica a continuación: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kPa" para kilopascal o kilopascales, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopia de masas de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	terc-butilo
pH	fenilo
Bn	bencilo
AcOH	ácido acético
MeOH	metanol
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
i-PrOH o IPA	isopropanol
HOAc	ácido acético
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
BBr ₃	tribromuro de boro
Boc	terc-butiloxicarbonilo
2MeS-ADP	difosfato de 2-metiliosina
ADNc	ADN complementario
CH ₂ Cl ₂	diclorometano

ES 2 380 648 T3

CH ₃ CN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
ACN	acetonitrilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA o DIPEA	N,N,-diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
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 etilendiaminatetraacético
HCl	ácido clorhídrico
HEPES	ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	hexano
HOBT o HOBt	1-hidroxibenzotriazol monohidrato
base de Hunig	N,N-diisopropiletil amina
LAH	hidruro de litio y 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
PS	poliestireno
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
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 de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	tirflato o trifluorometanosulfonato
OTs	tosilato, para-toluenosulfonato
PBr ₃	tribromuro de fósforo

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o por variaciones en los mismos como se aprecia por los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación que se va a realizar. Se entenderá por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requiere una determinación para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención.

También se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la selección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una cuenta autorizada que describe las muchas alternativas para los médicos capacitados es Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 3ª Edición, 1999).

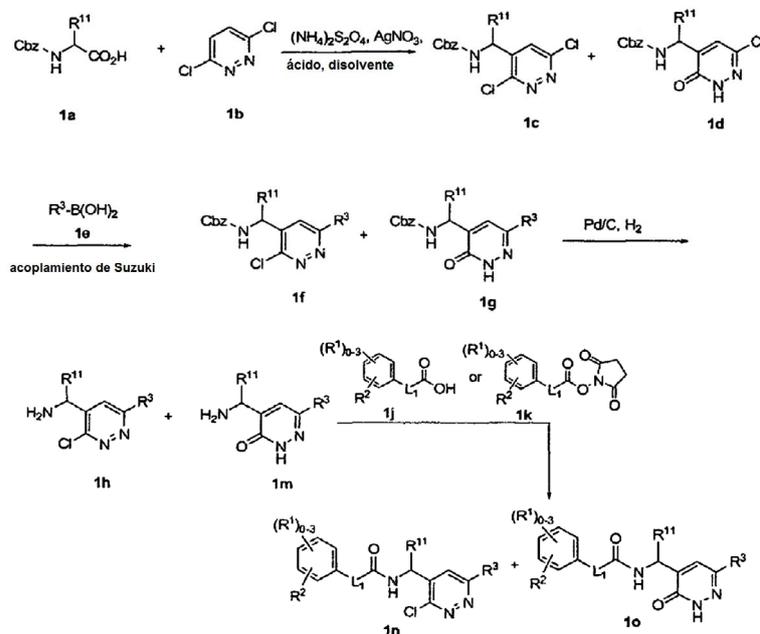
SÍNTESIS

Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por la presente en su totalidad por referencia en el presente documento. Los procedimientos para la síntesis de una amplia diversidad de piridazinas sustituidas y compuestos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención se conocen bien en la técnica. (Para ejemplos de procedimientos útiles para la preparación de materiales de partida de piridazina, véase: *Pyridazines in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Castle, R.N., Ed.; John Wiley and Sons: Nueva York, 1973, Vol. 28; *The Pyridazines in The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Brown, D.J., Ed.; John Wiley and Sons: Nueva York, 2000; Vol. 57, Suplemento 1; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 6, Boulton, A.J., Ed., Elsevier Science Inc., Nueva York, 1996, págs. 1-93).

Los compuestos de piridazina representativos de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1. Usando una modificación de la reacción de Minisci descrita por Cowden (*Org. Lett.* 2003, 5: 4497-4499), un aminoácido protegido con Cbz 1a y 3,6-dicloropiridazina 1b pueden acoplarse a temperatura elevada en presencia de nitrato de plata, persulfato de amonio, y un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente, tal como agua o una mezcla de agua/dimetilformamida, para dar 1c. La piridazinona 1d también puede formarse en las condiciones de reacción como un subproducto. El acoplamiento de Suzuki de 1c o 1d con un arilo adecuadamente sustituido o ácido heteroaril borónico o éster 1e en presencia de una base tal como fosfato potásico, en un disolvente tal como dioxano, usando un sistema precatalizador, tal como bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y tri-*t*-butilfosfina proporciona 1f o 1g. La desprotección del grupo Cbz en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, tal como paladio sobre carbono en un disolvente, tal como metanol puede usarse para generar amina 1h o 1m. El acoplamiento amida entre 1h o 1m y un ácido carboxílico apropiadamente sustituido 1j, que emplea reactivos de acoplamiento adecuados, tales como EDCI, HOBt, y la base genera 1n o 1o (para reactivos de acoplamiento alternativos, véase: Han, S-Y; Kim, Y-A. *Tetrahedron* 2004, 60: 2447). Como alternativa, las aminas 1h o 1m pueden acoplarse con un carboxílico éster activado 1k en presencia de una base tal como base de Hunig y en un disolvente tal como dimetilformamida para dar 1n o 1o. La manipulación adicional de los grupos funcionales en R³ usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica dará compuestos adicionales de la invención.

Debe apreciarse que pueden emplearse otros aminoácidos protegidos adecuadamente en la reacción de Minisci como se ha descrito en el Esquema 1. Por ejemplo, el grupo protector de Cbz en 1a puede reemplazarse por un grupo protector de ftalimida. La desprotección del resto de ftalimida puede realizarse con hidrazina en etanol a temperatura elevada.

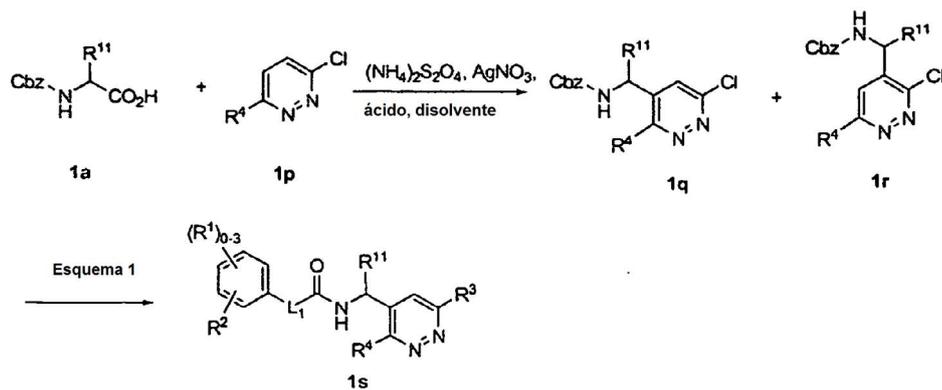
5 Esquema 1



Los compuestos de piridazina adicionales de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1B. Cuando se usan piridazinas no simétricas 1p ($R^4 \neq Cl$) en la reacción de Minisci, los regioisómeros 1q y 1r se generan en proporciones variables. Los compuestos de las fórmulas 1q pueden convertirse en 1s de acuerdo con el Esquema 1.

10

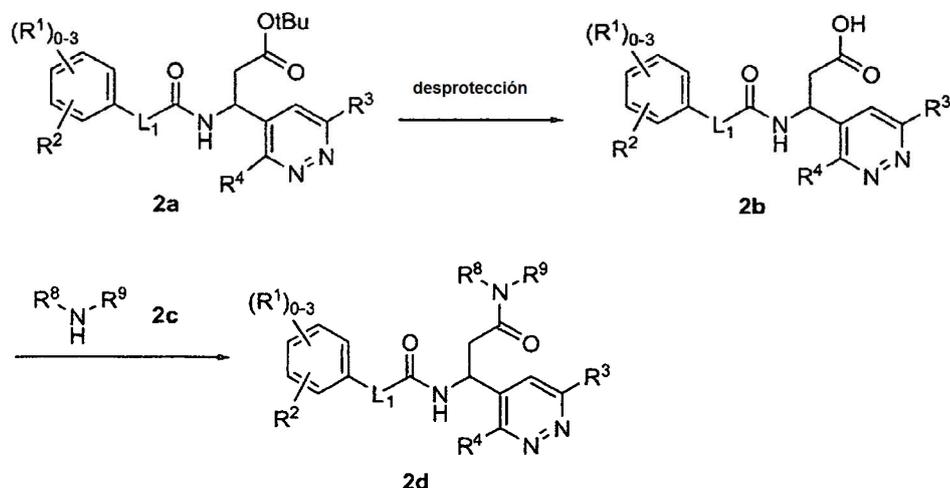
Esquema 1B



Los compuestos de esta invención, en los que R^{11} es $-CH_2C(O)NR^8R^9$ pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 2. La desprotección de 2a, preparado de acuerdo con el Esquema 1, con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano proporciona el ácido 2b. El acoplamiento de amida entre 2b y una amina adecuadamente sustituida 2c, que emplea reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 2d.

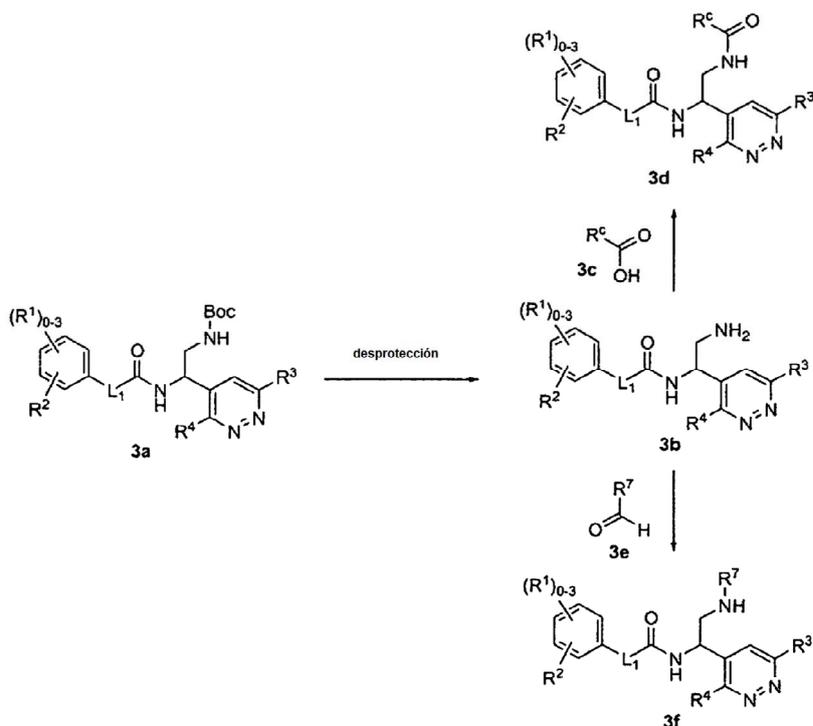
15

Esquema 2



Los compuestos de esta invención, en los que R¹¹ es -CH₂NHC(O)R^c o -CH₂NHR⁷ pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 3. La desprotección de 3a, preparado de acuerdo con el Esquema 1, con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano, proporciona la amina 3b. El acoplamiento de amida entre 3b y un ácido carboxílico adecuadamente sustituido 3c, o el éster carboxílico, cloruro de ácido o anhídrido activados correspondientes, que emplean reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 3d. La aminación reductora de 3b y un aldehído 3e o cetona adecuadamente sustituidos con un hidruro metálico, tal como triacetoxiborohidruro sódico en una mezcla de disolventes, tal como diclorometano y dimetilformamida, proporciona 3f.

10 Esquema 3

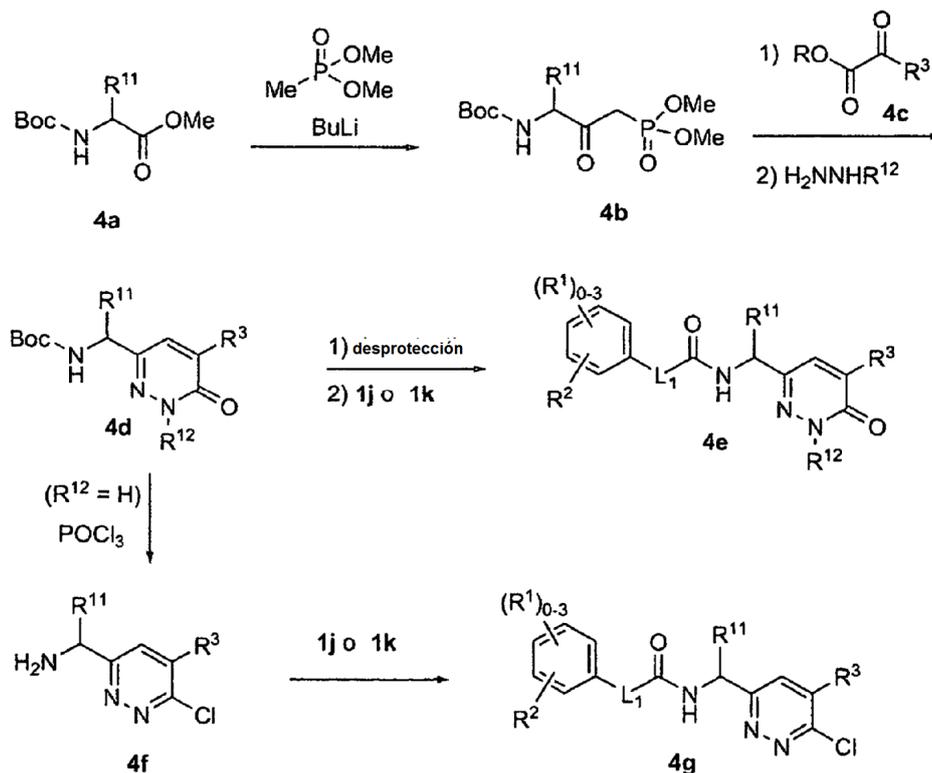


Los compuestos de piridazina adicionales de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. Un amino éster adecuadamente protegido 4a puede convertirse en el β-cetofosfonato correspondiente 4b por tratamiento con dimetilmetilfosfonato de litio. Después, el sistema de anillos de piridazina puede prepararse en una secuencia de dos etapas de un solo paso. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons de 4b y un α-cetoéster adecuadamente sustituido 4c, que está disponible en el mercado o se prepara usando un procedimiento modificado descrito por Domagala (Tetrahedron Lett. 21: 4997-5000), en presencia de base, tal como carbonato potásico en un

15

5 disolvente, tal como etanol o tetrahidrofurano da un derivado de cetona α,β -insaturado que después puede condensarse con un derivado de hidrazina adecuadamente sustituido, para dar la piridazinona 4d. La desprotección de 4d con ácido trifluoroacético proporciona la amina que puede acoplarse con 1j o 1k, de acuerdo con el Esquema 1, para proporcionar 4e. La piridazinona 4d, cuando $R^{12} = H$, puede tratarse con oxiclورو de fósforo para dar cloropiridazina Boc-desprotegida 4f. El acoplamiento de amida entre amina 4f y 1j o 1k, que emplea reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 4 g.

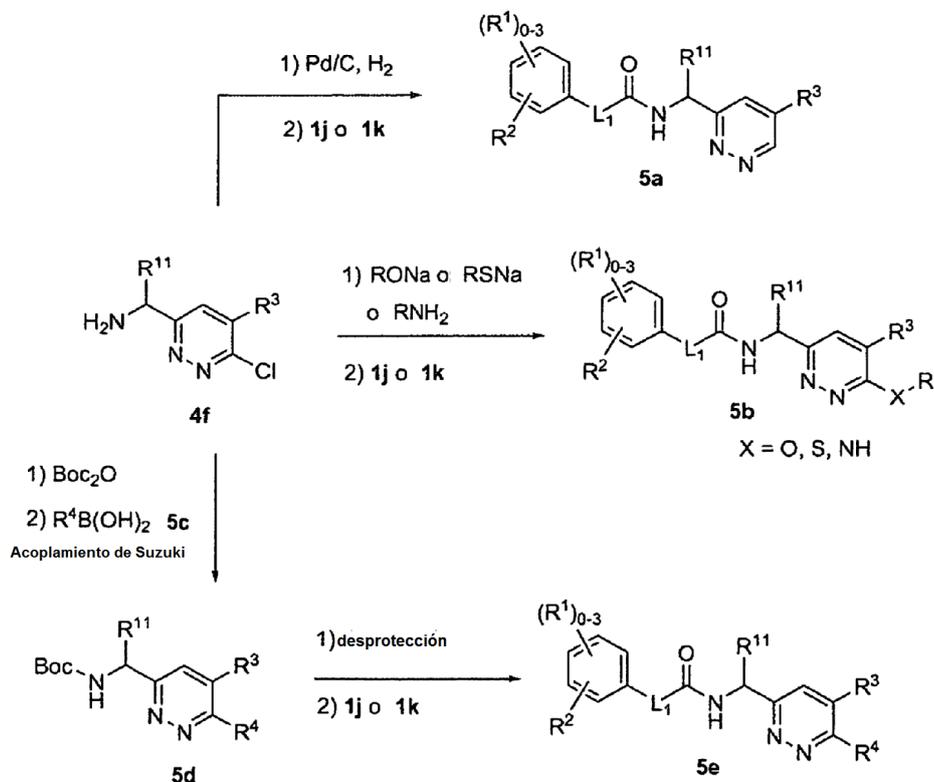
Esquema 4



10 Una diversidad de grupos R^4 pueden introducirse en el anillo piridazina como se ha descrito en el Esquema 5. La hidrogenólisis de 4f, como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona el derivado des-cloro que puede acoplarse con 1j o 1k para dar 5a. El cloro en 4f puede desplazarse con alcoholes y tioles en presencia de una base, tal como hidruro sódico, en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida para dar, después del acoplamiento con 1j o 1k, los compuestos 5b. Como alternativa, el cloro en 4f puede desplazarse con aminas para dar, después del acoplamiento con 1j o 1k, más compuestos de 5b. La protección de 4f con Boc_2O seguido de acoplamiento de Suzuki con ácido borónico 5c, empleando los reactivos que se han descrito en el Esquema 1, da 5d. La desprotección y el acoplamiento de amida con 1j o 1k, empleando reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 5e. La manipulación adicional de grupos funcionales usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica dará más compuestos de la invención.

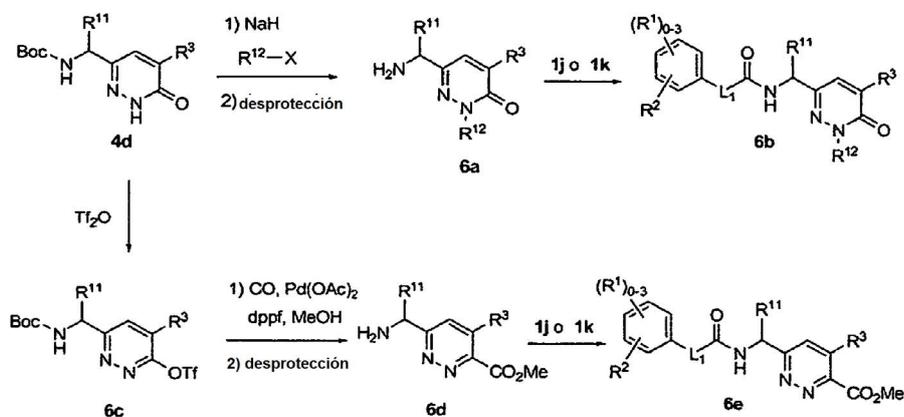
15

Esquema 5



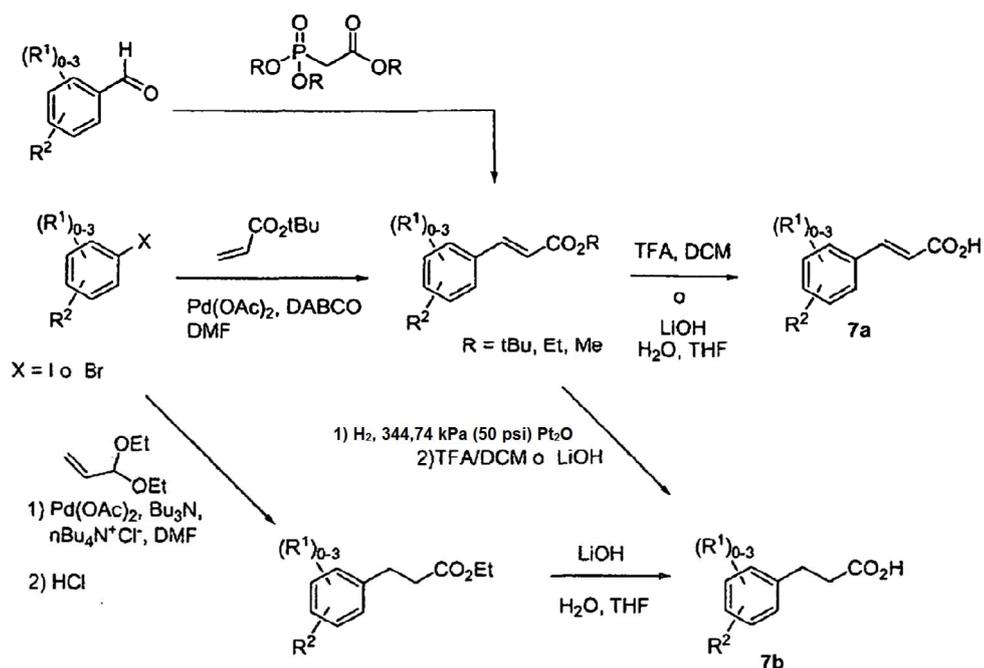
Los grupos R^4 y R^{12} adicionales pueden introducirse en el anillo piridazina como se ha descrito en el Esquema 6. La desprotonación de la piridazinona 4d con una base, tal como hidruro sódico en un disolvente, tal como THF o DMF y la interrupción con un haluro de alquilo, $R^{12}-X$, da el derivado de N-alquilo y la posterior desprotección proporciona la amina 6a. El acoplamiento de amida entre la amina 6a y 1j o 1k, empleando los reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 6b. La piridazinona 4d puede convertirse en el triflato 6c con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como piridina y en un disolvente, tal como diclorometano. La carbonilación catalizada con paladio del triflato 6c seguido de desprotección, da la amina 6d. El acoplamiento de amida entre la amina 6d y 1j o 1k, empleando reactivos de acoplamiento de amida adecuados como se ha descrito en el Esquema 1, proporciona 6e. La manipulación adicional de los grupos funcionales usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica dará compuestos adicionales de la invención.

Esquema 6



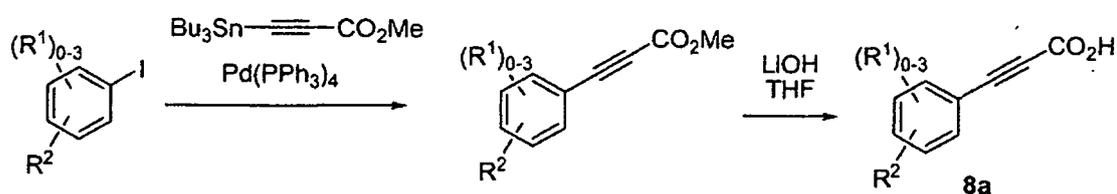
Los intermedios de ácido carboxílico de fórmula 1j, en la que $L_1 = -\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}=\text{CH}-$, útiles para la preparación de compuestos amida de esta invención pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 7.

Esquema 7



Los intermedios de ácido carboxílico de fórmula 1j, en la que $L_1 = -C\equiv C-$, útiles para la preparación de compuestos amida de esta invención pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 8.

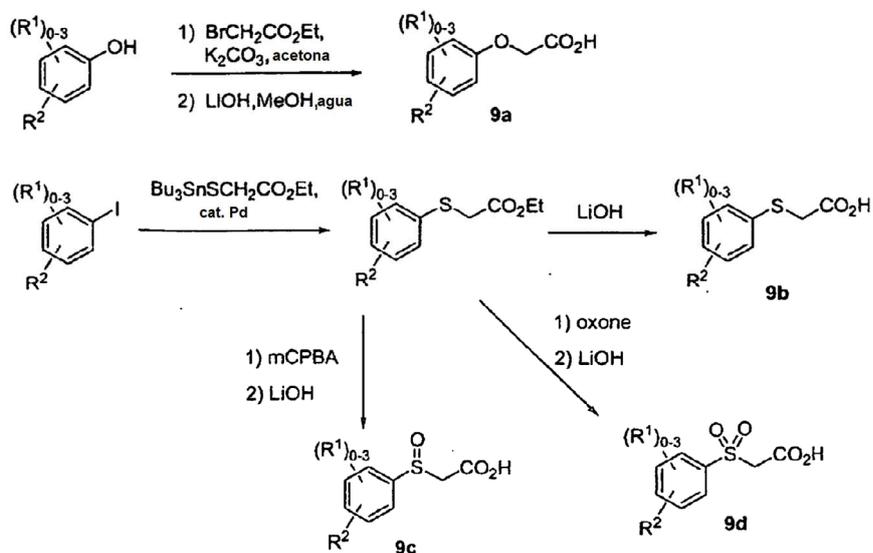
Esquema 8



5

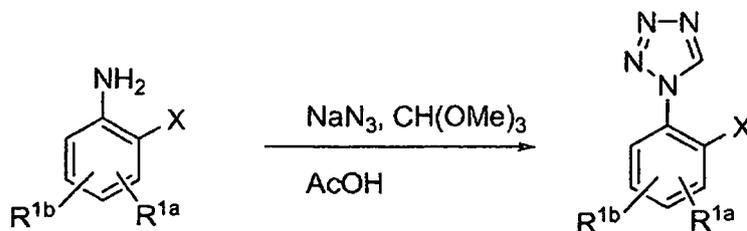
Los intermedios de ácido carboxílico de fórmula 1j, en la que $L_1 = -OCH_2-$ y $-S(O)_pCH_2-$, útiles para la preparación de compuestos amida de esta invención pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 9.

Esquema 9



Los materiales de partida adicionales útiles para la preparación de los ácidos fenil acrílicos o propanoicos adecuados mostrados en los Esquemas 7, 8 y 9, en los que R² es 1-tetrazolilo, pueden prepararse a partir de las anilinas correspondientes por tratamiento con azida sódica y trimetilortoformiato en ácido acético como se muestra en el Esquema 10.

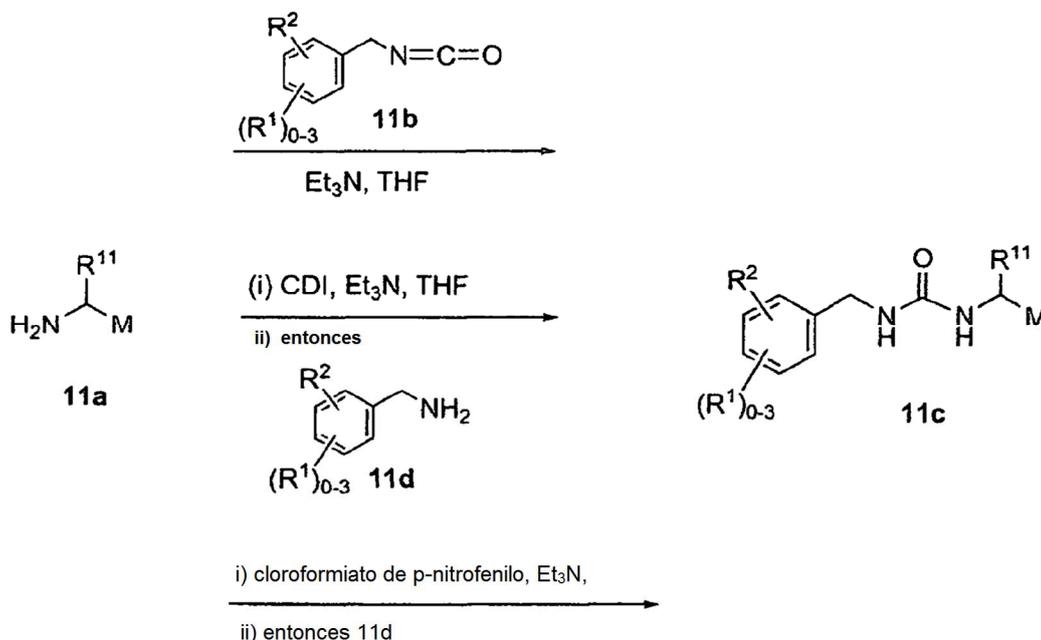
5 Esquema 10



X = Br, I, OH o CO₂H
 R^{1a} = H o halógeno
 R^{1b} = halógeno o alquilo

10 Los compuestos de esta invención, en los que L₁ es -CH₂NH-, pueden prepararse como se ha descrito en el Esquema 11. La condensación de una amina apropiadamente funcionalizada 11a, preparada como se ha descrito anteriormente, con un isocianato adecuadamente sustituido 11b en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o cloruro de metileno, en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropilamina o carbonato potásico, proporciona ureas de fórmula 11 c. Como alternativa, las ureas de fórmula 11 c de esta invención pueden prepararse por condensación de una amina 11 a con carbonildiimidazol en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida seguido de tratamiento *in situ* con una amina adecuadamente sustituida 11d. Los compuestos unidos a urea de esta invención de fórmula 11c también pueden prepararse por condensación del intermedio de amina 11a con cloroformiato de p-nitrofenilo en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina seguido de tratamiento del carbamato de p-nitrofenilo resultante con una amina apropiadamente sustituida 11d.

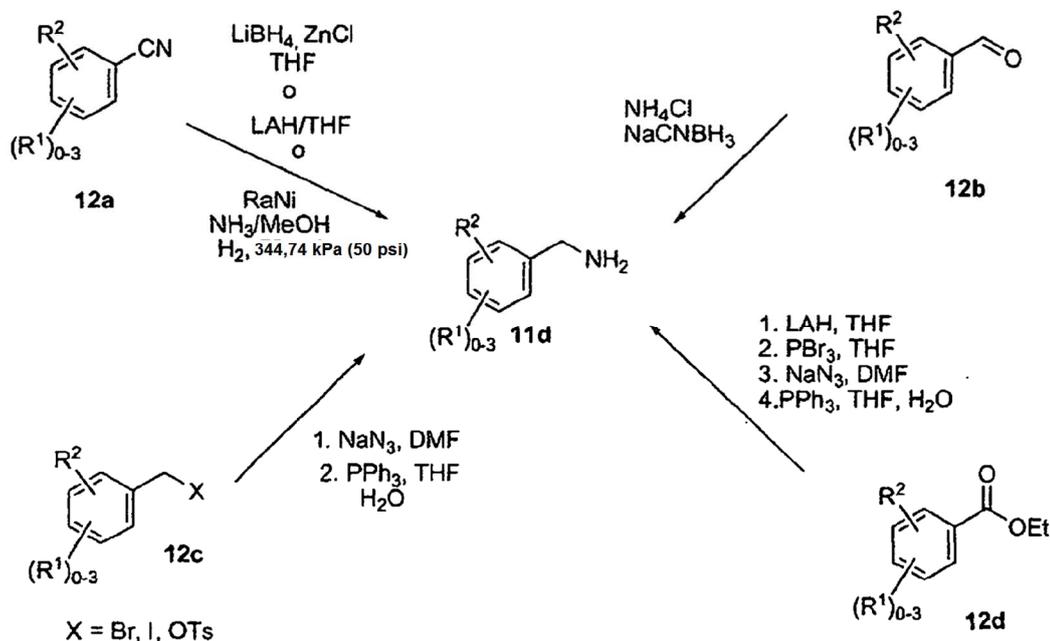
20 Esquema 11



25 Los isocyanatos de fórmula 11b usados en el Esquema 11 están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de las aminas correspondientes 11d por tratamiento con fosgeno o mediante diversos otros procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, H. Eckert y B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1987, 26: 894; H. Knolker y T. Braxmeier, *Synlett* 1997, 925; S. Porwanski y col., *Tetrahedron Lett.* 2004, 45: 5027). Las aminas de fórmula 11d también están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante los conocimientos de la técnica a partir de una diversidad de materiales de partida fácilmente accesibles, tales como nitrilos, aldehídos,

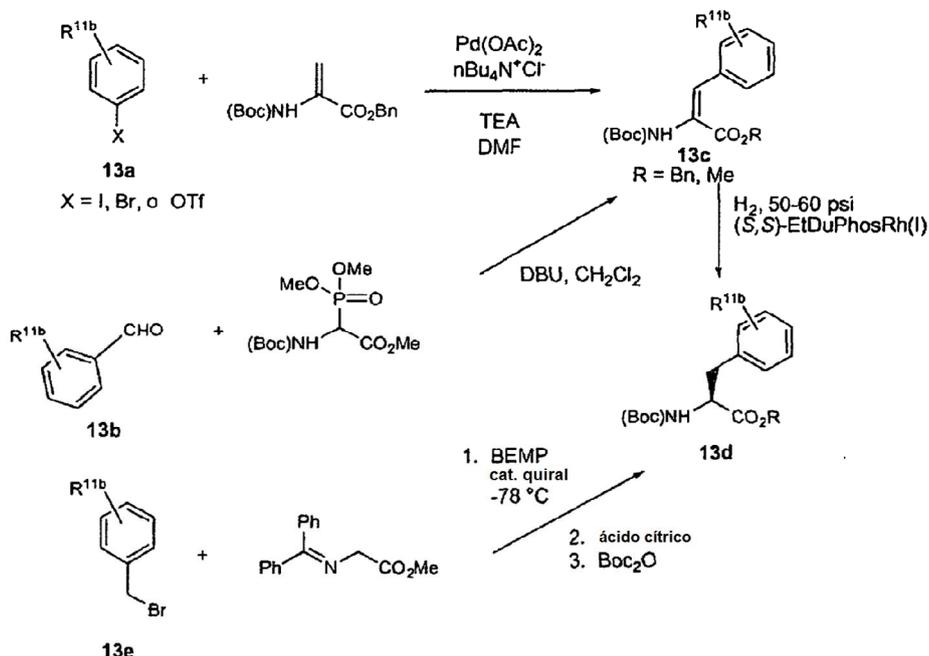
alcoholes, haluros, ácidos y ésteres mediante procedimientos que incluyen, pero sin limitación, los descritos en el Esquema 12.

Esquema 12



- 5 Los aminoácidos quirales útiles para la síntesis de piridazina y los compuestos de piridazinona de esta invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante cualquier de varios procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 13, los derivados de ácido didehidroamino de fórmula 13c
- 10 pueden reducirse para proporcionar los (S)-aminoácidos protegidos de fórmula 13d por 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 ácido didehidroamino de fórmula 13c pueden prepararse a través de varios
- 15 procedimientos, tales como, por ejemplo, un acoplamiento de Heck entre un yoduro, bromuro o tosilato de arilo de fórmula 13a y éster bencílico de Boc didehidroalanina, usando un procedimiento modificado de Carlstrom y col., (Synthesis 1989, 414). Como alternativa, los didehidroaminoácidos protegidos de fórmula 13c pueden prepararse por condensación de tipo Horner-Emmons de un aldehído de fórmula 13b con Boc-metil-2-(dimetilfosfona)glicinato,
- 20 usando modificaciones de los procedimientos bibliográficos (Wang y col., Tetrahedron 2002, 58: 3101). Los aminoácidos protegidos de fórmula 13d también pueden prepararse por alquilación de 2-(difenilmetilenoamino)acetato de metilo con un bromuro de bencilo apropiadamente 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 tratamiento moderado ácido y
- 25 protección de nuevo de la funcionalidad amino con un grupo Boc de acuerdo con procedimientos conocidos por un experto en la técnica. La sustitución de bromuros o yoduros de heteroarilo para 13a, aldehídos heteroarilo, heterocíclicos o alquilo para 13b, y heteroarilalquilo o bromuros de alquilo para 13e en el Esquema 13 conducirán a aminoácidos quirales adicionales útiles para la síntesis de compuestos de piridazina y piridazinona de esta invención. Por ejemplo, pueden usarse carbaldehídos de pirazol opcionalmente sustituidos en lugar de benzaldehídos 13b para dar compuestos de esta invención, en los que R¹¹ es un grupo pirazoliimeto opcionalmente sustituido.

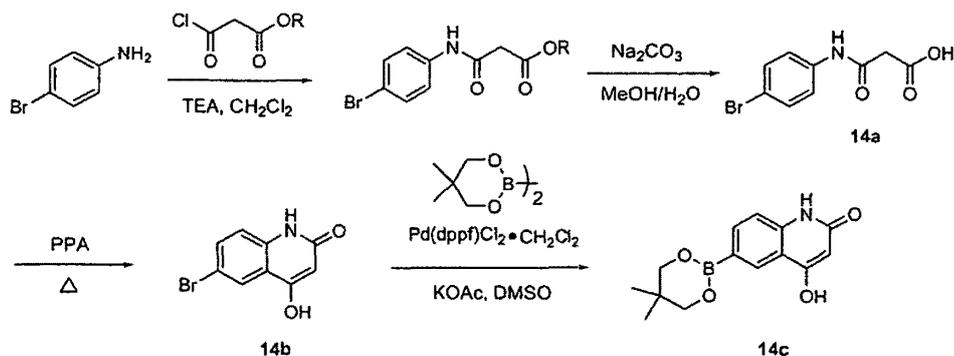
Esquema 13



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

Por ejemplo, el Esquema 14 describe la síntesis de un ejemplo específico de $\text{R}^3\text{-B}(\text{OR})_2$ (1e) cuando R^3 es un resto de 4-hidroxi quinolinona. La acilación intramolecular en Friedel-Craft de 14a en presencia de un ácido, tal como ácido polifosfórico (PPA), a temperatura elevada proporciona el derivado de 4-hidroxi quinolinona 14b. Después, el bromuro de arilo 14b se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como bis(neopentil glicolato)diboro para proporcionar el boronato correspondiente 14c usando el procedimiento de Ishiyama, T. y col., (J. Org. Chem. 1995, 60(23): 7508-7510). Puede usarse el boronato en lugar de ácidos borónicos para el acoplamiento a los haluros o triflatos de arilo/heteroarilo o el boronato puede convertirse en el ácido borónico.

Esquema 14

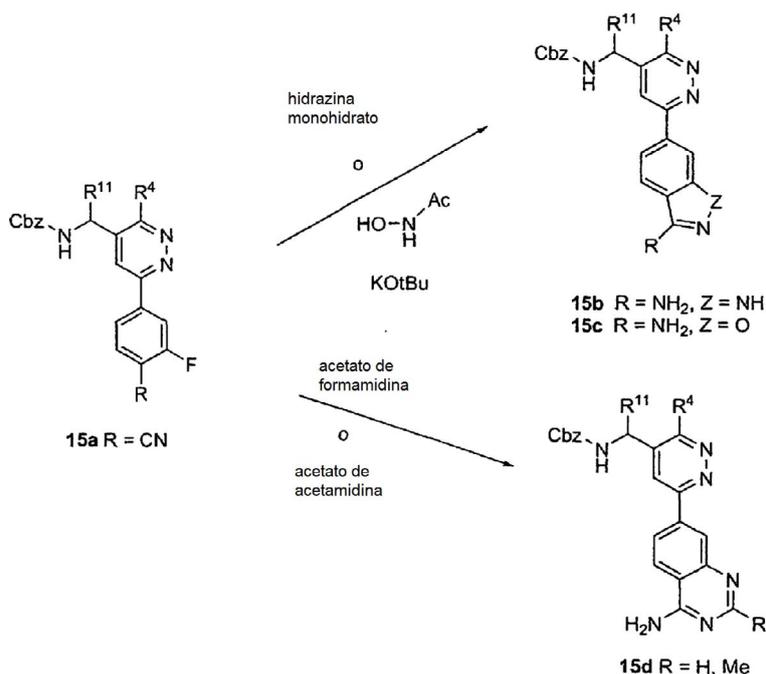


También se aprecia que el alcance de la síntesis del intermedio puede extenderse adicionalmente fuera del uso de la metodología de Suzuki ya que los haluros de arilo precusores que se han descrito anteriormente también son

precursores para 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).

5 Los ejemplos representativos de manipulación de grupos funcionales en R³ usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica se muestran en el Esquema 15. El calentamiento de 15a con hidrazina monohidrato en n-butanol da el 3-aminoindazol 15b. La reacción de 15a con ácido acetohidroxámico y terc-butóxido potásico en DMF de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Palermo (*Tetrahedron Letters* 1996, 37(17): 2885) proporciona el 3-aminobencisoxazol 15c. Como alternativa, el calentamiento de 15a con acetato de formamidina en DMA, de acuerdo con un procedimiento modificado descrito por Lam (*J. Med. Chem.* 2003, 46: 4405) da la 4-aminoquinazolina 15d.

Esquema 15



Debe apreciarse que las etapas de desprotección adicionales y las manipulaciones adicionales del grupo funcional de compuestos obtenidos a través de los Esquemas 1-15 anteriores usando procedimientos conocidos en la técnica proporcionarán después compuestos adicionales de esta invención.

15 En los siguientes procedimientos experimentales, las proporciones de las soluciones expresan una relación de volumen, a menos que se indique otra cosa. Los desplazamientos químicos por RMN (δ) se indican en partes por millón (ppm).

20 La purificación de los intermedios y los productos finales se realizó a través de cromatografía normal o de fase inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos rellenos previamente de SiO₂ eluyendo con gradientes de hexanos y acetato de etilo a menos que se indique otra cosa. El análisis por HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes del disolvente A (agua al 90%, metanol al 10%, TFA al 0,1%) y el disolvente B (agua al 10%, metanol al 90%, TFA al 0,1%, UV 220 nm) o con gradientes del disolvente A (agua al 90%, acetonitrilo al 10%, TFA al 0,1%) y el disolvente B (agua al 10%, acetonitrilo al 90%, TFA al 0,1%, UV 220 nm) o con gradientes del disolvente A (agua al 98%, acetonitrilo al 2%, TFA al 0,05%) y el disolvente B (acetonitrilo al 98%, agua al 2%, TFA al 0,05%, UV 254 nm).

25 A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica de fase inversa usando la columna Waters SUNFIRE™ (3,5 μ m C18, 4,6 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100% de disolvente B durante 10 min y después del 100% de disolvente B durante 5 min. El disolvente A es (agua al 95%, acetonitrilo al 5%, TFA al 0,05%) y el disolvente B es (agua al 5%, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 254 nm). Procedimiento B: Agilent Zorbax (3,5 μ m C18, 4,6 x 75 mm) eluyó a 2,5 ml/min con un gradiente de 8 min del 100% de A a B al 100% (A: metanol al 10%, agua al 89,9%, H₃PO₄ al 0,1%; B: agua al 10%, metanol al 30 89,9%, H₃PO₄ al 0,1%, UV 220 nm).

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación sanguínea es esencial para la regulación de la hemostasia de un organismo, también está

involucrada en numerosas afecciones patológicas. En la trombosis, se puede formar un coágulo sanguíneo, o trombo, que obstruye la circulación de forma local, causando isquemia y lesiones en los órganos. De forma alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desplazarse y quedar posteriormente atrapado en un vaso distal, donde causa de nuevo isquemia y daño en los órganos. Las enfermedades originadas por la formación de trombos patológicos se denominan de forma colectiva trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en las cavidades del corazón, apoplejía isquémica, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce en superficies artificiales en contacto con la sangre, que incluyen catéteres, endoprótesis vasculares y válvulas cardíacas artificiales.

10 Algunas afecciones contribuyen al riesgo del desarrollo de trombosis. Por ejemplo, las alteraciones en las paredes de los vasos sanguíneos, los cambios en el flujo sanguíneo y las alteraciones de la composición en el compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen de forma colectiva como tríada de Virchow (Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition, p. 853, 2006, editado por Colman, R.W. et al. publicado por Lippincott Williams & Wilkins).

15 Los agentes antitrombóticos se administran con frecuencia a pacientes con riesgo de desarrollar afecciones tromboembólicas debido a la presencia de uno o más factores de riesgo de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en una intervención de cirugía ortopédica (por ejemplo, reemplazo de cadera y rodilla), se administra con frecuencia un agente antitrombótico antes del procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico equilibra el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasia), el daño quirúrgico potencial de las paredes de los vasos sanguíneos, así como los cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo del uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la dosificación de aspirina, un inhibidor de la activación plaquetaria, en pacientes con riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien reconocidos en estas afecciones incluyen la edad, género, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones lipídicas y obesidad.

20 Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, que sigue a un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V de Leiden) y con factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo), se dosifican con anticoagulantes para prevenir la aparición recurrente de trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con historia de infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo. En un escenario clínico, se puede usar una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un evento trombótico secundario.

25 Los agentes antitrombóticos también se administran para tratar los estados patológicos (es decir, para detener su desarrollo) después de que éstos ya hayan comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda se tratan con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o heparina de bajo peso molecular) para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones venosas. Con el paso del tiempo, estos agentes también pueden causar una regresión del estado patológico debido a que el equilibrio entre los factores protrombóticos y las rutas anticoagulante/profibrinolítica cambia en favor de estas últimas. Ejemplos en el caso vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio o síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y posibilitar finalmente una regresión de las oclusiones trombóticas.

30 De esta manera, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción del riesgo) de afecciones tromboembólicas, así como para el tratamiento de procedimientos trombóticos ya existentes. Los fármacos que inhiben la coagulación sanguínea, o anticoagulantes, son "los agentes fundamentales para la prevención y tratamiento de afecciones tromboembólicas" (Hirsh, J. et al., Blood 2005, 105:453-463).

35 Una ruta alternativa de la iniciación de la coagulación es operativa cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante hemodiálisis, cirugía cardiovascular con bomba, injertos de vasos sanguíneos, sepsis bacteriana), en las superficies de las células, receptores celulares, desechos celulares, ADN, ARN, y matrices extracelulares. Este procedimiento se denomina también activación de contacto. La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula de factor XII, que de ese modo facilita la activación de las moléculas proteolíticas activas de factor XII (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene un determinado número de proteínas objetivo, que incluyen la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa adicionalmente el factor XII, que conduce a una amplificación de la activación de contacto. De forma alternativa, la serina proteasa proilicarboxipeptidasa pueda activar la calicreína plasmática complejada con quinínogeno de alto peso molecular en un complejo multiprotéico formado en la superficie y en las matrices de las células (Shariat-Madar et al., Blood 2006, 108:192-199). La activación por contacto es un proceso mediado por una superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación, y es mediado, al menos en parte, por rutas celulares fibrinolíticas, de complemento, de quinínogeno/quinina y otras rutas celulares humorales (para una revisión véase, Coleman, R., Contact Activation Pathway, pp. 103-122 in Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Schmaier A.H., Contact Activation, pp. 105-128 in Thrombosis and Hemorrhage, 1998). La relevancia biológica del sistema de activación de contacto para las enfermedades tromboembólicas se sustenta con el

fenotipo de los ratones con déficit de factor XII. De forma más específica, los ratones con déficit de factor XII se protegieron de la oclusión vascular trombótica en diversos modelos de trombosis así como modelos de apoplejía y el fenotipo de ratones con déficit de factor XII era idéntico al de ratones con déficit de factor XI (Renne et al., J. Exp. Medicine 2005, 202:271-281; Kleinschmitz et al., J. Exp. Med. 2006, 203:513-518). El hecho de que el factor XI esté corriente abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con déficit de factor XII y XI sugieren que el sistema de activación de contacto podría tener una mayor importancia en la activación *in vivo* del factor XI.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa semejante a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-1370 interno produce una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica típica semejante a la tripsina (H413, D464, y S557). Se cree que la activación del factor XI mediante la trombina ocurre en superficies cargadas de forma negativa, de forma más probable en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos (130-500/plaqueta) de alta afinidad (0.8 nM) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a la superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal (Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med. 2000, 10:198-204.).

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos C terminales de lisina y arginina en la fibrina, lo que reduce la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente del activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos del factor XIa, la descomposición de coágulos puede ocurrir de forma más rápida y de manera independiente a la concentración de TAFI en el plasma (Bouma, B.N. et al., Thromb. Res. 2001, 101:329-354.). De esta manera, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

Las evidencias adicionales de los efectos antitromboembólicos producidos al tomar como diana el factor XI se derivan de ratones con déficit de factor XI. Se ha demostrado que la deficiencia total del factor XI protegió a los ratones de trombosis arterial carótida inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., Thromb. Haemost. 2002, 87:774-777; Wang et al., J. Thromb. Haemost. 2005, 3:695-702). El déficit de factor XI también rescata el fenotipo perinatal letal de déficit total de proteína C (Chan et al., Amer. J. Pathology 2001, 158:469-479). Además, en babuinos con reactividad cruzada, la función que bloquea los anticuerpos frente al factor XI humano protegen contra la trombosis de derivación arterial venosa del babuino (Gruber et al., Blood 2003, 102:953-955). También se ha desvelado la evidencia de un efecto antitrombótico de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en la publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2004/0180855A1. Tomados en su conjunto, estos estudios sugieren que tomando como diana el factor XI se reducirá la propensión a las enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

La evidencia genética indica que el factor XI no es necesario para la hemostasia normal, que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI comparado con los mecanismos antitrombóticos competidores. A diferencia de la hemofilia A (déficit de factor VIII) o hemofilia B (déficit de factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que causan el déficit del factor XI (hemofilia C) tienen como resultado solamente una leve o moderada diátesis hemorrágica que se caracteriza de forma primaria por hemorragia posoperatoria o postraumática, pero raras veces espontánea. La hemorragia posoperatoria se produce en la mayoría de los casos en tejidos con una elevada concentración de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de forma fortuita por la prolongación preoperatoria del aPTT (sistema intrínseco) sin un historial de hemorragia anterior.

El aumento de seguridad de la inhibición del factor XIa como en una terapia de anticoagulación se confirma adicionalmente por el hecho de que los ratones factor XI knock-out, que no tienen proteína de factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal, y tienen una longevidad normal. No se ha indicado ninguna evidencia de hemorragia espontánea. El aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de una manera dependiente de la dosis genética. De forma interesante, incluso después de una estimulación grave del sistema de coagulación (transección de la cola) el tiempo de hemorragia no se prolonga de forma significativa comparado con los compañeros de camada heterocigóticos y de tipo salvaje (Galiani, D., Frontiers in Bioscience 2001, 6:201-207; Galiani, D. et al., Blood Coagulation and Fibrinolysis 1997, 8:134-144.). Tomadas en su conjunto, estas observaciones sugieren que se tolerarían bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto es, a diferencia de los experimentos genéticos dirigidos con otros factores de coagulación, excluyente del factor XII.

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

701.).

La calicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. Su estructura genética es similar a la del factor XI. En su conjunto, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática es homóloga en un 58% con la del factor XI. La activación proteolítica mediante el factor XIIIa en un enlace I 389- R390 interno produce una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína plasmática se sitúa en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con inhibidores de proteasa, incluyendo la alfa 2 macroglobulina y el inhibidor C1. De forma interesante, la heparina acelera de forma considerable la inhibición de la calicreína plasmática mediante antitrombina III en presencia de un quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayoría de la calicreína plasmática circula en un complejo con HMWK. La calicreína plasmática escinde el HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina da como resultado un aumento de la permeabilidad y la vasodilatación vascular (para una revisión véase, Coleman, R., Contact Activation Pathway, pp. 103-122 in Hemostasis and Thrombosis, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Schmaier A.H., Contact Activation, pp. 105-128 in Thrombosis and Hemorrhage, 1998).

También, se prefiere descubrir nuevos compuestos con una actividad mejorada en los ensayos de coagulación *in vitro*, comparados con los inhibidores conocidos de la serina proteasa, tales como el ensayo del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) o el ensayo del tiempo de protrombina (PT) (para una descripción de los ensayos de aPTT y PT véase Goodnight, S.H., Hathaway, W.E., Screening Tests of Hemostasis in Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide, 2nd Edition, McGraw-Hill: New York, 2001, pp. 41-51).

También se prefiere y se desea descubrir compuestos con características ventajosas y mejoradas comparadas con los inhibidores conocidos de la serina proteasa, en una o más de las siguientes categorías que se ofrecen como ejemplos, y no se pretende que sean limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, vida media y aclaramiento; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que disminuyan las características máxima a mínima de la concentración sanguínea; (e) factores que incrementen la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyan los inconvenientes de las interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que disminuyan la posibilidad de efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad con respecto a otras dianas biológicas; y (h) factores que mejoren los costes y la viabilidad de fabricación.

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores del factor XIa de molécula pequeña en modelos de trombosis arterial en conejo y rata, a dosis que mantenían la hemostasia (Wong P.C. et al., American Heart Association Scientific Sessions, November 12-15, 2006, Abstract No. 6118; Schumacher, W. et al., Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005, Vol. 3, Supplement 1 : P1228; Schumacher, W.A. et al., European Journal of Pharmacology, in press). Además, se observó que la prolongación del aPTT *in vitro* por inhibidores específicos del factor XIa es un buen factor predictivo de la eficacia en nuestros modelos de trombosis. De esta manera, el ensayo de aPTT *in vitro* se puede usar como un sustituto de la eficacia *in vivo*.

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

Como se usa el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, de forma particular en un humano, e incluye: (a) inhibición del estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) alivio del estado patológico, es decir, causar la regresión del estado patológico.

Como se usa el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubre el tratamiento preventivo de un estado patológico subclínico en un mamífero, de forma particular en un humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de aparición de un estado patológico clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en base a factores que se sabe que aumentan el riesgo de sufrir un estado patológico clínico comparando con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento de un sujeto que aún no ha presentado un estado patológico clínico, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición del mismo o similar estado patológico clínico.

Como se usa en el presente documento, la "reducción del riesgo" cubre las terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estado patológico clínico. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

"La cantidad terapéuticamente efectiva" tiene por objeto incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sólo o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplican combinación, el término se refiere a las cantidades combinadas de ingredientes activos que dan como resultado la prevención o el efecto terapéutico, tanto si se administran en combinación, de forma seriada, o de forma simultánea.

El término "trombosis", como se usa el presente documento, se refiere a la formación o presencia de un trombo (o trombos); que coagula en el interior de un vaso sanguíneo y que puede causar isquemia o un infarto de los tejidos alimentados por el vaso. El término "embolia", como se usa el presente documento, se refiere al bloqueo súbito de una arteria por un coágulo o por un material extraño que ha llegado a dicho lugar alojado en 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 acarreado por la corriente sanguínea desde su lugar de origen para taponar otro vaso sanguíneo. El término "trastornos tromboembólicos" implica tanto los trastornos "trombóticos" como los "embólicos" (definidos anteriormente).

5 El término "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento incluye los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, los trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos, y los trastornos tromboembólicos en las cavidades del corazón o en la circulación periférica. El término "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento también incluye trastornos específicos seleccionados entre, pero no limitados a: angina inestable u otro síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio primario o recurrente, muerte súbita por isquemia, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar y la trombosis resultante de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, pero no se limitan a: válvulas protésicas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y cavidades del corazón o corazones artificiales, e injertos de vasos sanguíneos. Los procedimientos incluyen, pero no se limitan a: by-pass cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea, y hemodiálisis. En otra realización, el término "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar y la trombosis que resulta de los implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y la trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en la que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en la que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y la trombosis resultante de implantes y dispositivos médicos.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en la que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de los implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en la que el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "apoplejía", como se usa en el presente documento, se refiere a apoplejía embólica o apoplejía aterotrombótica que se presentan a partir de la trombosis oclusiva en la carótida común, la carótida interna o las arterias intracerebrales.

55 Se señala que la trombosis incluye la oclusión en los vasos sanguíneos (por ejemplo, después de un by-pass) y la reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden ser el resultado de afecciones que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas, y complicaciones del embarazo.

60 Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia a los pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero no se limitan a, género, edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes

mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son al mismo tiempo factores de riesgo para las complicaciones de la aterosclerosis, es decir, para los trastornos tromboembólicos.

De forma similar, la fibrilación arterial se asocia con frecuencia a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación arterial y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad reumática del corazón, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad hipertensiva cardiovascular, enfermedad crónica pulmonar, y una diversidad de anomalías cardíacas de todo tipo tales como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia con frecuencia a la aterosclerosis y a los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el más común tipo 2 incluyen, pero no se limitan a, historia familiar, obesidad, inactividad física, raza / etnia, deficiencias previas en el ensayo de ayuno de glucosa o de tolerancia a la glucosa, historia de diabetes mellitus gestacional o parto de un "niño grande", hipertensión, colesterol HDL bajo y síndrome ovárico policístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen la aparición de mutaciones funcionales en los factores de coagulación o la pérdida de mutaciones funcionales en las rutas anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado con una diversidad de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, tumores malignos gastrointestinales, y linfomas Hodgkin y no Hodgkin. Los estudios recientes sugieren que la frecuencia de cáncer en pacientes con trombosis se refleja en la frecuencia de un tipo particular de cáncer en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore) 1999, 78(5):285-291; Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.* 1996, 334(11):677-681; Blom, J.W. et al., *JAMA* 2005, 293(6):715-722). Por lo tanto, los cánceres más comunes asociados con trombosis en los hombres son el cáncer de próstata, colorectal, de cerebro y de pulmón, y en las mujeres son el cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La relación observada de tromboembolia venosa (VTE) en los pacientes de cáncer es significativa. Las relaciones variables de VTE entre diferentes tipos de tumores se relacionan con toda probabilidad con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer con riesgo de trombosis pueden poseer uno o todos de los siguientes factores de riesgo: (i) el estadio del cáncer (es decir, presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres venosos centrales, (iii) la cirugía y las terapias anticáncer que incluyen quimioterapia, y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. De esta manera, es una práctica clínica habitual la dosificación a pacientes que tengan tumores avanzados con heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir los trastornos tromboembólicos. Se han aprobado por la FDA un determinado número de preparaciones de heparina de bajo peso molecular para estas indicaciones.

Existen tres situaciones clínicas principales que consideran la prevención de VTE en un paciente médico de cáncer: (i) el paciente está echado en cama durante períodos de tiempo prolongados; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente está con catéteres venosos centrales permanentes. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en los pacientes de cáncer que se someten a cirugía (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery* 2001, 88:913-930.).

A. Ensayos *In Vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, se pueden determinar usando una serina proteasa adecuada purificada, respectivamente, y un sustrato sintético apropiado. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico de la serina proteasa adecuada se midió tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (paranitroanilina), que se monitorizó de forma espectrofotométrica mediante la medición del aumento del absorbancia a 405 nm, o la liberación de AMC (amino metilcumarina), que se monitorizó de forma espectrofotométrica mediante la medición del aumento en la emisión a 460 nm con una excitación a 380 nm. Una disminución en la velocidad del cambio de absorbancia o fluorescencia en presencia de inhibidor es indicativa de inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos por alguien experto en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan en forma de la constante inhibitoria, K_i .

Las determinaciones del factor XIa se realizaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 al 0,1% (polietilenglicol; JT Baker or Fisher Scientific). Las determinaciones se realizaron utilizando factor XIa humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pGlu-Pro-Arg-pNA; Chromogenix o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

Las determinaciones de factor VIIa se realizaron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M y tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,1 % a un pH de 7,5. Las determinaciones se realizaron usando factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de ensayo final de 1-5 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 10-40 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromogenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001-0,0075 M.

Las determinaciones de factor IXa se realizaron en cloruro cálcico 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, Refludan 0,0001 M (Berlex), base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5% a un pH 7,4. Se añadió Refludan para inhibir las pequeñas cantidades

de trombina de las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se realizaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafuor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

5 Las determinaciones de factor Xa se realizaron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando 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 (gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix) a una concentración de 0,0002-0,00035 M.

10 Las determinaciones de factor XIIa se realizaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM, y PEG 8000 a 0,1%. Las determinaciones se realizaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético Spectrozyme #312 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

15 Las determinaciones de calicreína plasmática se realizaron en tampón fosfato sódico 0,1 M a pH 7,5 que contenía cloruro sódico 0,1-0,2 M y PEG 8000 al 0,5%. Las determinaciones se realizaron usando calicreína plasmática humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración 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 Km utilizado para el cálculo de Ki fue 0,00005 a 0,00007 M.

20 Las determinaciones de trombina se realizaron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro sódico 0,2 M 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 0,0002-0,00026 M.

25 La constante de Michaelis, Km, para la hidrólisis del sustrato por cada proteasa, se determinó 25 °C usando el método de Lineweaver y Burk. Los valores de Ki se determinaron permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia del inhibidor. Las reacciones se llevaron a cabo durante períodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (velocidad de cambio de la absorbancia o fluorescencia en función del tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de Ki: $(v_0 - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$ para una inhibición competitiva con un lugar de unión;

$$v_s/v_0 = A + ((B-A)/1 + ((IC_{50}/(I^n))));$$

y

30
$$K_i = IC_{50}/(1 + S/K_m)$$

para un inhibidor competitivo

en las que

- 35 v_0 es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;
- v_s es la velocidad presencia de inhibidor;
- I es la concentración de inhibidor;
- A es la actividad mínima remanente (normalmente ajustada a cero);
- B es la actividad máxima remanente (normalmente ajustada a 1.0);
- n es el coeficiente de Hill, una medida del número y cooperatividad de los sitios de unión potencial de inhibidor;
- 40 IC_{50} es la concentración de inhibidor que produce el 50% de inhibición en las condiciones del ensayo;
- K_i es la constante de disociación del complejo enzima: inhibidor;
- S es la concentración de sustrato; y
- K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

45 La selectividad de un compuesto se puede evaluar tomando la relación del valor de Ki para una proteasa determinada con el valor de Ki para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para el factor XIa frente a la proteasa P = Ki para la proteasa P / Ki para el factor XIa). Los compuestos con unas relaciones de selectividad > 20 se consideran selectivos. Los compuestos con unas relaciones de selectividad > 100 son preferentes, y los compuestos con unas relaciones de selectividad > 500 son más preferentes.

50 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación se puede determinar usando un ensayo de coagulación estándar o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación del plasma en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido por el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este ensayo se pueden expresar como IC1.5x o IC2x, la concentración de inhibidor necesaria para

umentar el tiempo de coagulación en un 50 o en un 100 por ciento, respectivamente. Se determinan las IC1.5x o IC2x mediante interpolación lineal a partir de las gráficas de los tiempos de coagulación relativos frente a la concentración de inhibidor usando la concentración de inhibidor que abarca la IC1.5x o la IC2x.

- 5 Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como el plasma obtenido a partir de un determinado número de especies animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Un compuesto se diluye en plasma comenzando con una solución patrón 10 mM en DMSO. La concentración final de DMSO es menor del 2%. Los ensayos de coagulación del plasma se realizan en un analizador de coagulación automático (Sysmex, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, los tiempos de coagulación se pueden determinar a partir de humanos o especies animales de laboratorio dosificados con compuestos de la presente invención.
- 10 El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando Alexin (Trinity Biotech, Irlanda) siguiendo las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante un minuto. Se añade Alexin (0,05 ml) al plasma y se incuba durante otros 2 a 5 minutos. Se añade cloruro cálcico (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos que transcurre desde el momento en que se añade el cloruro cálcico hasta que se detecta el coágulo.
- 15 El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (Thromboplastin C Plus, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante un minuto. La tromboplastina (0,1 ml) se añade al plasma para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos que transcurre desde el momento en que se añade la tromboplastina hasta que se detecta el coágulo.

B. Ensayos *In Vivo*

- 20 La eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos se puede determinar usando modelos de trombosis *in vivo* adecuados, que incluyen los Modelos *In Vivo* de Trombosis Arterial Carótida Inducidos Eléctricamente y los Modelos *In Vivo* de Trombosis de Derivación Arteriovenosa de Conejo.

a. Modelo *In Vivo* de Trombosis Arterial Carótida Inducido Eléctricamente (ECAT).

- 25 El modelo ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295:212-218), se pudo usar en el presente estudio. Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementaron según necesidades. Se colocó una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida aislada para monitorizar el flujo de sangre. Se administraron los agentes o vehículos de ensayo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes o después del comienzo de la trombosis. El tratamiento del fármaco anterior al comienzo de la trombosis se utilizó para establecer un modelo de la capacidad de los agentes del ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del comienzo se utilizó para establecer un modelo de la capacidad para tratar la enfermedad trombótica existente. La formación de trombos se indujo mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 minutos a 4 mA usando un electrodo externo bipolar de acero inoxidable. Se mide el flujo sanguíneo de la carótida de forma continua durante un periodo de 90 minutos para monitorizar la oclusión inducida por los trombos.
- 30 Se calcula el flujo sanguíneo total de la carótida mediante una regla trapezoidal. A continuación se determina el flujo medio de la carótida durante 90 minutos mediante la conversión del flujo sanguíneo total de la carótida durante 90 minutos en un porcentaje del flujo sanguíneo total de la carótida de control, que resultaría si el flujo sanguíneo de control se hubiera mantenido de forma continua durante 90 minutos. Se estima la ED₅₀ (dosis que aumenta el flujo sanguíneo medio de la carótida durante 90 minutos un 50% sobre el de control) de los compuestos mediante un programa de regresión no lineal por mínimos cuadrados que utiliza la ecuación sigmoide E_{max} de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).
- 35
- 40

b. Modelo *In Vivo* de Trombosis de Derivación Arteriovenosa (AV) de Conejo.

- 45 El modelo de derivación AV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 292: 351-357), se puede utilizar el presente estudio. Se anestesiaron conejos blancos de Nueva Zelanda macho con ketamina (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos anestésicos se suplementaron según necesidades. Se aisló y se introdujo un catéter en la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conectó un dispositivo de derivación AV relleno de solución salina entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza exterior de tubo tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza de tubo interior (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también
- 50 consiste en una trama de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV hasta la vena femoral. La exposición del flujo sanguíneo a la trama de seda induce la formación de trombos de forma considerable. Cuarenta minutos después, se desconecta la derivación y se pesa la trama de seda cubierta de trombos. Se administran los agentes o vehículos de ensayo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombos se determina
- 55 para cada grupo de tratamiento. Se estiman los valores de ID₅₀ (dosis que produce un 50% de inhibición de la formación de trombos) mediante un programa de regresión no lineal por mínimos cuadrados que utiliza la ecuación sigmoide E_{max} de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

El efecto antiinflamatorio de estos compuestos se puede demostrar en un ensayo de extravasación de colorante Azul

de Evans usando ratones con déficit de inhibidor de la C1 estearasa. En este modelo, lo ratones se dosifican con un compuesto de la presente invención, se les inyecta colorante Azul de Evans a través de la vena de la cola, y se determina la extravasación del colorante azul mediante técnicas espectrofotométricas a partir de extractos de tejido.

5 La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir o prevenir el síndrome sistémico de respuesta inflamatoria, por ejemplo, como se observa durante los procedimientos cardiovasculares con bomba, se puede ensayar en sistemas de perfusión *in vitro*, o mediante procedimientos quirúrgicos con bomba en grandes mamíferos, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen por ejemplo la reducción de la pérdida de plaquetas, reducción de los complejos plaqueta / célula sanguínea blanca, reducción de los niveles de elastasa de neutrófilo en plasma, reducción de los factores de activación del complemento, y la reducción de la activación y/o el consumo de proteínas de activación de contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidores de la C1 estearasa).

10 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, en particular la trombina humana, la calicreína plasmática humana y la plasmina humana. A causa de su acción inhibitoria, los compuestos de la presente invención se indican para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, que incluyen la coagulación sanguínea, fibrinólisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación, y la curación de las heridas catalizada por las clases de enzimas mencionadas anteriormente. De forma específica, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de una actividad elevada de la trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tales como infarto de miocardio, y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre a plasma para diagnóstico y otros propósitos comerciales.

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas ellas usando formas de dosificación bien conocidas por aquellos habitualmente expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado en base a la ruta de administración elegida y a la práctica farmacéutica estándar.

30 El término "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios aceptados de forma general en la técnica para el suministro de agentes activos biológicamente a animales, en particular mamíferos, que incluye, por ejemplo, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes de regulación de flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de reparto, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien conocidos en el ámbito de aquellos habitualmente expertos en la materia. Éstos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se va administrar la composición que contiene el agente; la ruta de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas sólidas y semisólidas de dosificación. Dichos vehículos pueden incluir un determinado número de ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, tales como ingredientes adicionales que se incluyen en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por aquellos habitualmente expertos en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores involucrados en su selección, se encuentran en una diversidad de recursos fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990.

50 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención podrá variar, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente en particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; la clase de tratamientos concurrentes; la frecuencia del tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

60 A modo de directriz general, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferentes variarán entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los

compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas dos, tres, o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante administración parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede suministrar de forma continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para el suministro por vía intramuscular y subcutánea que asegure la liberación gradual del ingrediente farmacéutico activo.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administra en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación podrá ser, por supuesto, continua mejor que intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran generalmente en una mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados de forma colectiva en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma de administración deseada, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, elixires y jarabes orales, y consecuentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo oral, inerte y no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como la lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes orales del fármaco se pueden combinar con cualquier vehículo oral, inerte y no tóxico farmacéuticamente aceptable tales como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los agentes desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos directores del fármaco. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros del ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poli ϵ -caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihdropiranos, policianoacilatos, y bloques reticulados o amfipáticos de copolímeros de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará presente de forma ordinaria en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95% en peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de la celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Se pueden usar diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar en forma de productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua de medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden tener un recubrimiento de azúcar o de una película de azúcar para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

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

En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y las soluciones azucaradas relacionadas y los glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usa el ácido cítrico y sus sales y el AEDT sódico. Además, las soluciones

parenterales pueden contener conservantes, tales como el cloruro de benzalconio, metil o propil paraben, y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación de comprimido, los compuestos de la presente invención se pueden presentar generalmente en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosis, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos por unidad de dosis.

15 Cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de directriz general, generalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramo del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal de paciente.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administra en combinación con un agente antitrombótico, generalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramo del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal de paciente y, en el caso de los agentes trombóticos, la dosificación habitual del agente antitrombótico cuando se administra de forma separada puede ser reducida en aproximadamente un 50-80% cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

25 De forma particular, cuando se proporciona en forma de una unidad de dosificación única, existe el potencial de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única se formulan de modo que aunque los ingredientes activos se combinen en una unidad de dosificación única, el contacto físico entre los ingredientes activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un ingrediente activo puede tener un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no sólo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino que también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de modo que uno de estos componentes no sea liberado en el estómago sino que sea liberado en el intestino. Uno de los ingredientes activos también se puede recubrir con un material que afecte a la liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y sirva también para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, al componente de liberación sostenida se le puede aplicar de forma adicional un recubrimiento entérico de modo que la liberación de este componente ocurra solamente en el intestino. Todavía otra aproximación involucraría la formulación de una combinación de productos en la que un componente se recubra con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente se recubra también con un polímero tal como una calidad de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados conocidos en la técnica para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento de polímero sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

30 40 Éstas así como otras vías para minimizar el contacto entre los componentes de una combinación de productos de la presente invención, tanto si son administradas en forma de dosificación única como si son administradas en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán claramente evidentes para aquellos expertos en la materia, una vez armados con la presente divulgación.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adicional que comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre agentes de apertura de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores del intercambio de sodio hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombolíticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de la ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazamiento hormonal, moduladores de los receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de la hormona de crecimiento y/o secretágonos de la hormona del crecimiento, miméticos del tiroides, agentes antiinfecciosos, agentes antivirales, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes que reducen el colesterol/lípidos y para terapias de perfil lipídico, y agentes que mimetizan la preafección isquémica y/o el aturdimiento miocárdico, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adicional que comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo,

un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente de inhibición de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante el canal de calcio, un bloqueante del canal de potasio, un agente que reduce el colesterol/lípidos, o una combinación de los mismos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adicional que comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, uroquinasa, y estreptoquinasa, o una combinación de los mismos.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre los inhibidores de ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor beta adrenérgico, antagonistas del receptor de ETA, antagonistas del receptor dual de ETA/AT-1, inhibidores de la renina (alisquerina) e inhibidores de la vasopectidasa, un agente antiaritmico seleccionado entre los inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre los inhibidores de la trombina, activadores de la antitrombina-III, activadores del co-factor II de la heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de la calicreína, antagonistas del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, e inhibidores del factor Xa, o un agente antiplaquetario seleccionado entre los bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GP Ib/IX, antagonistas del receptor I activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas EP3 del receptor de la prostaglandina E2, antagonistas del receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa-III, antagonistas del receptor de P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa-1, y aspirina, o una combinación de los mismos.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente o agentes terapéuticos adicionales son un agente antiplaquetario o una combinación de los mismos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrados en combinación" o "terapia de combinación" se quiere decir que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se suministran de forma concurrente al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. De esta manera, cada componente se puede administrar de forma separada pero de forma suficientemente cercana en el tiempo para que proporcione el efecto terapéutico deseado.

30 Los compuestos que se pueden administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos, y agentes antiisquémicos.

35 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 (heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible de forma comercial, por ejemplo LOVENOX[®]), pentasacáridos sintéticos, inhibidores que actúan directamente contra la trombina que incluyen hirudina y argatroban, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA[®], apixaban, rivaroxaban, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y aquellos desvelados en los documentos de patente internacional WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919, y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa, e inhibidores de la TAFI activada y PAI-1 conocidos en la técnica.

40 El término agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores plaquetarios), como se usa en el presente documento, denota los agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, por inhibición de la agregación, adhesión o secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, la diversidad de fármacos antiinflamatorios no esteroideos conocidos (NSAIDS) tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, droxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindac, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDS), son preferentes la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores plaquetarios adecuados incluyen los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, e integrilin), los antagonistas del receptor A2 de tromboxano (por ejemplo, ifetroban), los inhibidores de la sintetasa A del tromboxano, los inhibidores de la fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol), y los inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), los antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son los antagonistas del receptor de ADP (adenosin difosfato), preferentemente los antagonistas de los receptores purinérgicos P₂Y₁ y P₂Y₁₂, con P₂Y₁₂ siendo incluso más preferido. Los antagonistas preferentes del receptor P₂Y₁₂ incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, y AZD-6140, cangrelor, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferentes puesto que se conoce que en su aplicación son más suaves que la aspirina para el tracto gastrointestinal. Clopidogrel es un agente incluso más preferente.

Un ejemplo preferente es una combinación triple de un compuesto de la presente invención, aspirina, y otro agente antiplaquetario. De forma preferente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente clopidogrel.

El término inhibidores de la trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, denota los inhibidores de la serina proteasa trombina. Mediante la inhibición de la trombina, se interrumpen diversos procedimientos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (esto es, por ejemplo, la agregación de las plaquetas, y/o la secreción del contenido de los gránulos de las plaquetas que incluyen serotonina) y/o la formación de fibrina. Un determinado número de inhibidores de la trombina se conocen por alguien experto en la materia y se contempla que estos inhibidores se usen en combinación con los compuestos de la presente invención. Dichos inhibidores incluyen, pero no se limitan a, derivados de la boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatroban, dabigatran, AZD-0837, y aquellos desvelados en los documentos de patente internacional WO 98/37075 y WO 02/044145, y las sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos. Los derivados de la boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y péptidos del ácido borónico, tales como los derivados C-terminales del ácido borónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los análogos correspondientes de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, denominados en el presente documento como hirúlogos, tales como disulfatohirudina.

El término agentes trombolíticos (o fibrinolíticos, o solamente trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, denota los agentes que lisan los coágulos sanguíneos (trombos). Dichos agentes incluyen los activadores del plasminógeno tisular (TPA, naturales o recombinantes) y las formas modificadas de los mismos, anistreplasa, uroquinasa, estreptoquinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa, y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores del activador del plasminógeno tisular), inhibidores del TAFI activado, inhibidores de la alfa-2-antiplasmina, y complejos activador estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, se refiere al complejo activador estreptoquinasa plasminógeno anisoilado, como se describe, por ejemplo, en el documento de Solicitud de Patente Europea N° 028,489, y por la presente la divulgación del mismo se incorpora en el presente documento como referencia del presente documento. El término uroquinasa, como se usa en el presente documento, tiene por objeto denotar la uroquinasa tanto de cadena doble como sencilla, siendo la última también denominada prouroquinasa en el presente documento.

Ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la reductasa HMG-CoA (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestradores de los ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados del ácido fenofíbrico (por ejemplo, gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato) y otros moduladores alfa de los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR), moduladores del PPARdelta (por ejemplo, GW-501516), moduladores del PPARgamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen funcionalidad múltiple para la modulación de actividades de determinadas combinaciones de PPARalfa, PPARgamma y PPARdelta, probucol o derivados del mismo (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción del colesterol y/o inhibidores del transporte del análogo de C1 Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimiba), inhibidores de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de la síntesis del escualeno y/o inhibidores de la epoxidasa del escualeno o mezclas de los mismos, acetil coenzima A: inhibidores de la aciltransferasa (ACT) 1 del colesterol, inhibidores de la ACAT2, inhibidores duales de las ACAT1/2, inhibidores del transporte de los ácidos biliares ileales (o inhibidores del transporte de los ácidos biliares codependientes de sodio apical), inhibidores de la proteína transportadora de triglicéridos microsomales, moduladores alfa del receptor X hepático (LXR), moduladores del LXRbeta, moduladores duales de los LXR alpha/beta, moduladores del FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitoestanol usado en la margarina BENEOL®), inhibidores de la lipasa endotelial, y miméticos funcionales del HDL que activan el transporte reverso de colesterol (por ejemplo, derivados de la apoAI o miméticos del péptido de la apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándar o de referencia, por ejemplo como un estándar o control de calidad, en ensayos que involucren la inhibición de la trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o la calicreína plasmática. Dichos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que involucre la trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o la

calicreína plasmática. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con la de un compuesto de actividad desconocida. Esto podría asegurar al experimentador que el ensayo se está realizando de forma adecuada y proporcione una base para la comparación, en especial si el compuesto del ensayo fuera un derivado del compuesto referencia. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían ser útiles para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en ensayos diagnósticos que involucren la trombina, los factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o la calicreína plasmática. Por ejemplo, se podría determinar la presencia de trombina, factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida mediante la adición de un sustrato cromogénico adecuado, por ejemplo S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contengan la muestra de ensayo y de forma opcional uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no se observa en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se podría concluir la presencia del factor XIa.

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, aquellos que poseen valores de K_i menores o iguales $0,001 \mu\text{M}$ frente a una proteasa diana o mayores o iguales de $0,1 \mu\text{M}$ frente a otras proteasas, también se pueden usar en ensayos diagnósticos que involucren la cuantificación de trombina, factores VIIa, IXa, Xa, XIa, y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, se podría determinar la cantidad de factor XIa en muestras de suero mediante la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia de un sustrato cromogénico adecuado, 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, un artículo de fabricación tiene por objeto incluir, pero no se limita a, kits y envasados. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada en el interior del primer envase, en el que la composición comprende: un agente terapéutico primario, 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 han definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan en el interior del segundo envase y el componente (c) se localiza en el interior o el exterior del segundo envase. La localización en el interior del primer y segundo envases significa que los envases respectivos contienen el artículo dentro de sus límites.

El primer envase es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este envase se puede fabricar, almacenar, transportar, y/o vender de forma individual o a granel. Se pretende que el primer envase incluya una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro envase usado para fabricar, contener, almacenar, o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo envase es el que se usa para contener el primer envase y, de forma opcional, el prospecto. Ejemplos de segundo envase incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), contenedores, cartones, bolsas (por ejemplo bolsas de papel o de plástico), bolsas de alto vacío o sacos. El prospecto puede estar sujeto de forma física en el exterior del primer envase mediante cinta, pegamento, grapas, u otro procedimiento de sujeción, o puede descansar en el interior del segundo envase sin ningún medio físico de sujeción al primer envase. De forma alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo envase. Cuando se localiza en el exterior del segundo envase, es preferente que el prospecto se sujete físicamente mediante cinta, pegamento, grapas, u otro procedimiento de sujeción. De forma alternativa, puede ser adyacente o tocar el exterior del segundo contenedor sin ningún medio de sujeción física.

El prospecto es un letrero, etiqueta, indicador, etc. que enumera la información relacionada con la composición farmacéutica localizado en el contenedor primario. La información enumerada será normalmente determinada por la agencia gubernamental reguladora del área en la que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto enumera de forma específica las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto se puede hacer de cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material de imprenta (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico adhesivo, etc.) en el que se ha dispuesto la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la presente invención se pondrán de manifiesto en el curso de las siguientes descripciones o realizaciones de ejemplos que se ofrecen para ilustrar la presente invención y no se pretende que sean limitantes de la misma.

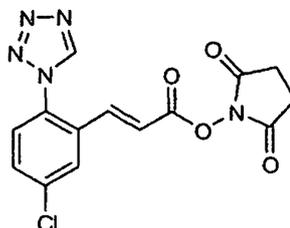
Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los procedimientos que se describen en el presente documento. Los siguientes Ejemplos demuestran un ámbito parcial de la invención y no pretenden ser

limitantes del ámbito de la misma.

Intermedio 1

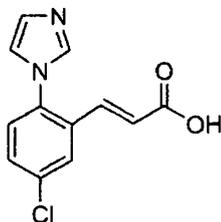
(E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



- 5 Intermedio 1A. (E)-Éster metílico del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico: A una suspensión enfriada (0 °C) suspensión de NaH (0,262 g, 6,56 mmol) en THF (27,3 ml) se le añadió gota a gota 2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo (1,150 ml, 7,10 mmol). La suspensión espesa de color blanco resultante se diluyó con más cantidad de THF (15 ml) para facilitar el mezclado. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 45 min. Después, se añadió una solución de 5-cloro-2-tetrazol-1-il-benzaldehído (1,14 g, 5,46 mmol), preparada de acuerdo con una modificación del procedimiento descrito por Howard (J. Med. Chem. 2006, 49: 1346), en THF (8 ml). La suspensión resultante se agitó vigorosamente. Después de 30 min, la reacción se vertió en cloruro de amonio saturado frío y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando un sólido de color verde/azul que pesaba 1,76 g. El sólido se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc. El filtrado de color verde se concentró, dando un sólido de color verdusco que pesaba 1,36 g. La recristalización en EtOAc dio un sólido de color blanquecino que pesaba 0,476 g. Se obtuvo más cantidad del producto concentrando el filtrado de la recristalización, añadiendo metanol, sonicando y recogiendo el sólido por filtración. Se obtuvo un total de 0,829 g (57%) del Intermedio 1A. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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). EM m/z: 265,1 (M+H)⁺ y 287,2 (M+Na)⁺.
- 10
- 15
- 20 Intermedio 1B. (E)-Ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico: A una suspensión de color blanco del Intermedio 1A (0,140 g, 0,529 mmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió hidróxido sódico 1,0 M (1,587 ml, 1,587 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a ta durante 2,5 h. La suspensión de color amarillo se neutralizó con HCl 1,0 N (1,60 ml) y se concentró, dando un sólido de color beige. El sólido se repartió entre HCl 1,0 N y EtOAc, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 0,137 g (100%) del Intermedio 1 B en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,72 (s, 1 H), 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). EM m/z: 251,1 (M+H)⁺.
- 25
- 30 Como alternativa, el Intermedio 1B puede prepararse como se indica a continuación. A una suspensión fría (0-5 °C) de 4-cloro-2-yodoanilina (10,0 g, 39,5 mmol) y azida sódica (7,95 g, 122 mmol) en ortoformiato de trimetilo (13,08 ml, 118 mmol) se le añadió ácido acético (150 ml). La solución transparente de color ligeramente pardo resultante se agitó vigorosamente a 0-5 °C durante 30 min y después se calentó a ta. Con el tiempo se formó un precipitado de color beige y después se disolvió de nuevo, dando una solución transparente de color pardo. Después de 22 h, se añadió agua (400 ml) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 1 h. El sólido se recogió por filtración, se aclaró con agua, se secó al aire y se secó al vacío, dando 11,16 g (92%) de 1-(4-cloro-2-yodo-fenil)-1H-tetrazol en forma de un sólido de color beige. EM m/z: 307,0, (M+H)⁺. Un tubo secado a la llama que contenía este intermedio (0,250 g, 0,816 mmol) y acetato de paladio (0,018 g, 0,082 mmol) se purgó con argón durante varios minutos. Después, se añadió acetonitrilo desgasificado (3,26 ml) seguido de la adición de acrilato de etilo (0,133 ml, 1,224 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,224 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón recubierto de teflón y la solución de color naranja-pardo se calentó a 85 °C, dando una suspensión de color pardo. Después de 21 h, la reacción se detuvo y se enfrió a ta. La reacción se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio de 0,45 micrómetros (GMF), aclarando con acetonitrilo, y el filtrado se concentró, dando un residuo de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 0,098 g (43%) de (E)-éster etílico del ácido 3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrílico en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM m/z: 279,1 (M+H)⁺ y 281 (M+2+H)⁺. La saponificación como se ha descrito anteriormente dio el Intermedio 1B.
- 35
- 40
- 45 Intermedio 1. A una solución del Intermedio 1B (5,00 g, 19,95 mmol) en THF (100 ml) y DMF (10 ml) se le añadieron 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (2,53 g, 21,94 mmol) y DIC (3,42 ml, 21,94 mmol). La reacción se agitó durante una noche. El precipitado de color blanco que se formó se recogió por filtración, se lavó con metanol y agua, y después se secó al vacío, dando el Intermedio 1 (7,01 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆) δ ppm 2,80 (s, 4 H) 6,94 (d, J = 15,82 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 15,82 Hz, 1 H) 7,69-7,76 (m, J = 8,85, 2,20 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 348,0 (M+H)⁺.
- 50

Intermedio 2

(E)-Ácido 3-(5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil)acrílico



5 Intermedio 2A. 2-(2-bromo-5-clorofenil)-1,3-dioxolano: A una solución enfriada (-60 °C) de 2-bromo-5-clorobenzaldehído (1,646 g, 7,5 mmol) y 2-cloroetanol (0,762 ml, 11,25 mmol) en DMF (8 ml) y THF (2 ml) se le añadió gota a gota durante 30 min una suspensión de 2-metilpropan-2-olato potásico (1,329 g, 11,25 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla resultante se agitó entre -78 °C a -30 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso y después se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 2A (0,92 g, rendimiento del 46,6%) en forma de un sólido ceroso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,07-4,16 (m, 4 H) 6,04 (s, 1 H) 7,20-7,62 (m, 3 H).

15 Intermedio 2B. 1-(4-cloro-2-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-imidazol: El Intermedio 2B se preparó siguiendo un procedimiento modificado por Cozzi (J. Med. Chem. 1993, 36(20): 2965-2969). A una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% de aceite mineral, 0,138 g, 3,45 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 1H-imidazol (0,235 g, 3,45 mmol). Después de que se detuviera el desprendimiento de hidrógeno, a la reacción se le añadieron el Intermedio 2A (0,91 g, 3,45 mmol) y polvo de cobre (0,022 g, 0,345 mmol). La reacción se calentó a 150 °C. Después de 8 h, se añadió más cantidad de polvo de cobre (5-7 mg). Después de 2 h más a 150 °C, la reacción se enfrió a ta. Se añadieron cloroformo y agua y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal (DCM/MeOH) dio el Intermedio 2B (0,42 g, rendimiento del 48,3%) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z: 251,0/253,0 (M+H)+.

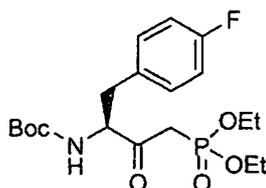
25 Intermedio 2C. 5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)benzaldehído: El Intermedio 2B (210 mg, 0,838 mmol) se disolvió en 2 ml de HCl 1 N. La reacción se agitó a ta durante 6 h y después la reacción se almacenó a 0 °C durante una noche. El siguiente día, se añadió más cantidad de HCl 1 N (0,5 ml), y la reacción se agitó a ta durante 7 h más. La reacción se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el Intermedio 2C (170 mg, rendimiento del 98%). EM (IEN) m/z: 207,1/209,1 (M+H)+.

30 Intermedio 2D. (E)-3-(5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil)acrilato de terc-butilo: El Intermedio 2D se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 1A, reemplazando 2-(dimetoxifosforil)-acetato de metilo con 2-(dimetoxifosforil)acetato de terc-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 6,34 (d, J = 16,14 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 1,96 Hz, 2 H) 7,27-7,29 (m, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,56, 2,20 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 1,96 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 305,3 (M+H)+.

35 Intermedio 2. A una solución del Intermedio 2D (202 mg, 0,663 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 45 min, la reacción se concentró, dando el Intermedio 2 (165 mg, rendimiento del 100%). EM (IEN) m/z: 249,0/251,0 (M+H)+.

Intermedio 3

(S)-4-(dietoxifosforil)-1-(4-fluorofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo



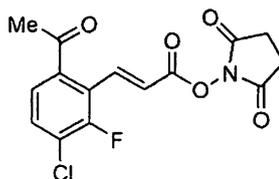
40 Intermedio 3A. (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoato de metilo: El Intermedio 3A se preparó siguiendo un procedimiento modificado descrito por Zeggaf (Tetrahedron 1989, 45(16): 5039-5050). A una solución

5 enfriada (0 °C) de (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico (6,00 g, 21,18 mmol) y TEA (5,90 ml, 42,4 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (3,06 ml, 23,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después se añadió metanol (1,714 ml, 42,4 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y después se lavó con HCl 1 M (1 x 50 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 3A (5,50 g, rendimiento del 87%) en forma de un aceite transparente incoloro. EM (IEN) m/z: 298,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 3,01 (dd, J = 14,18, 6,36 Hz, 1H) 3,10 (dd, J = 13,69, 5,87 Hz, 1H) 3,71 (s, 3 H) 4,52-4,60 (m, 1 H) 4,99 (d, a, J = 7,34 Hz, 1H) 6,98 (t, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,06-7,12 (m, 2H).

10 Intermedio 3. A una solución enfriada (-78 °C) de metilfosfonato de dietilo (12,16 ml, 84 mmol) en THF (60 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (33,6 ml, 84 mmol). Después de 30 min, se añadió gota a gota una solución del Intermedio 3A (5,00 g, 16,82 mmol) en THF (20 ml). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y después se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl sat. (2 x 25 ml), NaHCO₃ sat. (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el Intermedio 3
15 (7,28 g, rendimiento del 100%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29-1,36 (m, 6 H) 1,38 (s, 9 H) 2,90 (dd, J = 14,43, 8,07 Hz, 1 H) 2,99-3,13 (m, 1 H) 3,19 (dd, J = 14,18, 5,38 Hz, 1 H) 3,24-3,38 (m, 1 H) 4,01-4,24 (m, 4 H) 4,46-4,69 (m, 1 H) 5,47 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 6,97 (t, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J = 8,80, 5,38 Hz, 2 H). EM (IEN) m/z: 418,1 (M+H)⁺.

Intermedio 4

20 (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo



25 Intermedio 4A. Ácido 2-bromo-4-cloro-3-fluorobenzoico: A una solución enfriada (78 °C) de ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (2,0 g, 11,46 mmol) y TMEDA en THF se le añadió gota a gota sec-BuLi (90 ml, 2,2 equiv., solución 1,4 M). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Después, se añadió una solución de 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloroetano (14,92 g, 45,8 mmol) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante un tiempo y después la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a -78 °C y después se interrumpió con HCl 4 N en dioxano. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 4A (1,20 g, rendimiento del 41,3%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 253/255 (M+H)⁺.

30 Intermedio 4B. 2-((2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metileno)malonato de dietilo: A una suspensión del Intermedio 4A (908 mg, 3,58 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió cloruro de tionilo. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío, dando el cloruro de ácido en forma de un sólido de color pardo claro. A una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro sódico (0,229 g, 5,73 mmol) en THF se le añadió una solución de malonato de dietilo (0,612 g, 3,82 mmol) en THF (5 ml). Después de 10 min, se añadió lentamente una solución del cloruro de ácido (1,02 g, 3,58 mmol) en THF (10 ml). Después de la adición, la
35 reacción se calentó a ta. Después de 30 min, el disolvente se retiró y el residuo se trató con HCl 1,2 M frío (0 °C) (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (5 x 20 ml) y EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el Intermedio 4B (1,30 g, 86% rendimiento del) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 395/397 (M+H)⁺.

40 Intermedio 4C. 1-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanona: Una solución del Intermedio 4B (1,3 g, 3,29 mmol) en HOAc (12 ml), H₂O (8 ml) y H₂SO₄ (0,12 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h. La mayor parte del disolvente se retiró y el residuo se diluyó con EtOAc (80 ml), se lavó con agua (5 x 20 ml), NaHCO₃ saturado, NaOH 1 N y salmuera. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 4C (522 mg, rendimiento del 63,2%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z: 253/255 (M+H)⁺.

45 Intermedio 4D. (E)-3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilato de terc-butilo: A la mezcla del Intermedio 4C (250 mg, 0,994 mmol), acrilato de terc-butilo (255 mg, 1,988 mmol) y TEA (0,277 ml, 1,988 mmol) en DMF se le añadió Pd(OAc)₂ (44,6 mg, 0,199 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Intermedio 4D (168 mg, 56,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (d, J = 16,14 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 6,38 (dd, J = 16,63 Hz, J = 1,96 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,53 (s, 9H). EM (IEN) m/z: 243/245 (M+2-
50 terc-Bu)⁺.

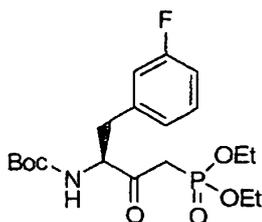
Intermedio 4E. (E)-ácido 3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrílico: Una solución del Intermedio 4D (150 mg, 0,502

mmol) en DCM (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) se agitó a ta. Después de 1,5 h, el disolvente se retiró, dando el Intermedio 4E (121 mg, rendimiento del 99,0%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 243/245 (M+H)+.

5 Intermedio 4. A una mezcla del Intermedio 4E (468 mg, 2,083 mmol) y 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (264 mg, 2,292 mmol) en THF se le añadió DIC (0,357 ml, 2,292 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró y el sólido obtenido se lavó con EtOAc, dando el Intermedio 4 (655 mg, rendimiento del 98,0%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (d, J = 16,56 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 16,44 Hz, J = 1,63 Hz, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,61 (s, 3H). EM (IEN) m/z: 322,1 (M+H)+.

Intermedio 5

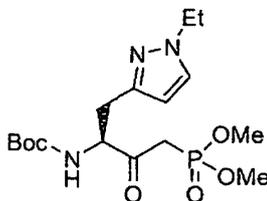
(S)-4-(dietoxifosforil)-1-(3-fluorofenil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo



10 El Intermedio 5 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 3, reemplazando (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanoico con (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-fluorofenil)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,21-7,29 (m, 1 H) 6,87-7,01 (m, 3 H) 4,50-4,63 (m, 1 H) 4,04-4,21 (m, 4 H) 3,25-3,37 (m, 1 H) 3,22 (dd, J = 14,18, 5,40 Hz, 1 H) 3,02-3,15 (m, 1 H) 2,93 (dd, J = 14,05, 8,03 Hz, 1 H) 1,39 (s, 9 H) 1,30-1,37 (m, 6 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ ppm-113,29 (s, 1 F). EM (IEN) m/z: 418,0 (M+H).

Intermedio 6

(S)-4-(dimetoxifosforil)-1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo



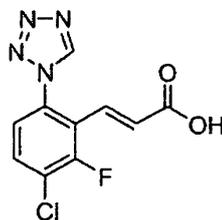
20 Intermedio 6A. 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)acrilato de metilo: A una solución de Boc-metil-2-(dimetilfosfona)glicinato (10,7 g, 36,0 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió DBU (4,97 ml, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de 1-etil-1H-pirazol-3-carbaldehído (3,72 g, 30,0 mmol) en DCM (20 ml). La reacción se agitó a ta durante 24 h. La mayor parte del disolvente se retiró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de ácido cítrico (2 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 6A (8,11 g, 27,5 mmol, rendimiento del 92%) en forma de un aceite incoloro
25 transparente. CL-EM (IEN) m/z: 296,1 (M+H)+. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,67 (s a, 1 H) 7,36 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,28 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 4,19 (c, J = 7,45 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 1,51 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,48 (s, 9 H).

30 Intermedio 6B. (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)propanoato de metilo: A una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-etil-1H-pirazol-3-il)acrilato de metilo (8,00 g, 27,1 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron (+)-trifluorometanosulfonato de 1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(ciclooctadieno)rodio (I) (0,196 g, 0,271 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexanos (8:2 v:v), dando 6B (8,06 g, 27,1 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un aceite incoloro
35 transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 6,00 (d, J = 2,26 Hz, 1H) 5,45 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 4,50-4,66 (m, 1 H) 4,11 (c, J = 7,19 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,11-3,21 (m, J = 14,81, 5,77 Hz, 1 H) 3,03-3,11 (m, J = 14,56, 5,02 Hz, 1 H) 1,45 (t, J = 7,28 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H). CL-EM (IEN) m/z: 298,1 (M+H)+.

Intermedio 6. El Intermedio 6B se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 3, reemplazando metilfosfonato de dietilo con metilfosfonato de dimetilo. EM (IEN) m/z: 390,0 (M+H)+.

Intermedio 7

(E)-ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico



5 Intermedio 7A. N-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida: Se añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (5,77 ml, 41,2 mmol) a una mezcla en agitación de carbonato sódico (6,19 g, 58,4 mmol) y 4-cloro-3-fluoroanilina (5,0 g, 34,3 mmol) en Et₂O (50 ml) a -10 °C. Después de 1 h, se añadió hexano (30 ml) y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se lavó con hielo-agua, una solución ac. al 10% de NaHCO₃ y después con salmuera. La fase orgánica se trató con carbón activado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró, dando N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido de color blanco. Se

10 añadió gota a gota una solución de terc-butil litio (1,7 M en pentano) (40,4 ml, 68,7 mmol) a N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (10,37 ml, 68,7 mmol) en THF (60 ml) a -78°C. Después de 1 h, a esta solución de color amarillo se le añadió gota a gota N-(4-cloro-3-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en THF (40 ml). Después de agitar durante una hora más, se añadió lentamente bromo (2,12 ml, 41,2 mmol) y la mezcla completa se agitó durante 1,5 h antes de inactivarse y se neutralizó con una solución 1,0 N de HCl (final pH ~6-7). La mezcla se llevó a ta, se trató con salmuera (100 ml), y el THF se evaporó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se cargaron en seco sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de 120 g; (sistema de disolvente de hexano/EtOAc) dio el Intermedio 7A (3,95 g, 36%) en forma de un sólido de color castaño que solidificaba lentamente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (1 H, s a), 8,13 (1 H, dd, J = 9,09, 1,77 Hz), 7,43-7,49 (1 H, m) ppm.

20

Intermedio 7B. (E)-3-(3-cloro-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoro-acetamido)fenil)acrilato de terc-butilo: Al Intermedio 7A (1,0 g, 3,12 mmol), acrilato de terc-butilo (3,00 ml, 18,72 mmol), DABCO (0,35 g, 3,12 mmol), K₂CO₃ (1,08 g, 7,80 mmol) se le añadieron DMF (10 ml) y se desgasificaron durante 10 min. Se añadió acetato de paladio (II) (0,035 g, 0,16 mmol) y la mezcla completa se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (3 x 30 ml). El filtrado combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 gramos; sistema de disolvente de hexano/EtOAc) dio el Intermedio 7B (0,84 g, 73,0%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (1 H, s a), 7,69 (1 H, dd, J = 8,84, 1,52 Hz), 7,43-7,49 (2 H, m), 6,48-6,55 (1 H, m), 1,53 (9 H, s) ppm.

25

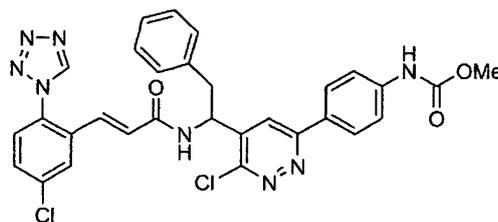
30 Intermedio 7. (E)-ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrílico: A una solución del Intermedio 7B (0,83 g, 2,25 mmol) en etanol se le añadió una solución 1,0 N de NaOH (11,29 ml, 11,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h antes de su refrigeración a ta y los productos orgánicos se concentraron. Tanto los grupos de trifluoroacetamida como de éster t-butílico se retiraron en estas condiciones. La fase acuosa restante se diluyó con agua, se enfrió a 0 °C y se neutralizó (~6-7) con solución 1,0 M de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando un sólido de color amarillo. Se añadió AcOH (10 ml) a una suspensión en agitación de (E)-ácido 3-(6-amino-3-cloro-2-fluorofenil)acrílico, ortoformiato de trimetilo (0,73 ml, 6,68 mmol) y azida sódica (0,434 g, 6,68 mmol) a 0 °C. La reacción se calentó a 75 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (ACN/H₂O/TFA). Las fracciones de producto se concentraron en un Speedvac, dando el Intermedio 7 (0,258 g, 43%) en forma de un sólido de color ámbar. CLEM: m/z 269,1 [M+H]⁺.

35

40

Ejemplo 1

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



1A. 2-(1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2-feniletil)isoindolin-1,3-diona: A una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (5 g, 33,6 mmol), (S)-ácido 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-3-fenilpropanoico (16,85 g, 57,1 mmol) y nitrato de plata (0,570 g, 3,36 mmol) en agua (50 ml) se le añadió TFA (0,517 ml, 6,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y después se añadió gota a gota una solución de persulfato de amonio (13,79 g, 60,4 mmol) en agua (20 ml) durante 20 min. La reacción se agitó a 70 °C durante 30 min más. Se añadió EtOAc (50 ml) y la reacción se enfrió a ta. Se añadió hidróxido de amonio para ajustar el pH a ~9. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1 x 25 ml), NaCl saturado (1 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1A (3,03 g, rendimiento del 22,7%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 398,1/400,1 (M+H)⁺.

1B. 4-(6-cloro-5-(1-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo: A una solución de 1A (100 mg, 0,251 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió ácido 4-(metoxicarbonilamino)fenilborónico (50 mg, 0,251 mmol) y fosfato potásico (160 mg, 0,753 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno. Después, se añadieron tri-terc-butil-fosfina (10% en hexano, 200 mg, 0,099 mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (14,44 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. El disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía de fase normal dio 1B (52,3 mg, rendimiento del 40,6%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 513,1 (M+H)⁺.

1C. 4-(5-(1-amino-2-feniletil)-6-cloropiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 1B (630 mg, 1,228 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió hidrazina (0,3 ml, 9,56 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. El sólido que se formó se retiró por filtración y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 1C (444 mg, rendimiento del 72,8%) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) *m/z*: 383,2 (M+H)⁺. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralcel OD; 80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano con DEA al 0,1%]: enantiómero A (TR = 5,54 min, >98% de ee) y enantiómero B (TR = 7,46 min, >98% de ee).

1D. Ejemplo 1: A una solución de 1C (42 mg, 0,110 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron el Intermedio 1 (38,1 mg, 0,110 mmol) y DIEA (0,038 ml, 0,219 mmol). La reacción se agitó a ta durante 24 h. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 1 (46 mg, rendimiento del 68,1%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 3,19 (dd, J = 14,18, 9,29 Hz, 1 H) 3,31 (dd, J = 13,69, 4,89 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,53-5,61 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 7,09 Hz, 1 H) 7,30-7,40 (m, J = 14,55, 7,21, 7,09 Hz, 4 H) 7,77-7,85 (m, 4 H) 8,15 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,17 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,97 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 615,2/617,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 12,35 min.

Ejemplo 2

(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (preparado a partir del Enantiómero A de 1C)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C (racémico) con 1C (enantiómero A). RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 3,16-3,24 (m, J = 14,18, 9,78 Hz, 1 H) 3,30 (dd, J = 14,18, 4,89 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,53-5,60 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 7,09 Hz, 1 H) 7,30-7,40 (m, 4 H) 7,77-7,85 (m, 4 H) 8,15 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,20 (d, J = 7,34 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 615,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,12 min.

Ejemplo 3

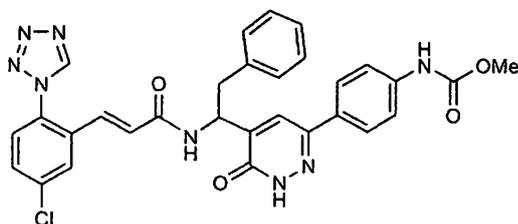
(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (preparado a partir del Enantiómero B de 1C)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C (racémico) con 1C (enantiómero B). RMN ¹H (400 MHz, DMF-D₇) δ ppm 3,19 (dd, J = 14,18, 9,29 Hz, 1 H) 3,30 (dd, J = 14,18, 5,38 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,53-5,60 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,25 (t, J = 7,09 Hz, 1 H) 7,35 (dt, J = 14,67, 7,34 Hz, 4 H) 7,77-7,83 (m, 4 H) 8,15 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 9,19 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 615,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,12 min.

Ejemplo 4

(±)-(E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenilcarbamato

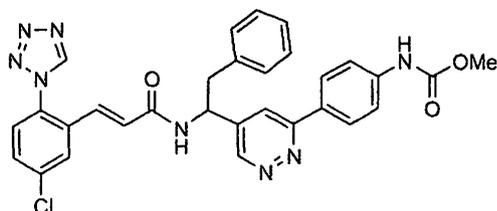
de metilo



- 5 4A. 1-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2-feniletilcarbamato de bencilo y 4B. 1-(6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-feniletilcarbamato de bencilo: El procedimiento para el Ejemplo 1A se siguió del reemplazo de (S)-ácido 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-3-fenilpropanoico con ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico, dando 4A (rendimiento del 2,5%) en forma de un sólido de color pardo [EM (IEN): m/z : 402,1 (M+H)+] y 4B (rendimiento del 4,3%) en forma de un sólido de color blanquecino [EM (IEN): m/z : 384,1 (M+H)+].
- 10 4C. Éster metílico del ácido {4-[5-(1-benciloxicarbonilamino-2-fenil-etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-fenil}-carbámico: El procedimiento para el Ejemplo 1B se siguió del reemplazo de 1A con 4B, dando 4C (rendimiento del 20%). EM (IEN) m/z : 499,1 (M+H)+.
- 15 4D. 4-(5-(1-amino-2-feniletil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 4C (20 mg, 0,040 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 5%/C. La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 12 h. La reacción se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró, dando 4D (14,6 mg, 100%) en forma de un sólido. EM (IEN): m/z : 365,2 (M+H)+.
- 15 4E. El Ejemplo 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 1D reemplazando 1C con 4D. EM (IEN) m/z : 597,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,47 min.

Ejemplo 5

(±)-(E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



- 20 5A. Éster metílico del ácido {4-[5-(1-benciloxicarbonilamino-2-fenil-etil)-6-cloro-piridazin-3-il]-fenil}-carbámico: El procedimiento se siguió como se ha descrito en el Ejemplo 1B, reemplazando 1A con 4A. EM (IEN) m/z : 517,2 (M+H)+.
- 25 5B. 4-(5-(1-amino-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA y 1C. 4-(5-(1-Amino-2-feniletil)-6-cloropiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: El procedimiento se siguió como se ha descrito en el Ejemplo 4D, reemplazando 4C con 5A, para dar 1C (rendimiento del 35%) [EM (IEN) m/z : 383,2 (M+H)+] y 5B (rendimiento del 57%) [EM (IEN) m/z : 349,2 (M+H)+].
- 30 5D. El Ejemplo 5 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 5B. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,22 (ddd, $J = 29,14, 13,75, 7,70$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,26-5,39 (m, 1 H) 6,70 (d, $J = 15,40$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J = 15,40$ Hz, 1 H) 7,18-7,25 (m, 3 H) 7,25-7,31 (m, 2 H) 7,56 (d, $J = 8,25$ Hz, 1 H) 7,62-7,67 (m, 3 H) 7,94 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,97 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 9,01 (d, $J = 7,15$ Hz, 1 H) 9,05 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H) 9,57 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z : 581,2/583,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 10,95 min.

Ejemplo 6

(E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (Enantiómero A del Ejemplo 5)

- 35 La separación quiral del Ejemplo 5 [Chiralcel OD, 80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano) dio el Ejemplo 6 en forma del enantiómero A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,17-3,26 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,32-5,38 (m, 1 H) 6,70 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,20-7,31 (m, 5 H) 7,56 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,81$ Hz, 1 H)

7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,94 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 9,00 (d, a, J = 7,34 Hz, 1 H) 9,07 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 9,58 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z: 581,3/583,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,55 min. HPLC quiral analítica: chiralcel OD [(80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano)]: TR = 5,73 min, 98,5% de ee.

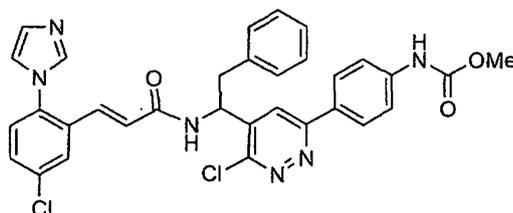
Ejemplo 7

- 5 (E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (Enantiómero B del Ejemplo 5)

La separación quiral del Ejemplo 5 [Chiralcel OD, 80% (1:1) EtOH-MeOH/heptano] dio el Ejemplo 7 en forma del enantiómero B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,17-3,26 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,31-5,39 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,20-7,31 (m, 5 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,62-7,68 (m, 3 H) 7,94 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1H) 9,08 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 581,3/583,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,55 min. HPLC quiral analítica: chiralcel OD [(80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano)]: TR = 6,88 min, 98,0% de ee.

Ejemplo 8

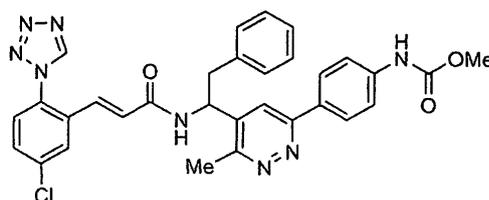
- 15 (±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-imidazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,12 (dd, J = 13,74, 8,79 Hz, 1 H) 3,25-3,29 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,46-5,59 (m, 1 H) 6,82 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 6,99-7,09 (m, 1 H) 7,18-7,35 (m, 5 H) 7,55-7,60 (m, 1 H) 7,61-7,68 (m, 3 H) 7,71-7,74 (m, 1 H) 7,76 (t, J = 1,92 Hz, 1 H) 7,94-8,01 (m, 3 H) 8,03 (s, 1H) 9,06 (d, a, J = 7,15 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,55 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z: 613,1/615,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,61 min.

Ejemplo 9

(±)-(E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-6-metilpiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo

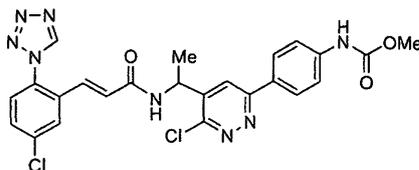


25 9A. 2-(1-(3-cloro-6-metilpiridazin-4-il)-2-feniletil)isoindolin-1,3-diona y 9B. 2-(1-(6-cloro-3-metilpiridazin-4-il)-2-feniletil)isoindolin-1,3-diona: El procedimiento se siguió como se ha descrito en 1A, reemplazando 3,6-dicloropiridazina con 3-cloro-6-metilpiridazina, dando 9A (rendimiento del 23,6%) en forma de un sólido de color blanco [EM (IEN) m/z: 378,1/380,0 (M+H)⁺] y 9B (rendimiento del 1,3%) en forma de un sólido de color blanco [EM (IEN) m/z: 378,0/380,0 (M+H)⁺].

30 9C. El Ejemplo 9 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 1B, 1C y 1D, reemplazando 1A con 9B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,15-3,25 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 5,40 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,18-7,24 (m, 2 H) 7,24-7,32 (m, 3 H) 7,53-7,58 (m, 1 H) 7,65 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,55 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 595,1/597,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,22 min.

Ejemplo 11

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando (S)-ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropanoico con (S)-ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico. RMN ¹H (400 MHz, DM-SO-d₆) δ ppm 1,46 (d, J = 7,34 Hz, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 5,11-5,18 (m, J = 6,97, 6,97, 6,85, 6,60 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,72 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,31, 1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,93 (d, J = 6,85 Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 9,98 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 539,2/541,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,82 min.

Ejemplo 12

- 10 (E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (Enantiómero A del Ejemplo 11)

La separación quiral del Ejemplo 11 [Chiralcel OD, (1:1) EtOH-MeOH] dio el Ejemplo 12 en forma del enantiómero A. EM (IEN) m/z 539,2/541,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,82 min. HPLC quiral analítica: chiralcel OD [(80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano): TR = 4,71 min, >98% de ee.

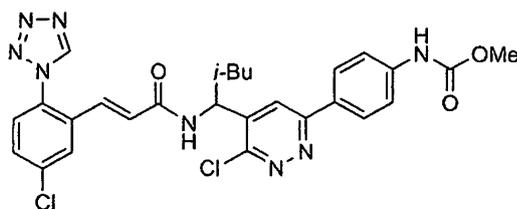
Ejemplo 13

- 15 (E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (Enantiómero B del Ejemplo 11)

La separación quiral del Ejemplo 11 [Chiralcel OD, (1:1) EtOH:MeOH] dio el Ejemplo 13 en forma del enantiómero B. EM (IEN) m/z: 539,2/541,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,82 min. HPLC quiral analítica: chiralcel OD [(80% (1:1) EtOH: MeOH/heptano): TR = 8,23 min, >98% de ee.

Ejemplo 14

- (±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-metilbutil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo

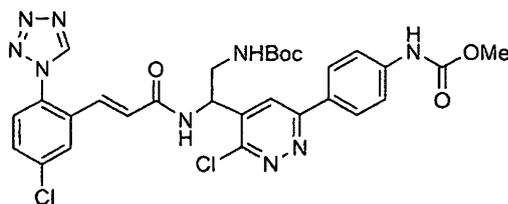


- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando (S)-ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-3-fenilpropanoico con ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentanoico. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 0,97 (d, J = 6,36 Hz, 3 H) 1,02 (d, J = 6,36 Hz, 3 H) 1,58-1,67 (m, 1 H) 1,79-1,89 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 5,35-5,42 (m, 1 H) 6,98 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,76-7,85 (m, 4 H) 8,08 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 9,04 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 9,95 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 581,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,94 min.

- 30 Los Ejemplos 15-18 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 reemplazando ácido 2-(benciloxi-carbonilamino)-3-fenilpropanoico con el aminoácido Cbz-prottegido apropiadamente sustituido.

Ejemplo 15

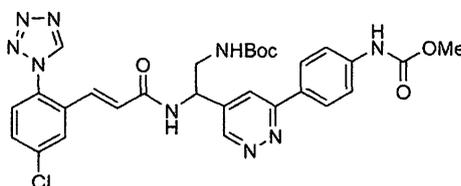
(±)-Éster metílico del ácido [4-(5-{2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il)fenil]-acrililamino]-etil}-6-cloro-piridazin-3-il)-fenil]-carbámico



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,29 (s, 9 H) 3,54-3,65 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,39 (t, $J = 5,87$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,61-7,68 (m, 3 H) 7,98-8,08 (m, 4 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 654,3/656,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,10 min.

5 Ejemplo 16

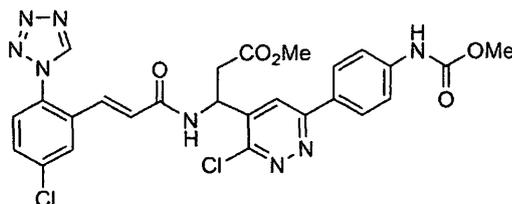
(\pm)-Éster metílico del ácido [4-(5-{2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acriloilamino]-etil}-piridazin-3-il)-fenil]-carbámico



10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 3,50-3,61 (m, $J = 7,04, 7,04, 7,04, 7,04, 7,04$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,16-5,22 (m, 1 H) 6,76 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,16 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,55-7,61 (m, 1 H) 7,63-7,70 (m, $J = 8,44, 2,20, 2,08$ Hz, 3 H) 7,99-8,06 (m, 3 H) 8,23 (s, 1 H) 8,92 (d, a, $J = 7,34$ Hz, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 9,58 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z : 620,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,07 min.

Ejemplo 17

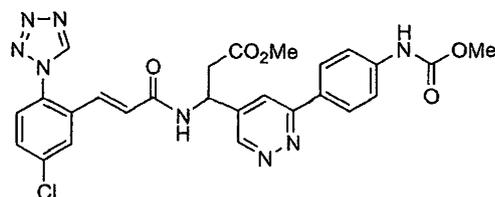
15 (\pm)-(E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-{metoxicarbonilamino}fenil)piridazin-4-il)propanoato de metilo



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,92-3,16 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,54-5,69 (m, 1 H) 6,72 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,14 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,53-7,59 (m, 1 H) 7,61-7,69 (m, 3 H) 7,97-8,05 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 597,2 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 10,96 min.

20 Ejemplo 18

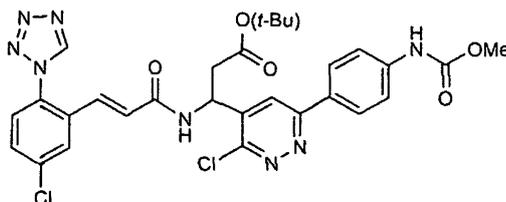
(E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de metilo



RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,09 (d, J = 7,34 Hz, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,49 (c, J = 6,52 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,54-7,60 (m, J = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,56, 1,71 Hz, 3 H) 7,96-8,07 (m, 3 H) 8,17 (s, 1 H) 9,03 (d, a, J = 7,34 Hz, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 9,56 (s, a, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 563,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,63 min.

5 Ejemplo 19

(±)-(E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de terc-butilo



10 19A. 3-amino-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de terc-butilo: Los procedimientos de 4A-C se siguieron del reemplazo de ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-3-fenilpropanoico con ácido 2-(benciloxycarbonilamino)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico, dando 19A (rendimiento del 57,3%) en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (IEN) *m/z*: 407,2 (M+H)⁺. Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral [Chiralcel OD (60% (1:1) EtOH:MeOH/heptano/DEA al 0,1%] que dio el enantiómero A [Chiralcel OD; 80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano/DEA al 0,1%; TR = 6,06 min, >99% de ee] y el enantiómero B [Chiralcel OD; 80% (1:1) EtOH:MeOH/heptano/DEA al 0,1%; TR = 7,35 min, 98% de ee].

15 19B. El Ejemplo 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 1D reemplazando 1C con 19A (racémico). RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,93-2,98 (m, 1 H) 3,06-3,13 (m, 1 H) 3,75 (s, 3H) 5,69 (td, J = 8,19, 5,62 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,76-7,84 (m, 4 H) 8,07 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,17 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 9,12 (d, a, J = 7,83 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 9,96 (s, a, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 639,2/641,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,66 min.

Ejemplo 20

(E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de terc-butilo (preparado a partir del Enantiómero A de 19A)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C (racémico) con 19A (enantiómero A). EM (IEN) *m/z*: 639,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,58 min.

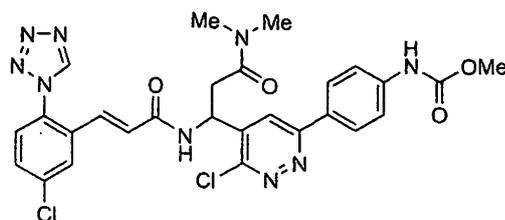
Ejemplo 21

(E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoato de terc-butilo (preparado a partir del Enantiómero B de 19A)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C (racémico) con 19A (enantiómero B). EM (IEN) *m/z*: 639,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,58 min.

Ejemplo 22

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



35 A una solución del Ejemplo 19 (30 mg, 0,047 mmol) en DCM (2,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró. El producto se disolvió de nuevo en DMF (2,0 ml) y se enfrió a 0 °C.

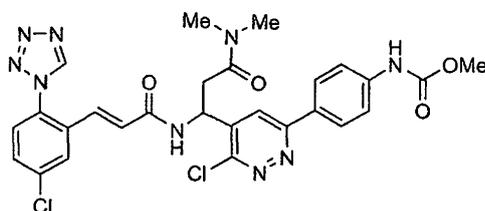
Después, se añadieron DIEA (0,082 ml, 0,469 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,031 ml, 0,235 mmol). Después de 5 min, se añadió sal HCl de dimetilamina (38,3 mg, 0,469 mmol). Después de 10 min, la reacción se interrumpió con agua (0,5 ml). La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 22 (22,2 mg, rendimiento del 73,1%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,91 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,08-3,18 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,55-5,70 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,60-7,68 (m, 3 H) 7,94-8,05 (m, 3 H) 8,1 (s, 1 H) 8,92 (d, a, J = 6,85 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 9,52 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z: 610,2 (M+H)+.

HPLC analítica: TR = 6,87 min.

Los Ejemplos 23-33 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22.

10 Ejemplo 23

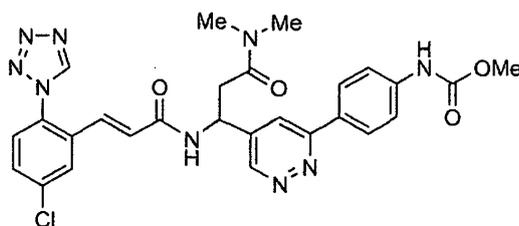
(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (enantiómero A)



15 Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,91 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 3,08-3,16 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,57-5,68 (m, 1 H) 6,73 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,60-7,70 (m, 3 H) 7,99 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,91 (d, a, J = 6,36 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 9,53 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z: 610,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,24 min.

Ejemplo 24

20 (±)-(E)-4-(5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(dimetilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo

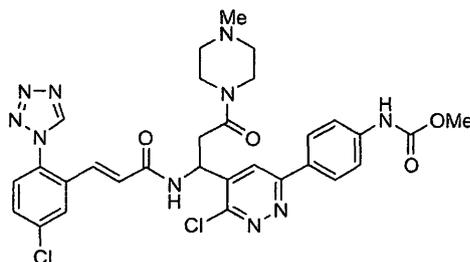


25 Se preparó a partir del Ejemplo 19. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,89 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,10-3,25 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,41-5,57 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,53-7,60 (m, 1 H) 7,60-7,71 (m, 3 H) 7,94-8,06 (m, 3 H) 8,13 (s, 1 H) 9,14 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 9,52 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z 576,2 (M+H)+.

HPLC analítica: TR = 5,83 min.

Ejemplo 25

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA

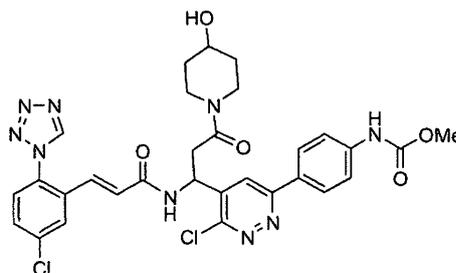


5 Se preparó a partir del Ejemplo 19. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 2,95-3,57 (m, a, 10 H) 3,76 (s, 3 H) 5,66 (t, J = 6,87 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,62-7,67 (m, 3 H) 7,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 665,2 (M+H)⁺.

HPLC analítica: TR = 4,92 min.

Ejemplo 26

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



10

Se preparó a partir del Ejemplo 19. EM (IEN) m/z: 666,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,15 min.

Ejemplo 27

(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (enantiómero del Ejemplo 25)

15 Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 2,97-3,69 (m, a, 10 H) 3,76 (s, 3 H) 5,67 (t, J = 6,60 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 15,95 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,62-7,70 (m, 3 H) 7,97 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 665,3 (M+H)⁺.

HPLC analítica: TR = 4,81 min.

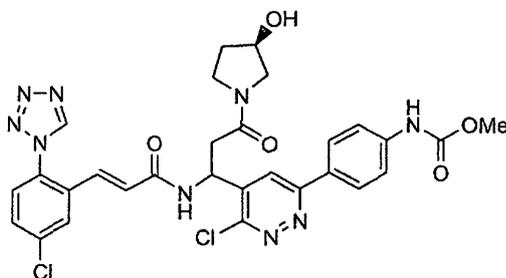
20 Ejemplo 28

(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (enantiómero del Ejemplo 25)

25 Se preparó a partir del Ejemplo 21. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,94 (s, 3 H) 3,10-3,47 (m, a, 10 H) 3,77 (s, 3 H) 5,67 (t, J = 6,60 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 15,95 Hz, 1 H) 7,55-7,61 (m, 1 H) 7,63-7,69 (m, 3 H) 7,97 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,21 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 665,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,81 min.

Ejemplo 29

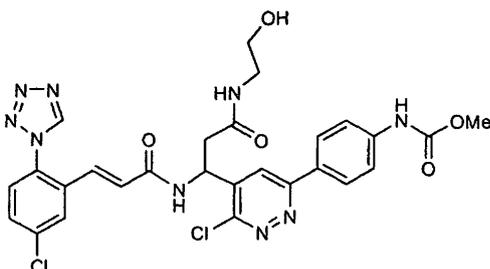
4-(6-cloro-5-(1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo



5 Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,02-3,11 (m, 2 H) 3,34 (s, 2 H) 3,38-3,47 (m, 2 H) 3,47-3,56 (m, 1 H) 3,60-3,68 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 4,29-4,52 (m, 1 H) 5,59-5,67 (m, 1 H) 6,71-6,79 (m, 1 H) 7,13 (d, J = 14,85 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,62-7,67 (m, 3 H) 7,98-8,03 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 652,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,52 min.

Ejemplo 30

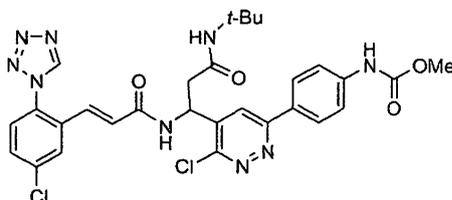
10 (E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(2-hidroxi-etilamino)-3-oxopropil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (enantiómero A)



15 Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (500 MHz, DMF-d₇) δ ppm 2,94-2,99 (m, 2 H) 3,20 (c, J = 5,68 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,66 (t, J = 4,12 Hz, 1 H) 5,66 (c, J = 6,78 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,04 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,74-7,82 (m, 4 H) 8,06-8,09 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 626,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,38 min.

Ejemplo 31

(E)-4-(5-(3-(terc-butilamino)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-oxopropil)-6-cloropiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (enantiómero A)

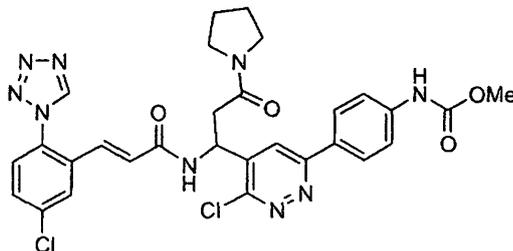


20 Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (500 MHz, DMF-d₇) δ ppm 1,17 (s, 9 H) 2,81-2,87 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 5,61 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,75-7,82 (m, 4 H) 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,13 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 9,03 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 638,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,17 min.

Ejemplo 32

25 (±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)piridazin-3-

il)fenilcarbamato de metilo



Se preparó a partir del Ejemplo 19. EM (IEN) m/z : 636,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,13 min.

Ejemplo 33

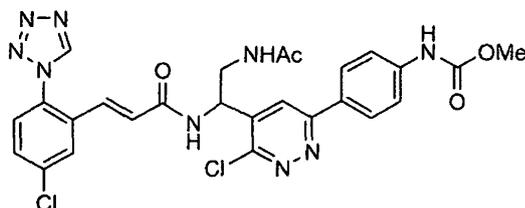
- 5 (S,E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo (enantiómero del Ejemplo 32)

Se preparó a partir del Ejemplo 20. RMN ¹H (500 MHz, DMF-d₇) δ ppm 1,56-1,85 (m, 4 H) 2,90-3,03 (m, 2 H) 3,10-3,24 (m, 2 H) 3,31-3,43 (m, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 5,60 (c, J = 6,96 Hz, 1 H) 6,83 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 6,94 (d, J = 15,95 Hz, 1 H) 7,55-7,75 (m, 4 H) 7,94 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,92 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 9,76 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 636,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,70 min.

10

Ejemplo 34

(±)-(E)-4-(5-(2-acetamido-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-6-cloropiridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo

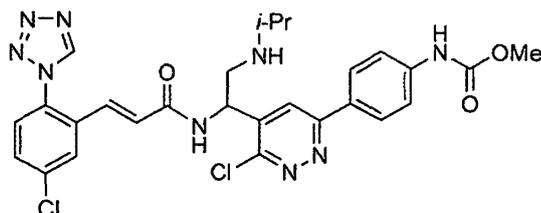


- 15 A una solución del Ejemplo 15 (5,5 mg, 8,40 mol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró, dando un residuo. A una solución enfriada (0 °C) del residuo en DCM (2 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadieron TEA (0,05 ml) y anhídrido acético (3,96 μl, 0,042 mmol). Después de 1 h a 0 °C, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 34 (4,1 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,91 (s, 3 H) 3,64-3,74 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,40 (t, J = 6,60 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,55-7,59 (m, 1 H) 7,62-7,68 (m, 3 H) 8,00-8,05 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 596,2/598,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,53 min.

20

Ejemplo 35

(±)-(E)-4-(6-cloro-5-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(isopropilamino)etil)piridazin-3-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



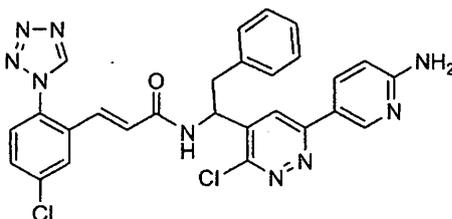
25

A una solución del Ejemplo 15 (8 mg, 0,012 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml). Después de 1 h, la reacción se concentró, dando un residuo. A una solución del residuo en DCM (1 ml) y DMF (0,5 ml) se le añadieron acetona (una gota) y NaBH(OAc)₃ (10 mg). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Después, a la reacción se le añadió HCl (1,0 N, 0,5 ml). El disolvente se evaporó y la purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo

35 (5,1 mg, rendimiento del 58,3%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,39 (d, J = 6,36 Hz, 6 H) 3,46-3,55 (m, 1 H) 3,55 -3,65 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,70 (dd, J = 8,80, 4,89 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,57 -7,62 (m, 1 H) 7,64-7,70 (m, 3 H) 7,97-8,01 (m, 1 H) 8,09 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 9,57 (s, a, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 596,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,32 min.

5 Ejemplo 36

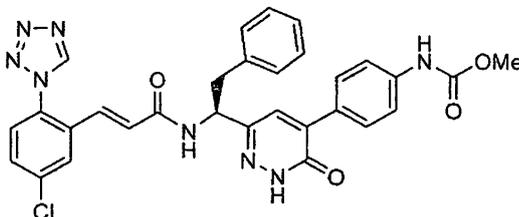
(±)-(E)-N-(1-(6-(6-Aminopiridin-3-il)-3-cloropiridazin-4-il)-2-feniletíl)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil) acrilamida, sal TFA



10 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, reemplazando ácido 4-(metoxi-carbonilamino)fenilborónico con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,98-3,42 (m, 2 H) 5,35 (dd, J = 9,29, 4,89 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,18-7,35 (m, 7 H) 7,45 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,63-7,69 (m, 1 H) 8,34 (d, J = 5,87 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 558,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,11 min.

Ejemplo 37

15 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 37A. (S)-1-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-feniletílcarbamato de terc-butilo: A una solución enfriada (0 °C) de (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (0,53 g, 1,427 mmol), preparada de acuerdo con una modificación del procedimiento descrito por Resmini (Tetrahedron Asymmetry 2004, 15: 1847), en etanol (10 ml) se le añadieron 2-(4-nitrofenil)-2-oxoacetato de etilo (0,319 g, 1,427 mmol) y carbonato potásico (0,296 g, 2,141 mmol). Después de 1 h, se añadió gota a gota hidrazina (0,224 ml, 7,14 mmol). Después de 10 min, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 M (1 x 20 ml) y NaCl saturado (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 37A (515 mg, 25 rendimiento del 83%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 437,1 (M+H)⁺.

37B. (S)-1-(5-(4-aminofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-feniletílcarbamato de terc-butilo: Una suspensión de 37A (0,39 g, 0,894 mmol) y Pd al 10%/C (cantidad catalítica) en MeOH (40 ml) se agitó en un globo de hidrógeno durante una noche. La reacción se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró, dando 37B (364 mg, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 407,2 (M+H)⁺.

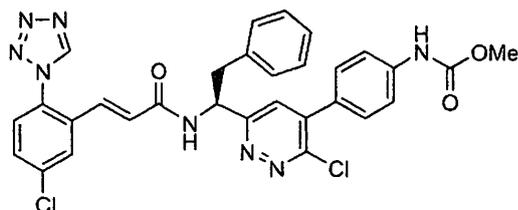
30 37C. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 37B (300 mg, 0,738 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadieron TEA (0,154 ml, 1,107 mmol) y clorofornato de metilo (0,057 ml, 0,738 mmol). Después de 1 h, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 M (1 x 5 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 5 ml) y NaCl saturado (1 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 37C (335 mg, rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 465,2 (M+H)⁺.

37D. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletíl)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 37C (30 mg, 0,065 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml). Después de 30 min, la reacción se concentró, dando 37D. EM (IEN) *m/z*: 365,1 (M+H)⁺.

37E. El Ejemplo 37 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 37D. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,19 (ddd, J = 24,74, 13,75, 7,70 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 5,26 (c, J = 7,70 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,16-7,24 (m, 3 H) 7,23-7,31 (m, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 597,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,73 min.

Ejemplo 38

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo

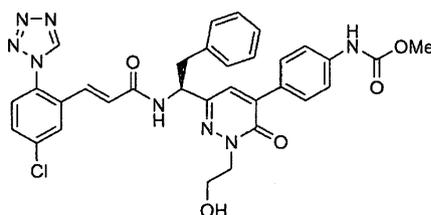


38A. Sal TFA del éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-3-cloro-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de 37C (150 mg, 0,323 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y cloroformo (5 ml) se le añadió POCl₃ (0,4 ml, 4,29 mmol). La reacción se calentó a 60 °C. Después de 3 h, la reacción se enfrió a ta y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 38A (80,8 mg, rendimiento del 50,4%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 383,1 (M+H)⁺.

38B. El Ejemplo 38 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 38A. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,26-3,34 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 5,48 (t, J = 7,70 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 15,95 Hz, 1 H) 7,16-7,19 (m, 2 H) 7,21 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,36-7,40 (m, 3 H) 7,55 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 615,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,76 min.

Ejemplo 39

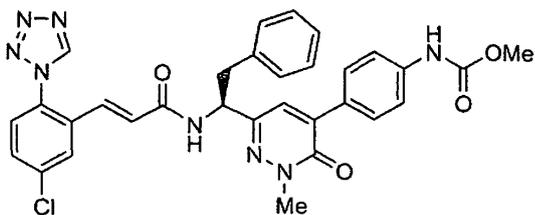
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-2-(2-hidroxietil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando hidrazina con 2-hidraziniletanol. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,15-3,23 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,92 (t, J = 5,77 Hz, 2 H) 4,34 (t, J = 5,77 Hz, 2 H) 5,25 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 15,95 Hz, 1 H) 7,18-7,24 (m, 3 H) 7,25-7,29 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,51 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,63-7,68 (m, 3 H) 7,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 641,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,42 min.

Ejemplo 40

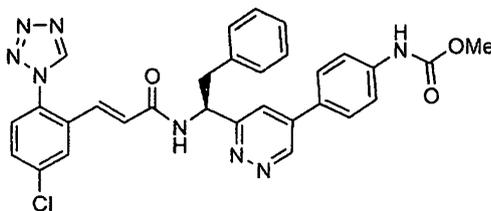
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, reemplazando hidrazina con metilhidrazina. RMN ^1H (400 MHz, DMF- d_7) δ ppm 3,20 (dd, $J = 13,69, 8,31$ Hz, 1 H) 3,28 (dd, $J = 13,69, 6,85$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 6 H) 5,25-5,32 (m, 1 H) 6,93 (d, $J = 15,65$ Hz, 1 H) 7,04 (d, $J = 15,16$ Hz, 1 H) 7,21 (t, $J = 7,09$ Hz, 1 H) 7,28-7,35 (m, 4 H) 7,68 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,73-7,76 (m, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,80, 1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J = 8,31$ Hz, 2 H) 8,02 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,87 (d, a, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 9,87 (s, a, 1 H) 9,88 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 611,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,20 min.

Ejemplo 41

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

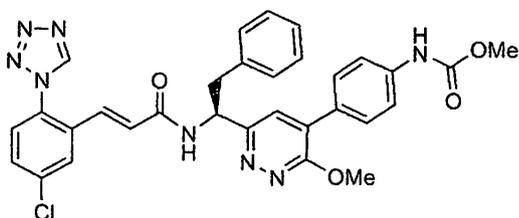


10 41A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA y 41B. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-metoxipiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: A 38A (98 mg, 0,197 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10%/C (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 41A (40,1 mg, rendimiento del 44,0%) en forma de un sólido de color pardo claro [EM (IEN) m/z 349,1(M+H) $^+$] y 41B (25,6 mg, 26,4%) en forma de un sólido de color pardo claro [EM (IEN) m/z : 379,0 (M+H) $^+$].

15 41C. El Ejemplo 41 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 41A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,23-3,44 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 5,51 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,76 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,15-7,22 (m, 3 H) 7,22-7,30 (m, 2 H) 7,51-7,59 (m, 1 H) 7,65 (d, $J = 8,25$ Hz, 3 H) 7,74 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,83 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,47 (d, $J = 1,65$ Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 9,58 (s, a, 1 H). EM (IEN) m/z : 581,0/583,0 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,18 min.

Ejemplo 42

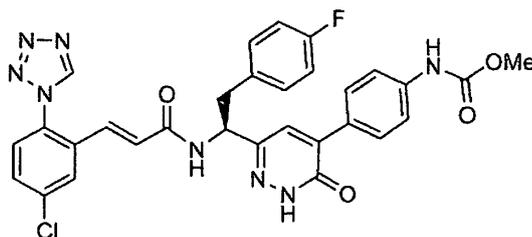
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-metoxipiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 41B. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,24-3,29 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,13 (s, 3 H) 5,43 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,74 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J = 15,94$ Hz, 1 H) 7,15-7,23 (m, 3 H) 7,24-7,3 (m, 2 H) 7,52-7,62 (m, 6 H) 7,62-7,68 (m, 1 H) 7,96 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 611,1/613,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,70 min.

Ejemplo 43

30 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



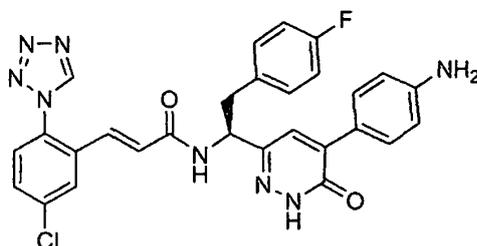
43A. (S)-2-(4-fluorofenil)-1-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37A, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con el Intermedio 3. EM (IEN) m/z : 455,0 (M+H)+.

5 43B. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 37B y 37C, reemplazando 37A con 43A. EM (IEN) m/z : 483,0 (M+H)+.

10 43C. El Ejemplo 43 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 43B. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,13 (dd, $J = 14,29, 8,25$ Hz, 1 H) 3,23 (dd, $J = 13,74, 6,60$ Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 5,17-5,31 (m, 1 H) 6,67 (d, $J = 15,94$ Hz, 1 H) 6,99 (t, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,09 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,23 (dd, $J = 8,79, 5,50$ Hz, 2 H) 7,44 (s, 1 H) 7,52 (d, $J = 8,25$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J = 8,24, 2,20$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,94 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 615,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,19 min.

Ejemplo 44

15 (S,E)-N-(1-(5-(4-Aminofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(4-fluorofenil)etil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida

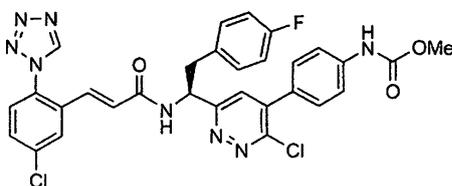


20 44A. (S,E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(2-(4-fluorofenil)-1-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)acrilamida: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en Ejemplos 37D y 37E, reemplazando 37C con 43A. EM (IEN) m/z : 587,0 (M+H)+.

25 44B. Ejemplo 44: A una solución de 44A (17 mg, 0,029 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (32,7 mg, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 44 (15,5 mg, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,08-3,26 (m, 2 H) 5,24 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,68 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,00 (t, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,08 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,25 (dd, $J = 8,79, 5,50$ Hz, 2 H) 7,41 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,52-7,60 (m, 1 H) 7,61-7,69 (m, 1 H) 7,89 (d, $J = 8,25$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 557,0/559,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,52 min.

Ejemplo 45

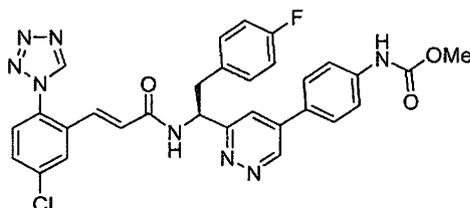
30 (S,E)-4-(75-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 38, reemplazando 37C con 43B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,52, 2,47 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,43 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,21 (dd, J = 8,24, 5,50 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 6,99 (t, J = 8,52 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 5,42-5,53 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,23-3,29 (m, 2 H). EM (IEN) m/z: 633,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,21 min.

Ejemplo 46

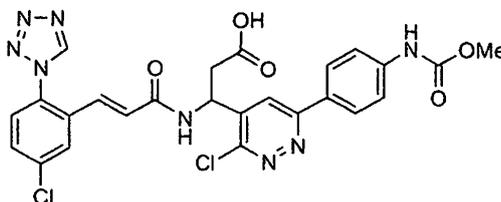
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 38A, reemplazando 37C con 43B, y después siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1 H) 9,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,74-7,80 (m, 2 H) 7,61-7,69 (m, 3 H) 7,55 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 8,59, 5,31 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 6,98 (t, J = 8,72 Hz, 2 H) 6,75 (d, J = 15,66 Hz, 1 H) 5,50 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,23-3,42 (m, 2 H). EM (IEN) m/z: 599,2(M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,42 min.

Ejemplo 47

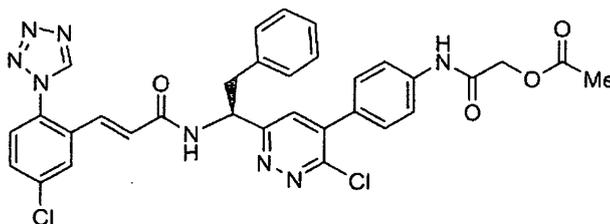
(±)-(E)-Ácido 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3-cloro-6-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-4-il)propanoico



La desprotección del Ejemplo 19 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 dio el Ejemplo 47. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,90-2,99 (m, 1 H) 3,01-3,08 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,60 (dd, J = 8,56, 5,14 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 15,16 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,61-7,67 (m, 3 H) 7,97-8,03 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z: 583,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,65 min.

Ejemplo 48

(S,E)-Acetato 2-(4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilamino)-2-oxoetilo



48A. Acetato de (S)-2-(4-(6-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilamino)-2-oxoetilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37C, reemplazando cloroformiato de metilo con 2-cloro-2-oxoacetato de etilo, dando 48A. EM (IEN) m/z 507,2 (M+H)⁺.

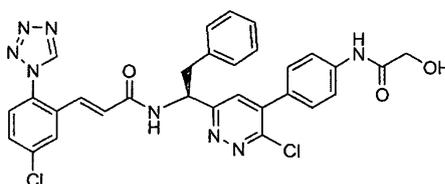
48B. (S)-Acetato de 2-(4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilamino)-2-oxoetilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38A, reemplazando 37C con 48A, dando 48B. EM (IEN) m/z:

425,1 (M+H)+.

48C. Ejemplo 48: A una solución del Intermedio 1B (50,1 mg, 0,200 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron BOP (88 mg, 0,200 mmol) y TEA (0,139 ml, 1,000 mmol). La reacción resultante se agitó durante 10 min. Después, se añadió una solución de 48B (53,9 mg, 0,1 mmol) en THF (1 ml). La reacción resultante se agitó durante 10 min. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 48 (50 mg, rendimiento del 76%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,17 (s, 3H) 3,28-3,33 (m, 2H) 4,71 (s, 2 H) 5,45-5,52 (m, 1 H) 6,75 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,16-7,22 (m, 3 H) 7,23-7,28 (m, 2 H) 7,40-7,44 (m, 3 H) 7,52-7,56 (m, 1 H) 7,61-7,66 (m, 1 H) 7,69-7,74 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 9,48(s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 657,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,24 min.

10 Ejemplo 49

(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(6-cloro-5-(4-(2-hidroxiacetamido)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletíl)acrilamida



49A. (S)-N-(4-(6-(1-amino-2-feniletíl)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)-2-hidroxiacetamida: A una solución de 48B (42 mg, 0,099 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió hidróxido sódico (297 μl, 0,297 mmol). La mezcla se agitó durante 0,5 h. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 49A (28 mg, rendimiento del 57,0%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 383,1/385,1 (M+H)+.

49B. El Ejemplo 49 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 49A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,27-3,35 (m, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 5,49 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 7,16-7,22 (m, 3 H) 7,24-7,28 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 9,29 Hz, 3 H) 7,52-7,57 (m, 1 H) 7,62-7,66 (m, 1 H) 7,78 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 9,49 (s, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 615,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,54 min.

Ejemplo 50

(S,E)-Ácido 3-(4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenil)carbamoiloxi)propanoico



50A. (S)-N-(4-(6-(1-amino-2-feniletíl)-3-cloropiridazin-4-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida: A una suspensión de 37B (98 mg, 0,188 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml)/CHCl₃ (1,25 ml) se le añadió POCl₃ (0,757 ml, 8,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 50A (57 mg, rendimiento del 68,3%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z* 421,0/423,0 (M+H)+.

50B. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletíl)-3-cloropiridazin-4-il)anilina: A una solución de 50A (57 mg, 0,107 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió carbonato potásico (1,066 ml, 1,066 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 50B (68 mg, rendimiento del 96,0%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 325,0 (M+H)+.

50C. (S,E)-N-(1-(5-(4-aminofenil)-6-cloropiridazin-3-il)-2-feniletíl)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida: El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 48C, reemplazando 48B con 50B. EM (IEN) *m/z*: 557,0 (M+H)+.

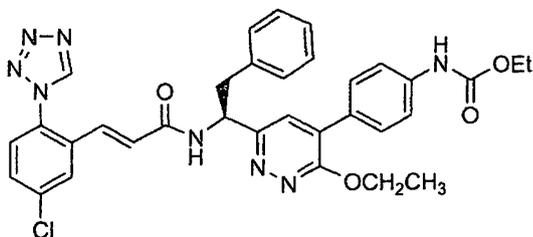
50D. (S,E)-3-(4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)piridazin-4-il)fenil)carbamoiloxi)

propanoato de terc-butilo: A una solución de 50C (49,2 mg, 0,066 mmol) en DCM (2,5 ml) y acetonitrilo (2,5 ml) se le añadió bicarbonato sódico (16,62 mg, 0,198 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió una solución de fosgeno (al 20% en tolueno) (0,104 ml, 0,198 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se concentró, dando un residuo. A una solución enfriada (0 °C) del residuo en DCM (4 ml) se le añadieron 3-hidroxiopropanoato de terc-butilo (10,60 mg, 0,073 mmol) y TEA (0,018 ml, 0,132 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 min y después a ta durante 2 h. La purificación por cromatografía de fase normal (DCM/MeOH) dio 50D (33,8 mg, rendimiento del 70,2%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 729,1 (M+H)⁺.

50E. Ejemplo 50: A una suspensión de 50D (17 mg, 0,016 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 45 min y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 50 (8,96 mg, rendimiento del 77%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,61 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 3,20-3,25 (m, 2 H) 4,30 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 5,38 (t, J = 7,70 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 7,06-7,18 (m, 5 H) 7,26-7,34 (m, 3 H) 7,46 (ddd, J = 18,28, 9,34, 9,21 Hz, 3 H) 7,52-7,57 (m, 1 H) 7,86 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 673,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,86 min.

Ejemplo 51

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-etoxipiridazin-4-il)fenil-carbamato de etilo

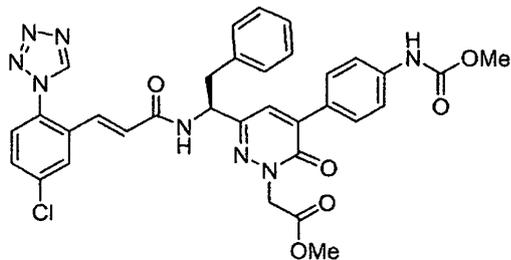


51A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-etoxipiridazin-4-il)fenilcarbamato de etilo: A una solución de 38A (41 mg, 0,083 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadieron hidruro sódico (16,50 mg, 0,413 mmol) y etanol (0,019 ml, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y después a reflujo durante 4 h. Se añadió más cantidad de EtOH (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h y después se enfrió a ta. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 51A (18 mg, rendimiento del 41,9%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 407,0 (M+H)⁺.

51B. El Ejemplo 51 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 51 A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,32 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 1,45 (t, J = 6,87 Hz, 3 H) 3,32-3,36 (m, 2 H) 4,20 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 4,56 (c, J = 7,15 Hz, 2 H) 5,42 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 3 H) 7,25-7,29 (m, 2 H) 7,53-7,60 (m, 3 H) 7,64 (td, J = 8,52, 2,75 Hz, 4 H) 7,96 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,48 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 639,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,59 min.

Ejemplo 52

(S,E)-2-(3-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetato de metilo



52A. (S)-2-(3-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-(6H)-il)acetato de metilo: Se usó una modificación del procedimiento descrito por Russell (J. Med. Chem., 2005, 48(5), 1367-1383). A una solución de 37C (170 mg, 0,366 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro sódico (17,57 mg, 0,439 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Después, se añadió 2-bromoacetato de metilo (0,049 ml, 0,512 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 35 min más. La mezcla se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. Las

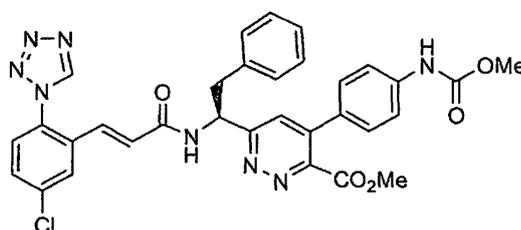
fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, dando 52A (137 mg, 64,7%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 537,3 (M+H)+.

52B. (S)-2-(3-(1-amino-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetato de metilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 37D, reemplazando 37C con 52A. EM (IEN) m/z : 437,2 (M+H)+.

52C. El Ejemplo 52 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 52B. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,99-3,08 (m, 1 H) 3,08-3,17 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 4,81-4,93 (m, 2 H) 5,06-5,17 (m, 1 H) 6,69-6,77 (m, 1 H) 6,80-6,87 (m, 1 H) 7,16-7,28 (m, 4 H) 7,55 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,66-7,75 (m, 3 H) 7,80 (d, $J = 8,79$ Hz, 2 H) 7,96 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 8,79$ Hz, 1 H) 9,84 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 669,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 9,08 min.

Ejemplo 53

(S,E)-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxilato de metilo



15 53A. (S)-Trifluorometanosulfonato 6-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino) fenil)piridazin-3-ilo: Se usó una modificación del procedimiento descrito por Rohr (Heterocycles, 1996, 43(7): 1459-1461). A una solución enfriada (0 °C) de 37C (635 mg, 1,162 mmol) en piridina (7 ml) se le añadió gota a gota durante 15 min anhídrido trifluorometanosulfónico (0,326 ml, 1,917 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a ta durante 5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, dando un aceite de color rojo. La purificación por cromatografía de fase normal dio 53A (440 mg, pureza al 75%, rendimiento del 47,6%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 597,0 (M+H)+.

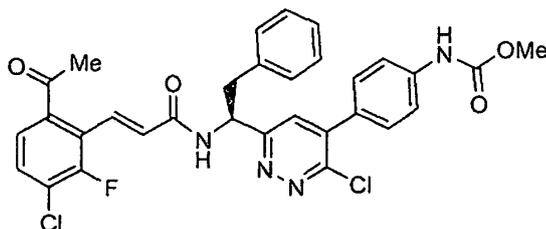
25 53B. (S)-6-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxilato de metilo: Una mezcla de 53A (101 mg, 0,127 mmol), acetato de paladio (II) (1,140 mg, 5,08 μmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) (5,63 mg, 10,16 μmol), metanol (0,360 ml, 8,89 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,049 ml, 0,279 mmol) en DMF (0,8 ml) se purgó sobre monóxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó en un globo de monóxido de carbono a 55 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta y después se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, dando un sólido. La purificación por cromatografía de fase normal dio 53B (31 mg, pureza al 85%, rendimiento del 41,0%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 507,3 (M+H)+.

30 53C. (S)-6-(1-amino-2-feniletíl)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxilato de metilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37D, reemplazando 37C con 53B. EM (IEN) m/z : 407,0 (M+H)+.

35 53D. El Ejemplo 53 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 53C. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,30-3,33 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 5,54 (t, $J = 7,70$ Hz, 1 H) 6,76 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J = 15,39$ Hz, 1 H) 7,16-7,28 (m, 7 H) 7,49-7,60 (m, 4 H) 7,64 (dd, $J = 8,79, 2,20$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,48 s, 1 H). EM (IEN) m/z : 639,1/641,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,92 min.

Ejemplo 54

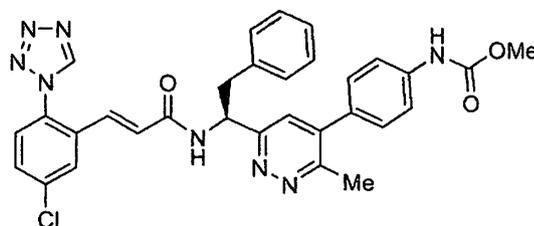
(S,E)-4-(6-(1-(3-(6-acetil-3-cloro-2-fluorofenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 38A y reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 4. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,55-7,66 (m, 5 H) 7,37-7,47 (m, 3 H) 7,16-7,32 (m, 6 H) 6,63 (dd, J = 16,04, 1,89 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,27-3,37 (m, 2 H) 2,54 (s, 3 H). EM (IEN) m/z: 608,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,90 min.

Ejemplo 55

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-fenilet)-3-metilpiridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



55A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-cloro-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de 38A (340 mg, 0,684 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadieron BOC₂O (0,191 ml, 0,821 mmol) y TEA (0,191 ml, 1,369 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 55A (278 mg, rendimiento del 84%) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,17-7,31 (m, 4 H) 7,00-7,11 (m, 2 H) 6,72-6,86 (m, 2 H) 5,85 (d, a, 1 H) 5,05-5,20 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,40 (dd, J = 12,80, 5,27 Hz, 1 H) 3,09 (dd, J = 12,67, 9,16 Hz, 1 H) 1,42 (s, 9 H). EM (IEN) m/z: 483,0 (M+H)⁺.

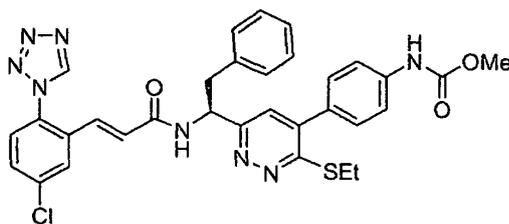
55B. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-metil-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de 55A (80 mg, 0,166 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió ácido metilborónico (49,6 mg, 0,828 mmol), fosfato potásico tribásico (176 mg, 0,828 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (16,93 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se purificó. La purificación por cromatografía de fase normal dio 55B (41 mg, rendimiento del 53,5%) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z: 463,0 (M+H)⁺.

55C. (S)-4-(6-(1-amino-2-fenilet)-3-metilpiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: A una solución de 55B (40 mg, 0,086 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró, dando 55C (41 mg, rendimiento del 100%). EM (IEN) m/z: 363,1(M+H)⁺.

55D. El Ejemplo 55 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 55C. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,59-7,70 (m, 3 H) 7,50-7,59 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,25-7,32 (m, 2 H) 7,16-7,25 (m, 3 H) 7,06 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,50 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,20-3,32 (m, 2 H) 2,77 (s, 3 H). EM (IEN) m/z: 595,0/597,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,89 min.

Ejemplo 56

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-fenilet)-3-(etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

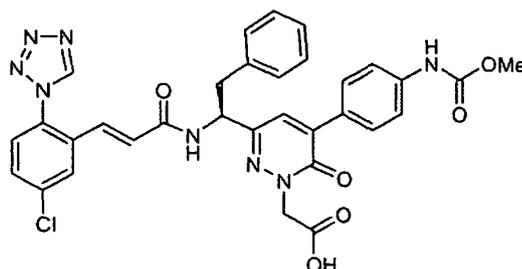


5 56A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletíl)-3-(etiltio)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A una mezcla de 38A (45 mg, 0,082 mmol) en THF (1 ml) se le añadió etanotiolato sódico (14,57 mg, 0,139 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 140 °C en un microondas durante 5 min. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 56A (31 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 72,8%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 409,3 (M+H)+.

10 56B. El Ejemplo 56 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 56A. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H) 3,25-3,36 (m, 3 H) 3,55 (dd, $J = 13,55, 7,03$ Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 5,44 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,14-7,17 (m, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 5 H) 7,41 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H) 7,50-7,58 (m, 3 H) 7,80 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H) 8,83 (s, 1 H) 9,31 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z : 641,6 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 9,50 min.

Ejemplo 57

(S,E)-Ácido 2-(3-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético



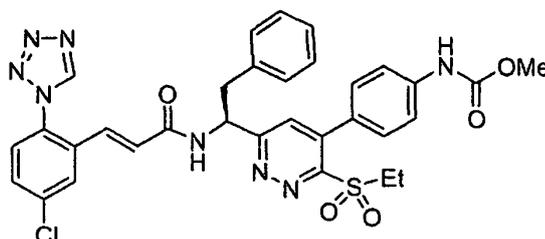
15 57A. (S)-Ácido 2-(3-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 49A, reemplazando 48B con 52A, y reemplazando hidróxido sódico con hidróxido potásico. EM (IEN) m/z : 523,1 (M+H)+.

20 57B. (S)-Ácido 2-(3-(1-amino-2-feniletíl)-5-(4-(metoxicarbonil amino)fenil)-6-oxopiridazin-1(6H)-il)acético: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 37D, reemplazando 37C con 57A. EM (IEN) m/z : 423,0 (M+H)+.

57C. El Ejemplo 57 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 57B. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,15-3,26 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,84-4,95 (m, 2 H) 5,26 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H) 6,71 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 7,06 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 7,18-7,29 (m, 5 H) 7,37 (s, 1 H) 7,49-7,58 (m, 3 H) 7,62-7,71 (m, 3 H) 7,96 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 655,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,06 min.

25 Ejemplo 58

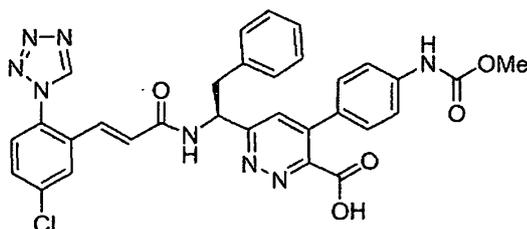
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletíl)-3-(etilsulfonyl)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5 A una mezcla de 56B (14 mg, 0,022 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se le añadió mCPBA (7,34 mg, 0,033 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 3,5 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con sulfito sódico saturado, NaHCO_3 saturado y salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 58 (4,2 mg, rendimiento del 28,1%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,35 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H) 3,36 (m, 2 H) 3,69 (ddd, $J = 15,87, 7,34, 7,15$ Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,52-5,58 (m, 1 H) 6,73 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 7,09-7,17 (m, 3 H) 7,19-7,29 (m, 3 H) 7,38-7,42 (m, 3 H) 7,53 (dd, $J = 19,32, 8,53$ Hz, 3 H) 7,61 (dd, $J = 8,53, 2,26$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,92 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). EM (IEN) m/z : 673,0/675,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,81 min.

Ejemplo 59

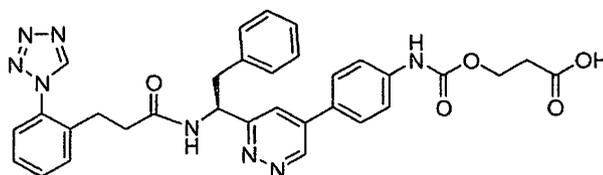
10 (S,E)-Ácido 6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-4-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-carboxílico



15 El Compuesto 53B se convirtió en el Ejemplo 59 siguiendo los procedimientos descritos en 49A, 37D y 48C. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,48 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 7,64 (1 H, dd, $J = 8,53, 2,26$ Hz), 7,55 (3 H, dd, $J = 8,53, 4,02$ Hz), 7,49 (1 H, s), 7,33 (2 H, d, $J = 8,53$ Hz), 7,23-7,28 (2 H, m), 7,16-7,22 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,76 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,54 (1 H, t, $J = 7,65$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,33 (2 H, d, $J = 7,53$ Hz). EM (IEN) m/z : 625,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,90 min.

Ejemplo 60

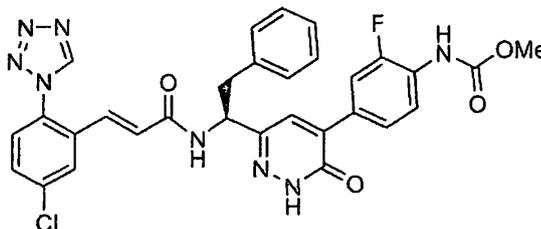
(S)-Ácido 3-(4-(6-(1-(3-(2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)propanamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamoiloxi)propanoico



20 A una solución de 50E (8,5 mg, 0,013 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron dos gotas de NH_3 ac. y Pd al 10%/C (1,612 mg, 1,514 mol). La mezcla resultante se lavó abundantemente con hidrógeno y después se agitó en un globo de hidrógeno durante 4 h. La mezcla se filtró para retirar el catalizador y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 60 (3,7 mg, 6,10 mol, 48,3%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,33-9,37 (2 H, m), 7,71 (1 H, s), 7,64 (3 H, s), 7,55 (1 H, d, $J = 2,01$ Hz), 7,37-7,42 (2 H, m), 7,28-7,36 (2 H, m), 7,16-7,26 (3 H, m), 7,10-7,15 (2 H, m), 5,39 (1 H, t, $J = 7,78$ Hz), 4,44 (2 H, t, $J = 6,27$ Hz), 3,21 (2 H, t, $J = 7,15$ Hz), 2,73 (2 H, t, $J = 6,27$ Hz), 2,65-2,71 (2 H, m), 2,49 (2 H, t, $J = 7,15$ Hz). EM (IEN) m/z : 607,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,78 min.

Ejemplo 61

30 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamoato de metilo



5 61A. 4-acetil-2-fluorofenilcarbamato de terc-butilo: A una solución de 2-fluoro-4-yodofenilcarbamato de terc-butilo (5,5 g, 16,31 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estannano (5,51 ml, 16,31 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,377 g, 0,326 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaCl saturado (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 61 A (3,29 g, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 254,1 (M+H)+.

10 61B. 1-(4-amino-3-fluorofenil)etanon, sal HCl: Una solución de 61A (2,0 g, 7,90 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 15 ml, 60,0 mmol) se agitó a ta durante 4 h. La reacción se concentró, dando 61B (1,21 g, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 154,1 (M+H)+.

61C. 4-acetil-2-fluorofenilcarbamato de metilo: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37C, reemplazando 37B con 61B. EM (IEN) *m/z*: 212,1 (M+H)+.

15 61D. Ácido 2-(3-fluoro-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoacético: A una solución de 61C (1,61 g, 7,62 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió SeO₂ (1,269 g, 11,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta y la mayor parte de la piridina se retiró al vacío. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 M (1 x 25 ml) y NaCl saturado (1 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 61D (1,747 g, rendimiento del 95%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 242,0 (M+H)+.

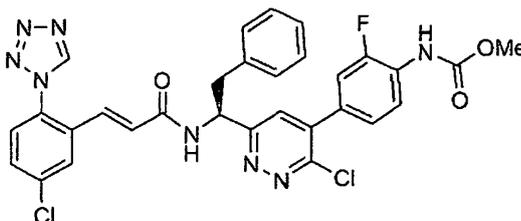
20 61 E. 2-(3-fluoro-4-(metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoacetato de metilo: A una solución de 61D (1,75 g, 7,26 mmol) en DCM (30 ml) se le añadieron TEA (1,011 ml, 7,26 mmol) y cloroformiato de metilo (0,558 ml, 7,26 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 M (1 x 20 ml) y NaCl saturado (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 61E (1,60 g, rendimiento del 86%) en forma de un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 256,0 (M+H)+.

25 61F. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-2-fluoro-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37A, reemplazando 2-(4-nitrofenil)-2-oxoacetato de etilo con 61E. EM (IEN) *m/z*: 482,9(M+H)+.

30 61G. Ejemplo 61: El Compuesto 61F se convirtió en el Ejemplo 61 siguiendo los procedimientos descritos en 37D y 1D. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 13,19 (s, 1 H) 9,89 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,97-8,03 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,75-7,85 (m, 3 H) 7,26-7,37 (m, 4 H) 7,17-7,25 (m, 1 H) 7,05 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,25-5,37 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,29 (dd, J = 113,80, 6,53 Hz, 1 H) 3,20 (dd, J = 13,80, 8,53 Hz, 1 H). EM (IEN) *m/z*: 615,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,68 min.

Ejemplo 62

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamato de metilo



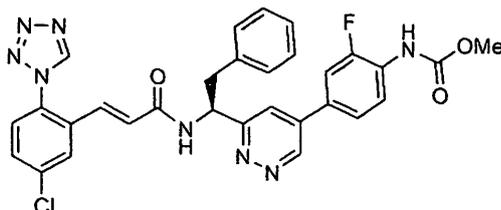
35 62A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-cloropiridazin-4-il)-2-fluorofenilcarbamato de metilo, sal TFA: Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38A, reemplazando 37C con 61F. EM (IEN) *m/z*: 400,9(M+H)+.

62B. El Ejemplo 62 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 62A. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 10,04 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 9,20 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 8,25-8,31 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,90 -8,02 (m, 2 H) 7,76 (dd, J = 11,92, 1,88 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,44-7,54 (m, 4 H) 7,35-7,43 (m, 1 H) 7,10 -7,25 (m, 2 H) 5,74-5,87 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,43-3,61 (m, 2 H). EM (IEN) m/z: 633,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,69 min.

5

Ejemplo 63

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)-2-fluorofenil-carbamato de metilo

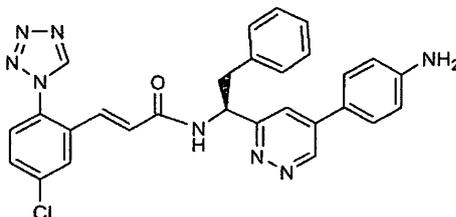


El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 41, reemplazando 38A con 62A. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 10,05 (s, 1 H) 9,81 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,31 (t, J = 8,41 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J = 12,30, 2,01 Hz, 1 H) 7,92-8,02 (m, 3 H) 7,42-7,50 (m, 4 H) 7,34-7,42 (m, 1 H) 7,20 (s, 2 H) 5,81 (dd, J = 8,53, 6,27 Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,53-3,60 (m, 1 H) 3,45-3,53 (m, 1 H). EM (IEN) m/z: 599,1(M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,89 min.

10

Ejemplo 64

(S,E)-N-(1-(5-(4-Aminofenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida



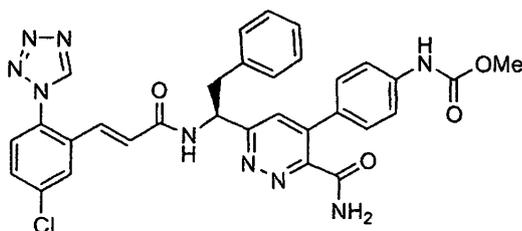
15

El Compuesto 37B se convirtió en el Ejemplo 64 siguiendo los procedimientos descritos en 38A, 37B y 48C. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,47 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,02 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,76-7,81 (2 H, m), 7,66 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,54-7,58 (1 H, m), 7,24-7,30 (2 H, m), 7,17-7,23 (3 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,91 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,42 (1 H, t, J = 7,78 Hz), 3,32-3,40 (2 H, m). EM (IEN) m/z: 523,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,61 min.

20

Ejemplo 65

(S,E)-4-(3-carbamoyl-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

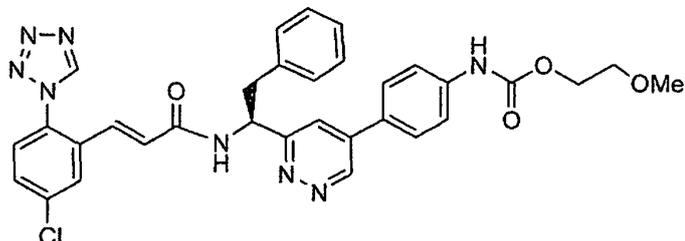


25

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 48C, reemplazando el Intermedio 1B con el Ejemplo 59 y reemplazando 48B con cloruro de amonio. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,62-7,67 (1 H, m), 7,52-7,57 (3 H, m), 7,49 (1 H, s), 7,37-7,42 (2 H, m), 7,23-7,29 (2 H, m), 7,17-7,22 (3 H, m), 7,06 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,52 (1 H, t, J = 7,65 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,33 -3,37 (2 H, m). EM (IEN) m/z: 624,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,31 min.

Ejemplo 66

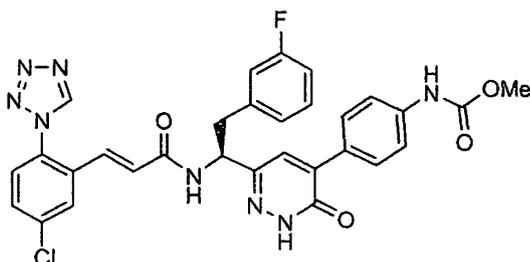
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de 2-metoxietilo



- 5 El Ejemplo 64 se convirtió en el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en 50D. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 9,48 (1 H, s), 7,95 (2 H, dd, J = 13,18, 2,13 Hz), 7,77 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,65 (3 H, td, J = 5,71, 2,89 Hz), 7,53-7,58 (1 H, m), 7,23-7,28 (2 H, m), 7,17-7,22 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,51 (1 H, t, J = 7,78 Hz), 4,27-4,33 (2 H, m), 3,65 (2 H, dd, J = 5,40, 3,89 Hz), 3,39 (3 H, s), 3,34 (2 H, d, J = 2,26 Hz). EM (IEN) m/z: 625,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,67 min.

Ejemplo 67

- 10 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



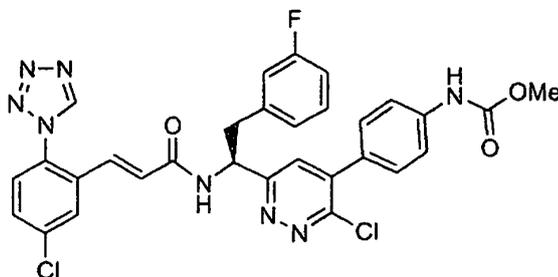
- 15 67A. (S)-2-(3-fluorofenil)-1-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etilcarbamato de terc-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 37A, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con el Intermedio 5. EM (IEN) m/z: 455,0 (M+H)⁺.

67B. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37B y 37C, reemplazando 37A con 67A. EM (IEN) m/z: 483,0 (M+H)⁺.

- 20 67C. El Ejemplo 67 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 67B. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 13,08 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 8,86 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,00-8,02 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 7,76-7,86 (m, 3 H) 7,69 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,36 (td, J = 7,91, 6,27 Hz, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 7,00-7,09 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,33 (td, J = 8,41, 6,27 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,34 (dd, J = 13,55, 6,02 Hz, 1 H) 3,22 (dd, J = 13,55, 8,78 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 615,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,88 min.

Ejemplo 68

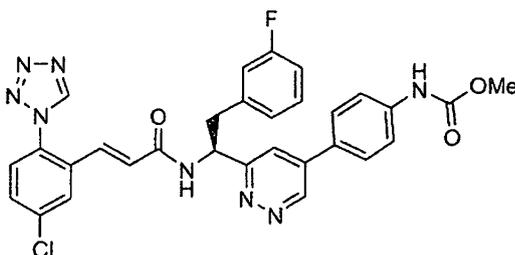
(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 38, reemplazando 37C con 67B. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 10,14 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 9,21 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,92-8,01 (m, 4 H) 7,76-7,82 (m, 2 H) 7,53 (td, J = 7,91, 6,27 Hz, 1 H) 7,31-7,43 (m, 2 H) 7,17-7,26 (m, 2 H) 7,11-7,17 (m, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,83 (td, J = 8,60, 5,90 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,61 (dd, J = 113,68, 5,90 Hz, 1 H) 3,47-3,56 (m, J = 13,80, 9,03 Hz, 1 H). EM (IEN) m/z: 632,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,73 min.

Ejemplo 69

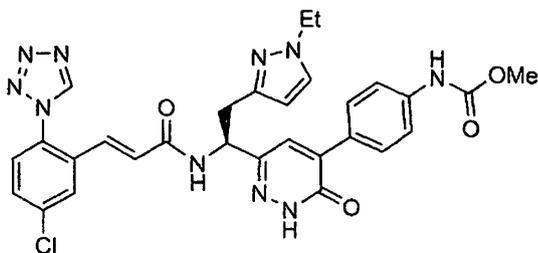
- 10 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(3-fluorofenil)etil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 38A, reemplazando 37C con 67B, y después siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 9,49 (s, 1 H) 7,97 (s, 2 H) 7,79 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 8,03 Hz, 3 H) 7,51-7,58 (m, 1 H) 7,22-7,32 (m, 1 H) 7,08 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,98-7,05 (m, 2 H) 6,94 (t, J = 8,53 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,55 (t, J = 7,65 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,33-3,42 (m, 2 H). EM (IEN) m/z: 599,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,85 min.

Ejemplo 70

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

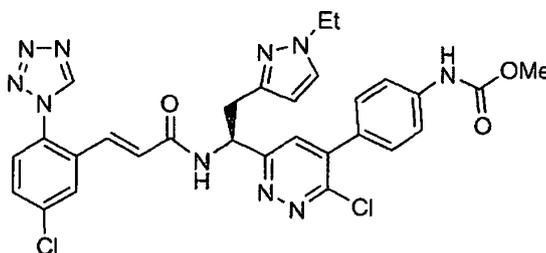


70A. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 37A, 37B y 37C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con el Intermedio 6. EM (IEN) m/z: 483,3(M+H)+.

70B. El Ejemplo 70 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 70A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,62-7,68 (m, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,49-7,53 (m, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,13 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 5,29 (t, J = 7,40 Hz, 1 H) 4,08 (c, J = 7,28 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,13 -3,26 (m, 2 H) 1,33 (t, J = 7,28 Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 615,3(M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,69 min.

Ejemplo 71

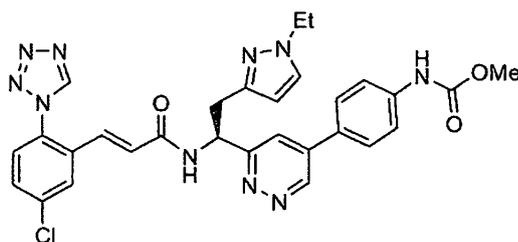
(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, reemplazando 37C con 70A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,63-7,67 (m, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,54-7,58 (m, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 7,46 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,77 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,08 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 5,53 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 4,07 (c, J = 7,28 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,24 -3,37 (m, 2 H) 1,32 (t, J = 7,28 Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 633,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 10,70 min.

Ejemplo 72

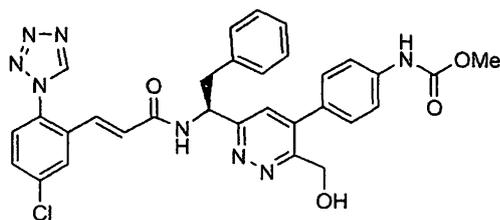
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 38A y el Ejemplo 41, reemplazando 37C con 70A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,55 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,68 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,11 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 4,05 (c, J = 7,28 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,34-3,36 (m, 2 H) 1,30 (t, J = 7,28 Hz, 3 H). EM (IEN) m/z: 599,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 9,46 min.

Ejemplo 73

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(hidroximetil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

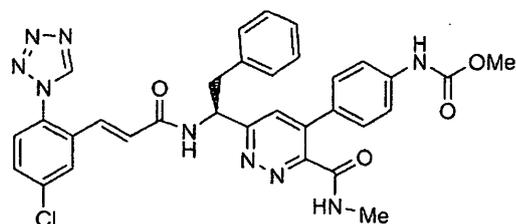


73A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-hidroximetil-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una suspensión de 53B (30,3 mg, 0,060 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió cloruro cálcico (1,992 mg, 0,018 mmol). La mezcla resultante se enfrió a -10 °C y se añadió lentamente borohidruro sódico (5,66 mg, 0,150 mmol) en etanol (0,5 ml). Después, la mezcla se dejó calentar a ta y permaneció en reposo a ta durante 40 min. La mezcla se concentró para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y después se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando 73A (31 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido incoloro EM (IEN) m/z: 479,1 (M+H)⁺.

10 73B. El Ejemplo 73 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D y 48C, reemplazando 37C con 73A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,81 (1 H, s), 7,61-7,67 (3 H, m), 7,54-7,58 (1 H, m), 7,41 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,20-7,30 (5 H, m), 7,06 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,73 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,51-5,57 (1 H, m), 4,96 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,34 (2 H, d, J = 7,78 Hz). EM (IEN) m/z: 611,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,06 min.

15 Ejemplo 74

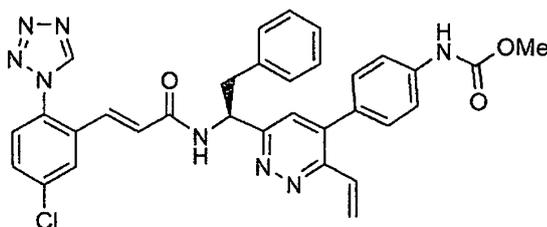
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilcarbamoil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 48C, reemplazando el Intermedio 1B con el Ejemplo 59 y reemplazando 48B con metanamina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,91 (1 H, s), 9,83 (1 H, s), 9,00 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,81 (1 H, t, J = 4,52 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,69-7,77 (3 H, m), 7,56 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,39 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,25-7,31 (4 H, m), 7,17-7,23 (1 H, m), 6,80 (2 H, s), 5,45 (1 H, td, J = 8,72, 6,15 Hz), 3,69 (3 H, s), 3,20 (2 H, ddd, J = 19,32, 13,93, 5,14 Hz), 2,73 (3 H, d, J = 4,77 Hz). EM (IEN) m/z: 638,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,55 min.

25 Ejemplo 75

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-vinilpiridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



75A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-vinil-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 55B, reemplazando ácido metilborónico con viniltrifluoroborato potásico. CL-EM (IEN) m/z: 475,1(M+H)⁺.

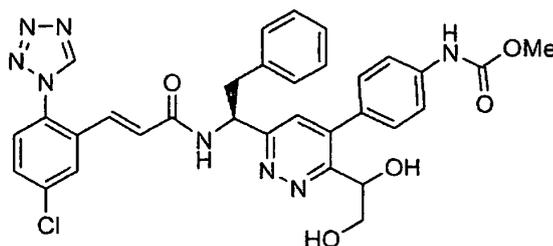
75B. El Ejemplo 75 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D-E, reemplazando 37C con 75A. RMN

^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,96 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J = 8,53, 2,26$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J = 8,53$ Hz, 2 H) 7,54-7,57 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,29 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J = 7,28$ Hz, 2 H) 7,17-7,22 (m, 3 H) 7,07 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 6,87 (dd, $J = 17,32, 11,04$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 6,45 (dd, $J = 17,32, 1,51$ Hz, 1 H) 5,66 (dd, $J = 11,04, 1,51$ Hz, 1 H) 5,49 (t, $J = 7,65$ Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,29-3,34 (m, 2 H). EM (IEN) m/z : 607,1/609,1 (M+H)⁺.

HPLC analítica: TR = 8,52 min.

Ejemplo 76

4-(6-((S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(1,2-dihidroxi-etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)

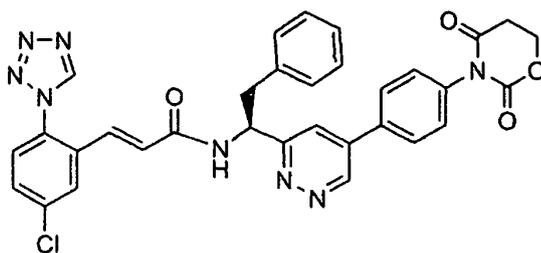


76A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-(1,2-dihidroxi-etil)-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 75A (25 mg, 0,053 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron tetraóxido de osmio (0,033 ml, 2,63 mol) y NMO (9,26 mg, 0,079 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 4 hrs. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 76A (21,1 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido. CL-EM (IEN) m/z : 509,1 (M+H)⁺.

76B. El Ejemplo 76 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D-E, reemplazando 37C con 76A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,96 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J = 8,53, 2,26$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 7,55 (d, $J = 8,78$ Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,33-7,41 (m, 2 H) 7,22-7,30 (m, 2 H) 7,15-7,22 (m, 3 H) 7,06 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 6,74 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 5,45-5,57 (m, 1 H) 5,15 (td, $J = 5,65, 3,01$ Hz, 1 H) 3,88 (m, 1 H) 3,77-3,82 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,29-3,34 (m, 2 H). EM (IEN) m/z : 641,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,93 min.

Ejemplo 77

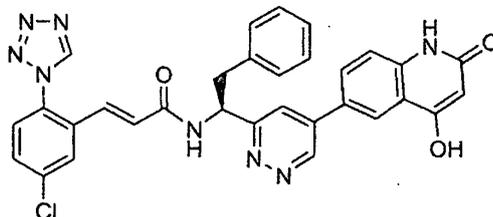
(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-(2,4-dioxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 1B con des-Cl del Ejemplo 50, y reemplazando 48B con cloruro de amonio. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,47-9,50 (2 H, m), 7,97 (1 H, d, $J = 2,01$ Hz), 7,83 (1 H, s), 7,79-7,82 (2 H, m), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,53-7,57 (1 H, m), 7,45 (2 H, d, $J = 8,53$ Hz), 7,22-7,28 (2 H, m), 7,16-7,21 (3 H, m), 7,08 (1 H, d, $J = 15,81$ Hz), 6,77 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,55 (1 H, t, $J = 7,65$ Hz), 4,63 (2 H, t, $J = 6,27$ Hz), 3,34 (2 H, d, $J = 7,53$ Hz), 3,03 (2 H, t, $J = 6,27$ Hz). EM (IEN) m/z : 621,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,63 min.

Ejemplo 78

(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-il)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida



5 78A. Éster bencílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 37B (340 mg, 0,836 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadieron piridina (0,081 ml, 1,004 mmol) y CBZ-Cl (0,119 ml, 0,836 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 1 M (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando 78A (0,45 g, 0,832 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM (IEN) *m/z*: 541,1(M+H)+.

10 78B. (S)-1-(5-(4-aminofenil)piridazin-3-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó usando los procedimientos descritos en 38A, 55A y 37B, reemplazando 37C con 78A. CL-EM (IEN) *m/z*: 391,1 (M+H)+.

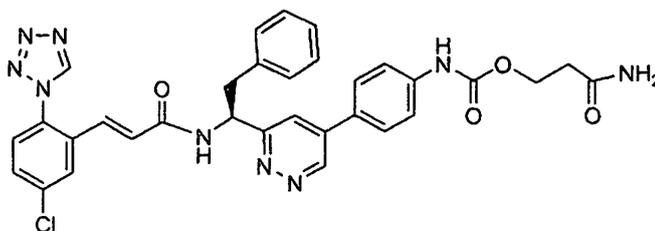
15 78C. (S)-3-(4-(6-(1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilamino)-3-oxo-propanoato de terc-butilo: A una solución de 78B (58 mg, 0,149 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadieron ácido 3-terc-butoxi-3-oxopropanoico (28,5 mg, 0,178 mmol), PyBOP (93 mg, 0,178 mmol) y DIEA (0,052 ml, 0,297 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M (1 x 5 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 78C (70 mg, 0,131 mmol, rendimiento del 88%) en forma de un sólido. CL-EM (IEN) *m/z*: 533,1 (M+H)+.

20 78D. (S)-6-(6-(1-amino-2-feniletil)piridazin-4-il)-4-hidroxiquinolin-2(1 H)-ona, sal TFA: A un polvo de 78C (70 mg, 0,131 mmol) se le añadió PPA (2,427 ml, 0,131 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 130 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y se añadió hielo con cuidado. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 78D (28,5 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 45,9%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) *m/z*: 359,1 (M+H)+.

25 78E. El Ejemplo 78 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 78D. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 9,48 (s, 1 H) 8,30 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,78, 2,01 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,23-7,29 (m, 2 H) 7,16-7,22 (m, 3 H) 7,08 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 5,54 (t, J = 7,65 Hz, 1 H) 3,21-3,39 (m, 2 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 591,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,71 min.

Ejemplo 79

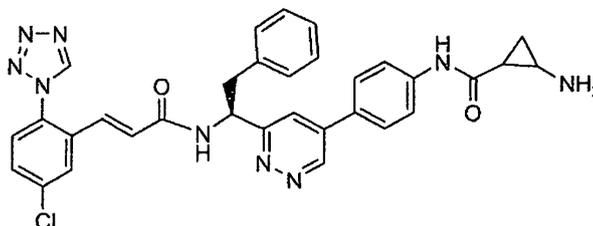
30 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de 3-amino-3-oxopropilo



35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 50D, reemplazando 50C con el Ejemplo 64, y reemplazando 3-hidroxiopropanoato de terc-butilo con 3-hidroxiopropanamida. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,64 (1 H, s), 9,48-9,53 (2 H, m), 7,97 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,90 (1 H, s), 7,75 (2 H, d, J = 8,28 Hz), 7,62-7,68 (3 H, m), 7,54-7,58 (1 H, m), 7,22-7,28 (2 H, m), 7,17-7,22 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,51 (1 H, t, J = 7,65 Hz), 4,42 (2 H, t, J = 6,15 Hz), 3,34 (2 H, m), 2,61 (2 H, t, J = 6,15 Hz). EM (IEN) *m/z*: 638,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,59 min.

Ejemplo 80

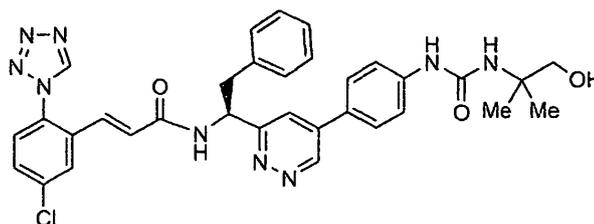
2-Amino-N-(4-(6-((S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil)ciclopropanocarboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 48C y 37D, reemplazando 48B con el Ejemplo 64 y reemplazando el Intermedio 1B con ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropanocarboxílico. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,58 (1 H, s), 9,44 (1H, s), 7,96 (1 H, s), 7,77 (5 H, m), 7,63 (1 H, d), 7,52-7,60 (1 H, m), 7,15-7,27 (5 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,50 (1 H, m), 3,34 (2 H, m), 1,78 (2 H, m), 1,48 (2 H, m). EM (IEN) *m/z*: 606,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,62 min.

10 Ejemplo 81

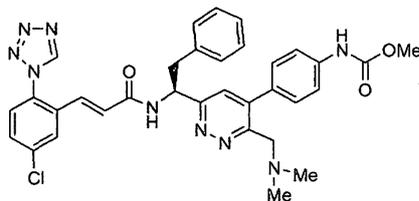
(S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(5-(4-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)ureido)fenil)piridazin-3-il)-2-feniletil)acrilamida



- 15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 50D, reemplazando 50C con el Ejemplo 64, y reemplazando 3-hidroxiopropanoato de terc-butilo con 2-amino-2-metilpropan-1-ol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,84 (1 H, s), 9,50 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,94 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 8,83 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,74 (4 H, ddd, J = 15,62, 13,36, 8,66 Hz), 7,53 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,23 (4 H, dc, J = 7,03, 6,78 Hz), 7,15-7,20 (1 H, m), 6,79-6,88 (2 H, m), 6,03 (1 H, s), 5,39-5,48 (1 H, m), 3,38 (2 H, s), 3,16-3,26 (2 H, m), 1,23 (6 H, s). EM (IEN) *m/z*: 638,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,09 min.

20 Ejemplo 82

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-((dimetilamino)metil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



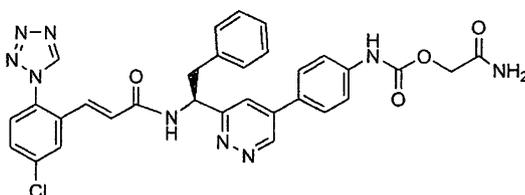
- 25 82A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-clorometil-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C), transparente e incolora de 73A (154 mg, 0,322 mmol) en CHCl₃ anhidro (2 ml) se le añadió dicloruro sulfuroso (0,031 ml, 0,419 mmol). Después de 1 min, el baño de refrigeración se retiró, y la solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 70 min. La mezcla se concentró para retirar el disolvente. El residuo se repartió entre EtOAc/NaHCO₃ ac., y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se lavó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando 82A (rendimiento del 98%) en forma de un sólido.
- 30 EM (IEN) *m/z*: 497,0 (M+H)⁺.

82B. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3-dimetilaminometil-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una mezcla de 82A (28 mg, 0,056 mmol) e hidróxido potásico (31,6 mg, 0,563 mmol) en dioxano (1 ml) se le añadió dimetilamina (0,141 ml, 0,282 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta en una atmósfera de argón durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 82B (13,4 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 47,0%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 506,1 (M+H)+.

82C. El Ejemplo 82 se preparó usando los procedimientos descritos en 37D y 48C, reemplazando 37C con 82B. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 7,61-7,68 (3 H, m), 7,53-7,59 (1 H, m), 7,46 (1 H, s), 7,23-7,31 (4 H, m), 7,17-7,21 (3 H, m), 7,05 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,75 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,48-5,57 (1 H, m), 4,75 (2 H, d, $J = 2,26$ Hz), 3,76 (3 H, s), 3,34 (2 H, m), 2,95 (6 H, s). EM (IEN) m/z : 638,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,07 min.

Ejemplo 83

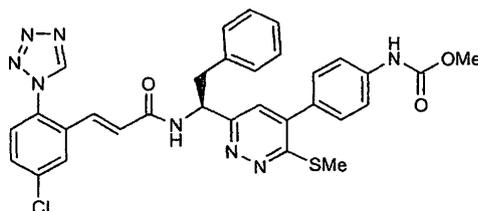
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 50D, reemplazando 50C con el Ejemplo 64 y reemplazando 3-hidroxipropanoato de terc-butilo con 2-hidroxiacetamida (Glycolamida). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ ppm 10,11 (1 H, s), 9,83 (1 H, s), 9,52 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 8,95 (1 H, d, $J = 8,53$ Hz), 7,96 (1 H, d, $J = 2,01$ Hz), 7,89 (1 H, d, $J = 2,01$ Hz), 7,86 (2 H, d, $J = 8,78$ Hz), 7,64-7,75 (4 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,15-7,27 (6 H, m), 6,79-6,89 (2 H, m), 5,41-5,50 (1 H, m), 4,49 (2 H, s), 3,21 (2 H, ddd, $J = 19,64, 13,87, 5,65$ Hz). EM (IEN) m/z : 624,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,65 min.

Ejemplo 84

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metiltio)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

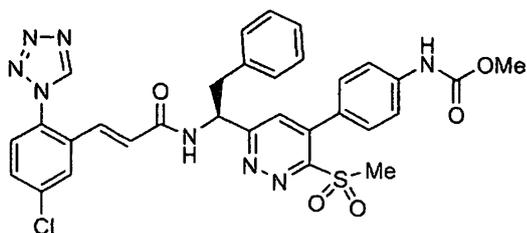


25 84A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-(metiltio)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A una mezcla de 38A en THF (1 ml) se le añadió metanotiolato sódico (10,22 mg, 0,139 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 120 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa, dando 84A (25 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 60,3%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 395,5 (M+H)+.

30 84B. El Ejemplo 84 se preparó usando el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 84A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,52-7,58 (3 H, m), 7,32-7,37 (2 H, m), 7,24-7,29 (2 H, m), 7,16-7,22 (3 H, m), 7,13 (1 H, s), 7,07 (1 H, d, $J = 15,81$ Hz), 6,74 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,42 (1 H, t, $J = 7,78$ Hz), 3,75 (3 H, s), 3,18-3,25 (1 H, m), 3,11-3,15 (1 H, m), 2,62 (3 H, s). EM (IEN) m/z : 627,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,85 min.

Ejemplo 85

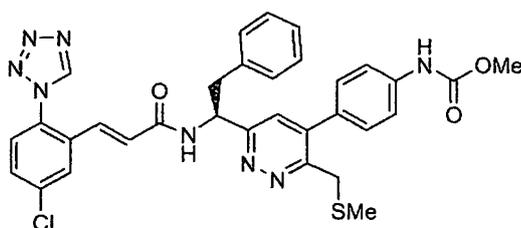
35 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilsulfonyl)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 58, reemplazando 56B con 84B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-THF-D₈) δ ppm 9,47 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,62-7,67 (1 H, m), 7,51-7,59 (4 H, m), 7,44 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,23-7,29 (2 H, m), 7,17-7,22 (3 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,53-5,61 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,43 (3 H, s), 3,32-3,36 (2 H, m). EM (IEN) m/z: 659,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,37 min.

Ejemplo 86

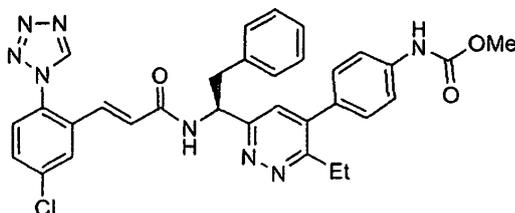
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metiltiometil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 84A, 37D y 48C, reemplazando 38A con 82A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,91 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 8,93 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,69-7,76 (2 H, m), 7,60 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,39-7,47 (3 H, m), 7,17-7,28 (5 H, m), 6,82 (2 H, s), 5,39-5,47 (1 H, m), 3,97 (2 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,15-3,25 (2 H, m), 1,98 (3 H, s). EM (IEN) m/z: 641,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,41 min.

Ejemplo 87

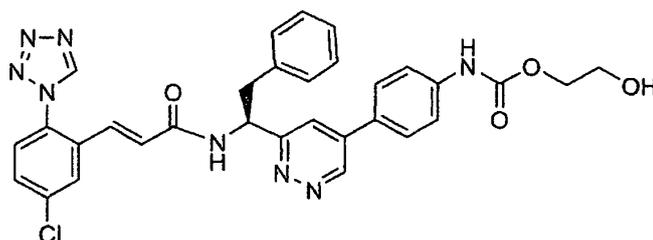
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-etilpiridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



20 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 37B y 37D-E, reemplazando 37A con 75A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,59-7,68 (m, 4 H) 7,55 (d, 1 H) 7,16-7,34 (m, 7 H) 7,06 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,48 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,08-3,32 (m, 2 H) 3,09 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,21 (t, J = 7,53 Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 609,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,628 min.

Ejemplo 88

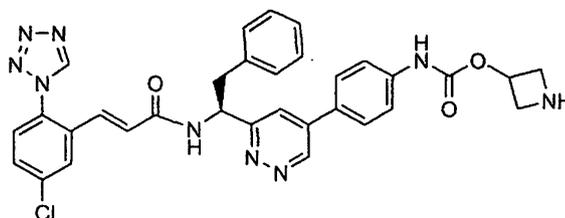
25 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenil-carbamato de 2-hidroxietilo



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 50D, reemplazando 50C con el Ejemplo 64 y reemplazando 3-hidroxiopropanoato de terc-butilo con etano-1,2-diol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,03 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 9,52 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 8,96 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,97 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,82-7,89 (3 H, m), 7,65-7,76 (4 H, m), 7,16-7,27 (5 H, m), 6,79-6,89 (2 H, m), 5,41-5,48 (1 H, m), 4,10-4,17 (2 H, m), 3,60-3,68 (2 H, m), 3,22 (2 H, ddd, J = 19,70, 13,93, 5,52 Hz). EM (IEN) *m/z*: 611,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,93 min.

Ejemplo 89

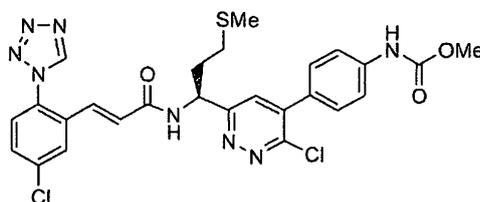
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de azetidín-3-ilo



10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 50D y 37D, reemplazando 50C con Ejemplo 64 y reemplazando 3-hidroxiopropanoato de terc-butilo con 3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,44 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,73-7,80 (2 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,61-7,67 (3 H, m), 7,53-7,57 (1 H, m), 7,16-7,27 (5 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,50 (1 H, t, J = 7,78 Hz), 5,31-5,40 (1 H, m), 4,46 (2 H, dd, J = 12,80, 7,03 Hz), 4,21 (2 H, dd, J = 12,67, 5,14 Hz), 3,30-3,43 (2 H, m). EM (IEN) *m/z*: 622,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,55 min.

Ejemplo 90

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metiltio)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 90A. (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoato de metilo: A una solución incolora de (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico (0,997 g, 4,0 mmol) en tolueno (5 ml)/metanol (2,0 ml, 49,4 mmol) se le añadió gota a gota (diazometil)trimetilsilano (2 M/éter) (3,40 ml, 6,80 mmol). Se observó desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 40 min. El disolvente se retiró a presión reducida, dando 90A (1,053 g, 4,00 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z* 164,1 (M+H-Boc)⁺.

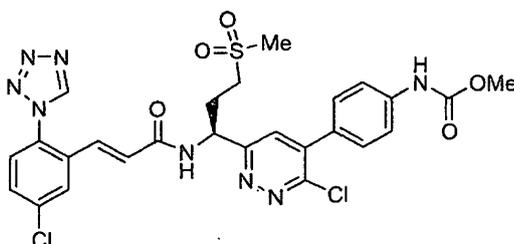
90B. (S)-1-(dimetoxifosforil)-5-(metiltio)-2-oxopentan-3-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 3A con 90A y reemplazando metilfosfonato de dietilo con metilfosfonato de dimetilo. EM (IEN) *m/z*: 256,1 (M+H-Boc)⁺.

30 90C. El Ejemplo 90 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C, 38A, y 48C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 90B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1

H, s), 7,98 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,60-7,69 (4 H, m), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,12 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,39 (1 H, dd, J = 8,53, 6,02 Hz), 3,76 (3 H, s), 2,54-2,65 (2 H, m), 2,24-2,36 (2 H, m), 2,10 (3 H, s). EM (IEN) m/z : 599,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,4 min.

Ejemplo 91

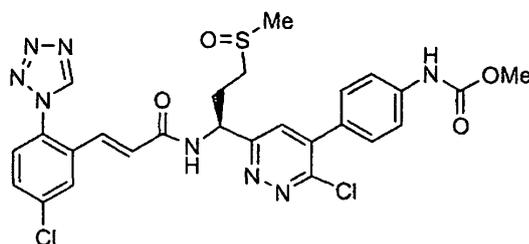
- 5 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metilsulfonyl)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 58, reemplazando 56B con el Ejemplo 90. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,60-7,67 (3 H, m), 7,55 (3 H, t, J = 8,78 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,45 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,24-3,28 (2 H, m), 3,00 (3 H, s), 2,58-2,49 (2 H, m). EM (IEN) m/z : 631,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,36 min.

Ejemplo 92

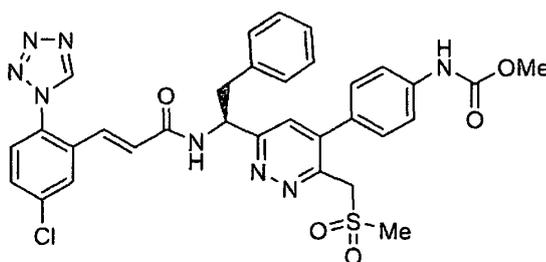
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metilsulfinil)propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 91. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1H, s), 7,99 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,59-7,67 (3 H, m), 7,56 (3 H, t, J = 8,41 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,76 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,43 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 2,86-2,96 (2 H, m), 2,66 (3 H, s), 2,51-2,44 (2 H, m). EM (IEN) m/z : 615,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,65 min.

Ejemplo 93

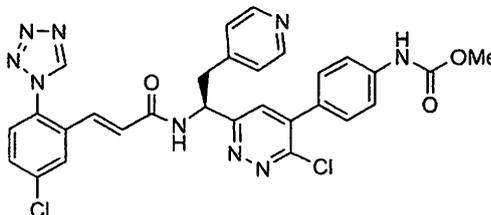
20 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-(metilsulfonylmetil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 58, reemplazando 56B con el Ejemplo 86. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,84 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,68-7,76 (2 H, m), 7,58-7,67 (3 H, m), 7,43 (2 H, d, J = 8,28 Hz), 7,23 (5 H, dd, J = 15,43, 6,40 Hz), 6,82 (2 H, s), 5,47 (1 H, m), 4,81 (2 H, s), 3,70 (3 H, s), 3,22-3,32 (2 H, m), 3,14 (3 H, s). EM (IEN) m/z : 673,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,99 min.

Ejemplo 94

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piridin-4-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



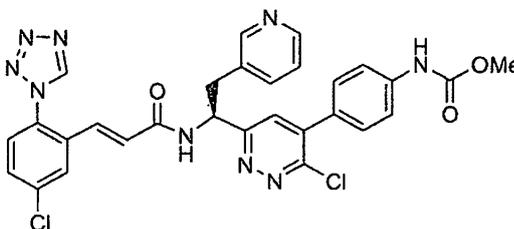
- 5 94A. (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-(piridin-4-il)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 90A-B, reemplazando ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico con (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(piridin-4-il)propanoico. EM (IEN) m/z : 373,0 (M+H)+.

94B. El Ejemplo 94 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C, 38A y 48C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 94A. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 9,99 (1 H, s), 9,84 (1 H, s), 9,08 (1 H, d, $J = 8,53$ Hz), 8,72 (2 H, d, $J = 5,77$ Hz), 7,96 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz), 7,88 (1 H, s), 7,70-7,79 (4 H, m), 7,62-7,68 (2 H, m), 7,56 (2 H, d, $J = 8,53$ Hz), 6,79-6,86 (1 H, d), 6,70-6,77 (1 H, d), 5,63 (1 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,50 (1 H, m), 3,37 (1 H, m). EM (IEN) m/z : 616,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 5,6 min.

10

Ejemplo 95

15 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



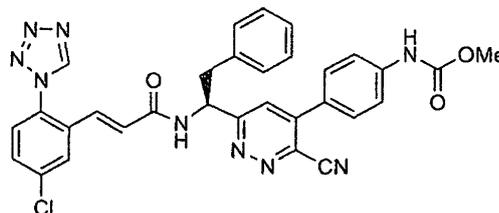
- 20 95A. (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-(piridin-3-il)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en Ejemplos 90A-B, reemplazando (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico con (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(piridin-3-il)propanoico. EM (IEN) m/z : 373,1 (M+H)+.

95B. El Ejemplo 95 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C, 38A y 48C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 95A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 8,85 (1 H, s), 8,75 (1 H, d, $J = 5,27$ Hz), 8,52 (1 H, d, $J = 8,03$ Hz), 7,93-8,02 (2 H, m), 7,78 (1 H, s), 7,61-7,69 (3 H, m), 7,53-7,60 (3 H, m), 7,03 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,66 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,75 (1 H, dd, $J = 9,16, 5,65$ Hz), 3,78 (3 H, s), 3,72-3,77 (1 H, m), 3,50 (1 H, dd, $J = 14,18, 9,41$ Hz). EM (IEN) m/z : 616,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 5,72 min.

25

Ejemplo 96

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-feniletil)-3-cianopiridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo



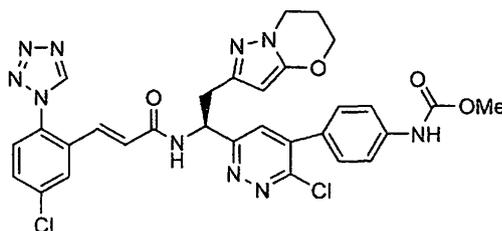
- 30 96A. (S)-4-(6-(1-amino-2-feniletil)-3-cianopiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: A una mezcla de 38A (120 mg,

0,242 mmol) y dicianocinc (48,2 mg, 0,411 mmol) en DMF (2,5 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (27,9 mg, 0,024 mmol). La mezcla se agitó a 200 °C en un microondas durante 5 min y la reacción se purificó por cromatografía de fase inversa, dando 96A (30 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 25,5%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 374,0 (M+H)⁺

- 5 96B. El Ejemplo 96 se preparó usando el procedimiento descrito en 48C, reemplazando 48B con 96A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 10,07 (1 H, s), 9,86 (1 H, s), 9,06 (1 H, d, J = 7,78 Hz), 7,98 (2 H, s), 7,68-7,76 (5 H, m), 7,56-7,61 (1 H, m), 7,18-7,30 (5 H, m), 6,81 (2 H, s), 5,5(1H, m), 3,71 (3 H, s), 3,21 (2 H, m). EM (IEN) *m/z*: 606,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,9 min.

Ejemplo 97

- 10 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

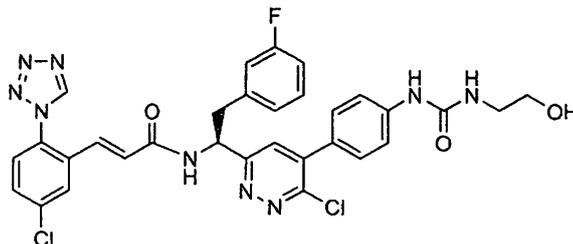


- 15 97A. (S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-carbaldehído (preparado por un procedimiento modificado descrito por Venkatesan, A.R. y col., J. Med. Chem. 2006, 49: 4623-4637), dando 97A en forma de un aceite de color castaño. CL-EM (IEN) *m/z*: 418,3(M+H)⁺.

- 20 97B. El Ejemplo 97 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 97A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,10 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,54 (t, J = 7,28 Hz, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 4,30 (t, J = 4,77 Hz, 2 H) 4,08 (td, J = 6,15, 1,25 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,20-3,29 (m, 2 H) 2,15-2,30 (m, 2 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 661,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,96 min.

Ejemplo 98

- 25 (S,E)-3-(5-Cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N-(1-(6-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)piridazin-3-il)-2-(3-fluorofenil)etil)acrilamida

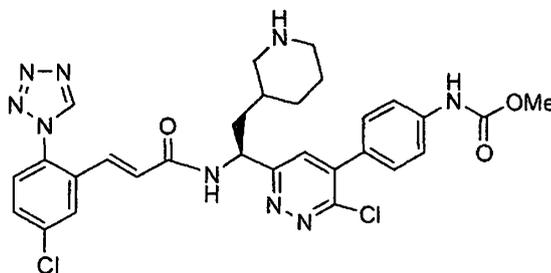


- 30 98A. (S)-1-(6-cloro-5-(4-(3-(2-hidroxietil)ureido)fenil)piridazin-3-il)-2-(3-fluorofenil)etil-carbamato de terc-butilo: A una solución de éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(3-fluoro-fenil)-etil]-3-cloro-piridazin-4-il}-fenil)-carbámico (110 mg, 0,220 mmol) (preparado a partir del material de partida 67B siguiendo los procedimientos descritos en 38A y 55A) en DMF (1,5 ml) en un vial de microondas se le añadió 2-aminoetanol (67,1 mg, 1,098 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 35 min. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 98A (50 mg, 0,094 mmol, rendimiento del 43,0%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) *m/z*: 530,2/532,2 (M+H)⁺.

- 35 98B. El Ejemplo 98 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D-E, reemplazando 37C con 98A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,38 (s, 1 H) 7,86 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,51-7,58 (m, 1 H) 7,40-7,47 (m, 4 H) 7,32 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,18 (td, J = 7,97, 6,15 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,87-6,94 (m, 2 H) 6,84 (td, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,42 (t, J = 7,65 Hz, 1 H) 3,54 (t, J = 5,52 Hz, 2 H), 3,20-3,25 (m, 4 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -115,30 (s, 1 F). CL-EM (IEN) *m/z*: 662,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,708 min.

Ejemplo 99

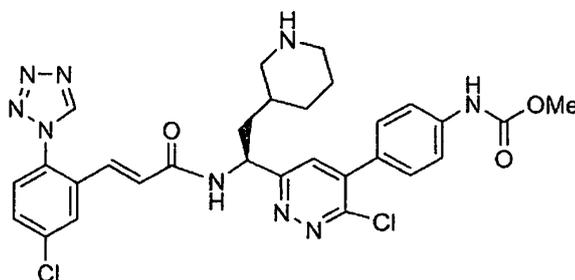
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero A)



- 5 99A. 3-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxobutil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto, en forma de una mezcla de diastereómeros, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 6 reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 3-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo y reemplazando Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato con 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo. EM (IEN) m/z : 413,5 (M+H-Boc)+.
- 10 99B. 3-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto, en forma de una mezcla de diastereómeros, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 37A reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 99A. EM (IEN) m/z : 478,4 (M+H-Boc)+.
- 15 99C. 3-((S)-2-(5-(4-aminofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto, en forma de una mezcla de diastereómeros, se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 37B y 37E, reemplazando 37A con 99B. EM (IEN) m/z : 646,4 (M+H)+.
- 20 99D. El Ejemplo 99 se preparó usando los procedimientos descritos en 37C y 38A, reemplazando 37B con 99C. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 99 en forma del diastereómero A y el Ejemplo 100 en forma del diastereómero B. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52-9,56 (1 H, m), 7,95-7,98 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 7,61-7,68 (3 H, m), 7,52-7,59 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,71 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,40-5,46 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,44 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 2,90 (1 H, m), 2,72-2,81 (1 H, m), 1,95-2,04 (3 H, m), 1,68-1,80 (2 H, m), 1,37 (2 H, dd, $J = 6,90, 3,39$ Hz). EM (IEN) m/z : 622,3 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 5,4 min.

Ejemplo 100

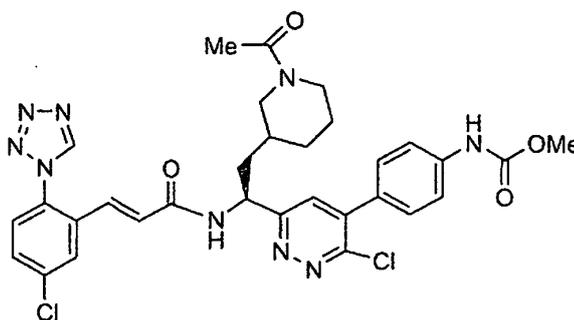
- 25 4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero B)



- 30 El compuesto del título se obtuvo a partir de 99D (diastereómero B). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52-9,56 (1 H, m), 7,95-7,98 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 7,61-7,68 (3 H, m), 7,52-7,59 (3 H, m), 7,15 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,71 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,40-5,46 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,44 (1 H, m), 3,35 (1 H, m), 2,90 (1 H, m), 2,72-2,81 (1 H, m), 1,95-2,04 (3 H, m), 1,68-1,80 (2 H, m), 1,37 (2 H, dd, $J = 6,90, 3,39$ Hz). EM (IEN) m/z : 622,3 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 5,4 min.

Ejemplo 101

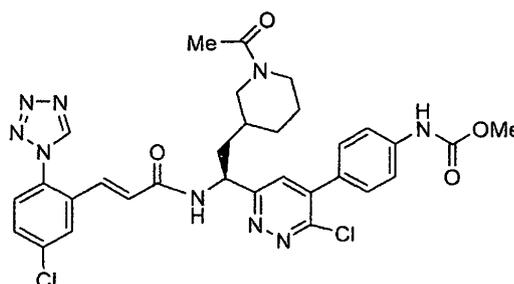
- 35 4-(6-((1S)-2-(1-acetilpiperidin-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 5 A una solución enfriada (0-5 °C) del Ejemplo 99 (diastereómero A) (25 mg, 0,034 mmol) en DCM (2 ml)/piridina (600 μ l) se le añadió cloruro de acetilo (44,82 μ l, 0,63 mmol). Después de 1 h, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa, dando el Ejemplo 101 (17 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 66,5%) en forma de un sólido mullido de color amarillo. RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 9,41 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 4,02 Hz), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,42-7,48 (3 H, m), 7,00-7,06 (1 H, m), 6,62-6,68 (1 H, m), 5,29 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,23-3,26 (1 H, m), 3,18-3,19 (1 H, m), 2,86-2,95 (1 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,90-2,00 (3 H, m), 1,78-1,90 (2 H, m), 1,70 (1 H, m). EM (IEN) *m/z*: 664,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,0 min.

Ejemplo 102

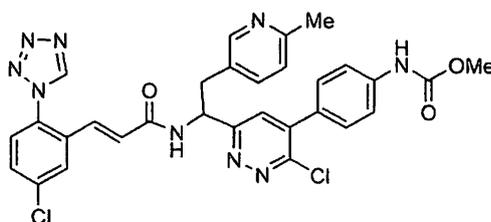
- 10 4-(6-((1S)-2-(1-acetilpiperidin-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 101, reemplazando el Ejemplo 99 con el Ejemplo 100 (diastereómero B). RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 9,41 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 7,60 (1 H, d, J = 4,02 Hz), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,42-7,48 (3 H, m), 7,00-7,06 (1 H, m), 6,62-6,68 (1 H, m), 5,29 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,23-3,26 (1 H, m), 3,18-3,19 (1 H, m), 2,86-2,95 (1 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,90-2,00 (3 H, m), 1,78-1,90 (2 H, m), 1,70 (1 H, m). EM (IEN) *m/z*: 664,3 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,1 min.

Ejemplo 103

- 20 (E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



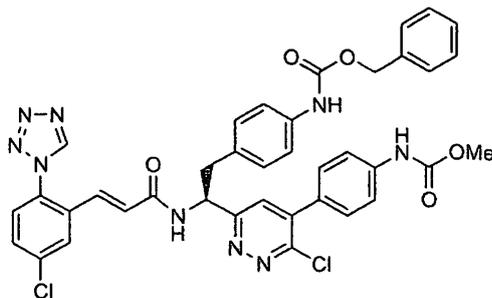
- 25 103A. 4-(dimetoxifosforil)-1-(6-metilpiridin-3-il)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 6-metilnicotinaldehído. En el procedimiento, el Intermedio 6B, (S,S)-EtDuPhosRh(I) se reemplazó con Pd al 10%/C. EM (IEN) *m/z*: 387,2 (M+H) $^+$.

103B. El Ejemplo 103 (racemato) se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38,

reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 103A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 8,70 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 8,43 (1 H, dd, J = 8,28, 2,01 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,87 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,80 (1 H, s), 7,61-7,69 (3 H, m), 7,53-7,61 (3 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,65 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,73 (1 H, dd, J = 9,54, 5,52 Hz), 3,78 (3 H, s), 3,71 (1 H, dd, J = 14,18, 5,65 Hz), 3,44 (1 H, dd, J = 14,31, 9,54 Hz), 2,80 (3 H, s). EM (IEN) *m/z*: 630,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,7 min.

Ejemplo 104

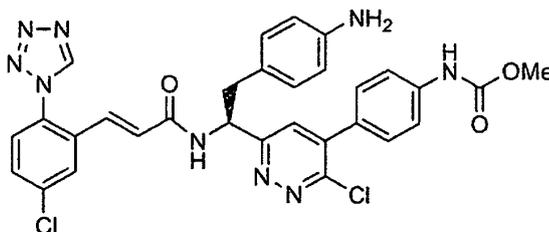
Éster metílico del ácido [4-(6-{2-(S)-(4-benciloxicarbonilamino-fenil)-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-etil}-3-cloro-piridazin-4-il)-fenil]-carbámico



10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con éster dimetílico del ácido [(S)-4-(4-benciloxicarbonilamino-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-butil]-fosfónico (que se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 3). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,43-7,50 (m, 3 H) 7,17-7,34 (m, 10 H) 6,93-7,02 (m, 3 H) 6,67 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,29-5,39 (m, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,07-3,19 (m, 2 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 764,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,159 min.

Ejemplo 105

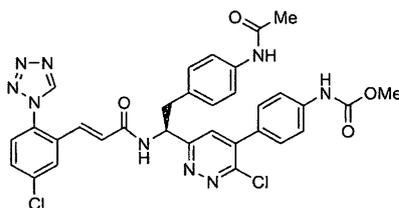
(S,E)-4-(6-(2-(4-aminofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



20 A una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 104 (98 mg, 0,128 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió gota a gota yodotrimetilsilano (0,087 ml, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 1,5 h. Se añadió agua para interrumpir la reacción. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (77 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 73,9%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,40 (s, 1 H) 7,84 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,49-7,54 (m, 3 H) 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 6,93 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,39-5,51 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,30-3,38 (m, 1 H) 3,19-3,34 (m, 1 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 630,2(M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,363 min.

Ejemplo 106

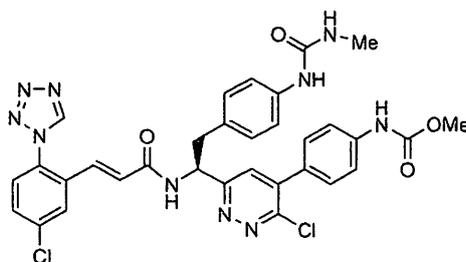
30 (S,E)-4-(6-(2-(4-acetamidofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 5 A una solución enfriada (0 °C) del Ejemplo 105 (10 mg, 0,013 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadieron TEA (0,05 ml, 0,359 mmol) y Ac₂O (0,013 ml, 0,134 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua (5 gotas). La purificación por cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (8,95 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,43-7,51 (m, 3 H) 7,35 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,02 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 6,98 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,36 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,10-3,18 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 672,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,376 min.

10 Ejemplo 107

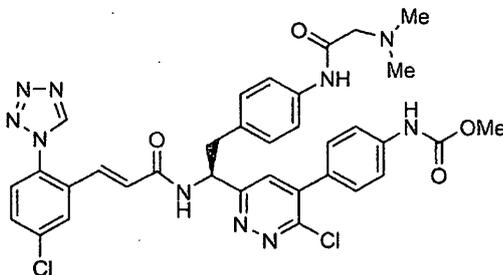
(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-(3-metileureido)fenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 106, reemplazando Ac₂O con isocianato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,53-7,60 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 15,56, 1 H) 7,05 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 6,77 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,36-5,49 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,17-3,27 (m, 2 H) 2,76 (s, 3 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 687,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,181 min.

Ejemplo 108

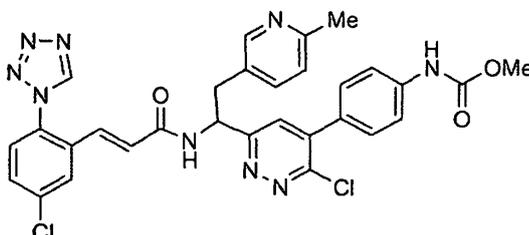
- 20 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-(2-(dimetilamino)acetamido)fenil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 78C, reemplazando 78B con el Ejemplo 105 y reemplazando ácido 3-terc-butoxi-3-oxopropanoico con ácido 2-(dimetilamino)acético. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,53-7,60 (m, 3 H) 7,51 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,16 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,05 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,42-5,53 (m, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,21-3,34 (m, 2 H) 3,01 (s, 6 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 715,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,435 min.

Ejemplo 109

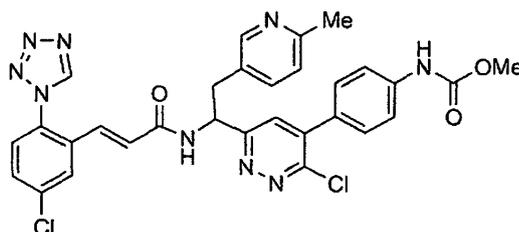
(E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetraol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 5 El compuesto del título se preparó por HPLC quiral del Ejemplo 103 [Chiral OD (21 mm x 250 mm); (1:1) EtOH al 100%/MeOH con DEA al 0,1%] dio el Ejemplo 109 en forma del enantiómero A (>99% de ee) y el Ejemplo 110 en forma del enantiómero B (>99% de ee). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,38 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,50-7,61 (5 H, m), 7,44-7,48 (1 H, m), 7,36-7,40 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,44 (1 H, dd, J = 8,78,6,53 Hz), 3,67 (3 H, s), 3,26-3,35 (1 H, m), 3,18-3,20 (1 H, m), 2,40 (3 H, s). EM (IEN) *m/z*: 630,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,0 min.

10 Ejemplo 110

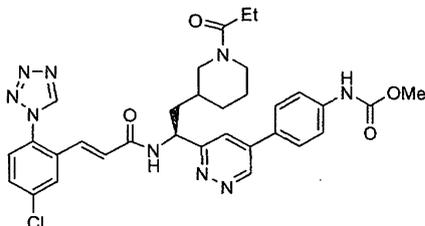
(E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-metilpiridin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó por HPLC quiral del Ejemplo 103 [Chiral OD (21 mm x 250 mm); (1:1) EtOH al 100%/MeOH con DEA al 0,1%] dio el Ejemplo 110 en forma del enantiómero B (>99% de ee). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,38 (1 H, s), 8,15 (1 H, d, J = 1,76 Hz), 7,85 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,50-7,61 (5 H, m), 7,44-7,48 (1 H, m), 7,36-7,40 (2 H, m), 7,18 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 6,61 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,44 (1 H, dd, J = 8,78, 6,53 Hz), 3,67 (3 H, s), 3,26-3,35 (1 H, m), 3,18-3,20 (1 H, m), 2,40 (3 H, s). EM (IEN) *m/z*: 630,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,0 min.

20 Ejemplo 111

4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-propionilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



- 25 111A. 3-((S)-2-(5-(4-aminofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(benciloxycarbonilamino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 99B (280 mg, 0,485 mmol) en MeOH (3 ml) y EtOAc (1,5 ml) se le añadió en porciones cloruro de amonio (259 mg, 4,85 mmol) y cinc (317 mg, 4,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se evaporó a presión reducida, dando 111A (265 mg, 0,485 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 548,5 (M+H)⁺.

111B. 3-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-2-(5-(4-(metoxycarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-

il)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 37C reemplazando 37B con 111A. EM (IEN) m/z : 606,3 (M+H)+.

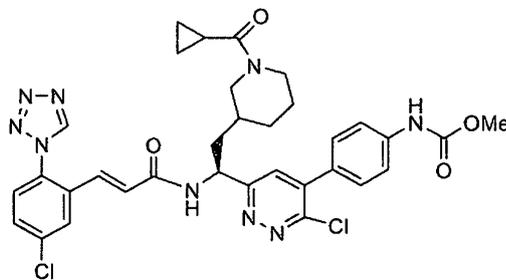
111C. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-1-benciloxycarbonilamino-2-piperidin-3-il-etil)-3-cloro-piridazin-4-il]-fenil}-carbámico: El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en 38A reemplazando 37C con 111B. EM (IEN) m/z : 524,3 (M+H)+.

111D. 4-(6-((1S)-1-amino-2-(1-propionilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 101 y 37B, reemplazando cloruro de acetilo con cloruro de propionilo y reemplazando el Ejemplo 99 con 111C. EM (IEN) m/z : 412,4 (M+H)+.

111E. El Ejemplo 111 se preparó usando el procedimiento descrito en 37E, reemplazando 37D con 111D. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,41-9,40 (2 H, d), 7,89 (1 H, d, $J = 1,76$ Hz), 7,60 (1 H, d, $J = 4,02$ Hz), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,42-7,48 (3 H, m), 7,00-7,06 (1 H, m), 6,62-6,68 (1 H, m), 5,31 (1 H, m), 3,67 (3 H, s), 3,23-3,26 (1 H, m), 3,18 - 3,19 (1 H, m), 2,86-2,95 (1 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,28 (3 H, m), 1,80-2,00 (3 H, m), 1,35-1,65 (3 H, m), 1,01 (3 H, m). EM (IEN) m/z : 644,4 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,5 min.

Ejemplo 112

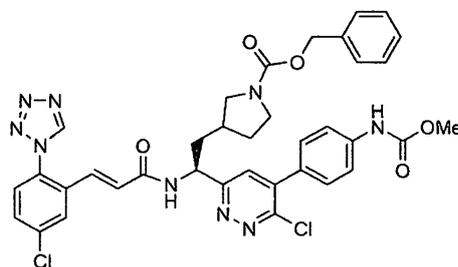
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 101, reemplazando cloruro de acetilo con cloruro de ciclopropanocarbonilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,48-9,55 (1 H, m), 7,99 (1 H, s), 7,68-7,64 (4 H, m), 7,53-7,61 (3 H, m), 7,12 (1 H, s), 6,80 (1 H, s), 5,41 (1 H, m), 4,31 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 3,5-3,3 (2 H, m), 3,03 (1 H, s), 2,79 (1 H, m), 1,99 (4 H, m), 1,71 (1 H, m), 1,44 (2 H, m), 0,75-0,87 (4 H, m). EM (IEN) m/z : 690,3 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,6 min.

Ejemplo 113

3-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (mezcla diastereomérica)



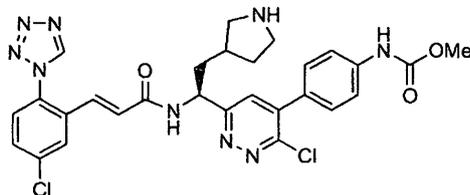
113A. 3-((S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxobutil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo: Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con (\pm)-3-formilpirrolidin-1-carboxilato de bencilo. CL-EM (IEN) m/z : 499,2 (M+H)+.

113B. El Ejemplo 113 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 113A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,45-9,53 (m, 1 H) 7,92-8,00 (m, 1 H) 7,68-7,73 (m, 1 H) 7,48-7,68 (m, 6 H) 7,25-7,36 (m, 5 H) 7,13 (d, $J = 15,56$ Hz, 1 H) 6,69-6,79 (m, 1 H) 5,22-5,39 (m, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,47-3,69 (m, 2 H) 3,23-3,29 (m, 1 H) 2,96-3,10 (m, 1 H) 2,19-2,41 (m, 1 H) 2,02-2,19 (m, 3 H) 1,56-1,79 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z : 742,2(M+H)+.

HPLC analítica: TR = 8,609 min.

Ejemplo 114

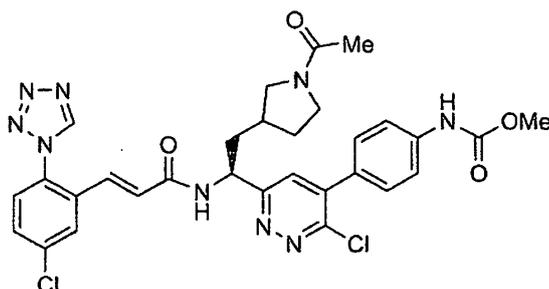
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(pirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (mezcla diastereomérica)



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 105, reemplazando el Ejemplo 104 con 113B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 8,95 (t, J = 7,03 Hz, 1 H) 7,97 (t, J = 1,63 Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,65-7,69 (m, 1 H) 7,60-7,64 (m, 2 H) 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,51-7,56 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,74 (dd, J = 15,56, 7,53 Hz, 1 H) 5,31-5,44 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,46-3,56 (m, 1 H) 3,36-3,45 (m, 1 H) 3,18-3,27 (m, 1 H) 2,89-3,02 (m, 1 H) 2,33-2,49 (m, 1 H) 2,10-2,32 (m, 3 H) 1,68-1,83 (m, 1 H) CL-EM (IEN) m/z: 608,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,185 min.

Ejemplo 115

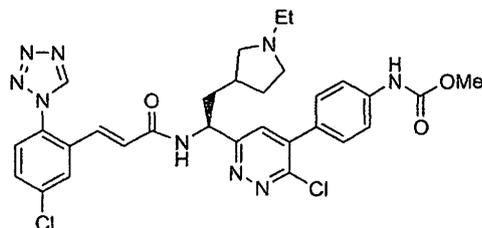
4-(6-((1S)-2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 106 reemplazando el Ejemplo 105 con el Ejemplo 114. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49-9,51 (m, 1 H) 7,94-8,01 (m, 1 H) 7,69-7,74 (m, 1 H) 7,59-7,67 (m, 3 H) 7,51-7,58 (m, 3 H) 7,09-7,18 (m, 1 H) 6,68-6,80 (m, 1 H) 5,20-5,43 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,72 (dd, J = 11,04, 7,53 Hz, 1 H) 3,55-3,67 (m, 1 H) 3,36-3,53 (m, 1 H) 3,16-3,27 (m, 1 H) 2,91-3,15 (m, 1 H) 2,07-2,24 (m, 3 H) 2,00-2,07 (m, 3 H) 1,60-1,81 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 650,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,738 min.

Ejemplo 116

4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-etilpirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (mezcla diastereomérica)



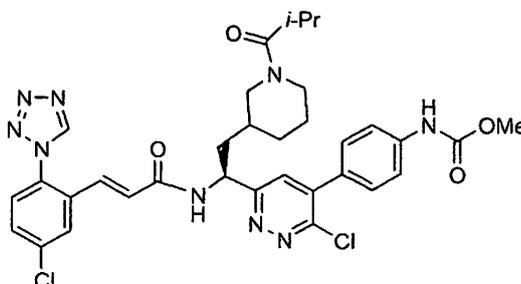
- 25 A una solución del Ejemplo 114 (20 mg, 0,028 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadieron acetaldehído (12,19 mg, 0,277 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (20 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. Se añadió HCl (1,0 N, 1,0 ml) para interrumpir la reacción. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el compuesto del título (17,23 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 81%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (d, 1 H) 7,90-8,01 (m, 1 H) 7,69-7,75 (m, 1 H) 7,64-7,68 (m, 1 H) 7,60-7,64 (m, 2 H) 7,56-7,60 (m, 1 H) 7,51-7,56 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,68-6,78 (m, 1 H) 5,30-5,42 (m, 1 H) 3,55-3,91 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,34-3,49 (m, 1 H) 3,00-3,28 (m, 3 H) 2,08-2,67 (m, 4 H) 1,65-2,00 (m, 1 H)

30

1,33 (t, J = 7,15 Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 636,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,333 min.

Ejemplo 117

4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



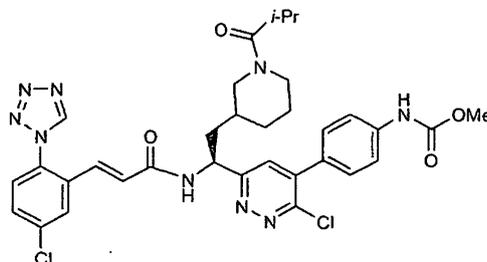
5

A una suspensión enfriada (0 °C) del Ejemplo 99 (diastereómero A) (15 mg, 0,024 mmol) en acetonitrilo (1,7 ml) se le añadieron TEA (0,024 ml, 0,169 mmol) y anhídrido isobutírico (0,016 ml, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 20 min. Se añadió agua (3 gotas). La mezcla se calentó a ta y se purificó por cromatografía de fase inversa, dando el Ejemplo 117 en forma del diastereómero A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (1 H, s), 7,96-8,00 (1 H, m), 7,68-7,73 (1 H, m), 7,60-7,66 (3 H, m), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,09-7,16 (1 H, m), 6,71-6,79 (1 H, m), 5,34-5,43 (1 H, m), 4,32 (1 H, dd, J = 12,30 Hz), 3,85-4,02 (1 H, dd, J = 12,30 Hz), 3,78 (3 H, s), 3,12-3,22 (1 H, m), 2,86-2,98 (2 H, m), 2,60-2,70 (1 H, m), 1,92-2,01 (2 H, m), 1,81 (1 H, m), 1,61 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 1,46 (1 H, m), 1,33 (1 H, t, J = 7,28 Hz), 1,01-1,10 (6 H, m). EM (IEN) m/z : 692,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,84 min.

10

Ejemplo 118

4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



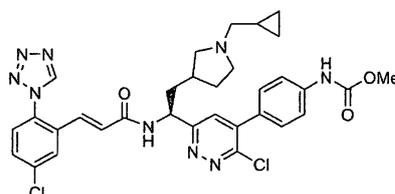
20

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, reemplazando el Ejemplo 99 (diastereómero A) con el Ejemplo 100 (diastereómero B). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,48 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,68-7,73 (1 H, m), 7,59-7,67 (3 H, m), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,14 (1 H, dd, J = 18,07,15,81 Hz), 6,75 (1 H, dd, J = 15,56, 5,02 Hz), 5,34-5,53 (1 H, m), 4,32 (1 H, dd, J = 12,30 Hz), 3,85-4,02 (1 H, dd, J = 12,30 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,12-3,22 (1 H, m), 2,85-2,96 (2 H, m), 1,96 (2 H, m), 1,86 (1 H, m), 1,74 (1 H, m), 1,64 (1 H, m), 1,46 (1 H, m), 1,30-1,42 (1 H, m), 0,94-1,10 (6 H, m). EM (IEN) m/z : 692,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,88 min.

25

Ejemplo 119

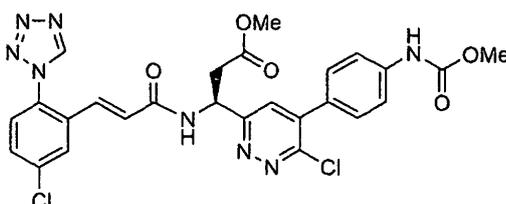
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropilmetil)pirrolidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 116 reemplazando acetaldehído con ciclopropanocarbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 9,53 (s, 1 H) 7,97 (t, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,71-7,75 (m, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,25, 2,20 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,56-7,60 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,15 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 6,69-6,79 (m, 1 H) 5,29-5,43 (m, 1 H) 3,78-3,91 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,62-3,74 (m, 1 H) 3,37-3,49 (m, 1 H) 3,32-3,37 (m, 1 H) 3,21-3,28 (m, 1 H) 3,05-3,14 (m, 2 H) 2,10-2,47 (m, 3 H) 1,65-2,03 (m, 1 H) 1,02-1,19 (m, 1 H) 0,68-0,78 (m, 2 H) 0,36-0,49 (m, 2 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 662,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,583 min.

Ejemplo 120

(S,E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)propanoato de metilo



120A. (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoato de terc-butilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 37A reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(dimetoxi-fosforil)-4-oxopentanoato de terc-butilo, que se preparó de acuerdo con una modificación del procedimiento descrito en el Intermedio 3. CL-EM (IEN) *m/z*: 461,1(M+H)⁺.

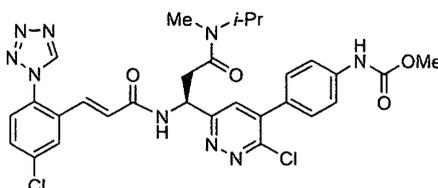
120B. (S)-Ácido 3-amino-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoico, sal TFA: El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 111A, 37C y 37D, reemplazando 99B con 120A. En el procedimiento 37C, se usó piridina en lugar de TEA. CL-EM (IEN) *m/z*: 333,1(M+H)⁺.

120C. (S)-3-amino-3-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)propanoato de metilo: El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 55A, 90A y 38A, reemplazando 38A con 120B. CL-EM (IEN) *m/z*: 365, 1 (M+H)⁺.

120D. El Ejemplo 120 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 37E, reemplazando 37D con 120C. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 9,51 (s, 1H) 7,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H) 7,62-7,67 (m, 2 H) 7,61 (s, 1H) 7,55-7,58 (m, 1H) 7,53-7,55 (m, 1H) 7,50-7,53 (m, 1H) 7,14 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 6,72 (d, J = 15,39 Hz, 1H) 5,66 (t, J = 6,87 Hz, 1H) 3,76 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,25 (dd, J = 16,49, 7,15 Hz, 1H) 3,12 (dd, J = 16,49, 7,15 Hz, 1H). CL-EM (IEN) *m/z*: 597,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,635 min.

Ejemplo 121

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(isopropil(metil)amino)-3-oxo-propil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



121A. (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)propanoato de metilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 55A, reemplazando 38A con 120C. CL-EM (IEN) *m/z*: 465,1(M+H)⁺.

121B. (S)-Ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(6-cloro-5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)piridazin-3-il)propanoico: A una solución de 121A (91 mg, 0,196 mmol) en MeOH (1 ml), THF (1,000 ml) y agua (1,000 ml) se le añadió LiOH (23,44 mg, 0,979 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. Se añadió HCl (1,0 N) para neutralizar la mezcla de reacción. El disolvente se retiró, dando 121B en forma de un producto en bruto, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (IEN) *m/z*: 451,1(M+H)⁺.

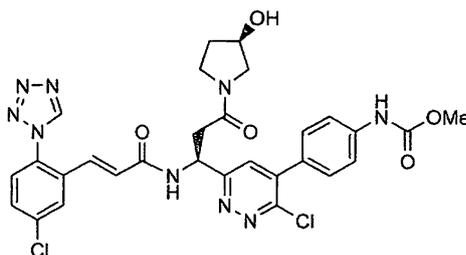
121C. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(isopropil-metilcarbamoil)-etil]-3-cloro-piridazin-

4-*il*-fenil)-carbámico: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para la formación de amida descrito en el Ejemplo 22, reemplazando la sal HCl de dimetilamina con N-metilpropan-2-amina. CL-EM (IEN) m/z: 506,1 (M+H)+.

121D. El Ejemplo 121 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D-E reemplazando 37C con 121C. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 9,50 (s, 1H) 7,97 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 7,73 (s, 1 H) 7,62-7,67 (m, 2 H) 7,61 (s, 1H) 7,52-7,57 (m, 3 H) 7,13 (d, J = 15,94 Hz, 1H) 6,74 (dd, J = 15,39, 1,10 Hz, 1 H) 5,67 (ddd, J = 7,56, 5,63, 2,20 Hz, 1H) 3,76 (s, 3 H) 3,38-3,46 (m, 1 H) 3,18 (dd, J = 16,49, 6,05 Hz, 1 H) 2,92, 2,71 (dos singletes, 3 H) 1,22 (t, J = 6,87 Hz, 3 H) 1,06 (dd, J = 12,92, 6,87 Hz, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 638,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 8,049 min.

Ejemplo 122

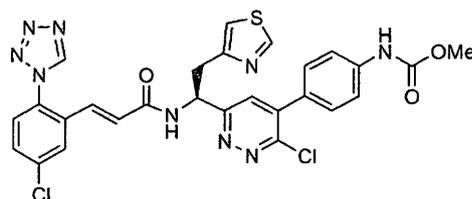
10 4-(3-cloro-6-((S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-*il*))fenil)acrilamido)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-*il*)-3-oxopropil)piridazin-4-*il*)fenilcarbamato de metilo



15 El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 121C-D, reemplazando N-metilpropan-2-amina con (R)-pirrolidin-3-ol. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 7,62-7,66 (m, 1 H) 7,58-7,62 (m, 2 H) 7,49-7,58 (m, 3 H) 7,13 (d, J = 15,66 Hz, 1 H) 6,73 (dd, J = 15,66, 3,79 Hz, 1 H) 5,61-5,76 (m, 1 H) 4,31-4,52 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,60-3,73 (m, 2 H) 3,45-3,51 (m, 1 H) 3,37-3,41 (m, 1 H) 3,21-3,28 (m, 1 H) 3,10-3,21 (m, 1 H) 1,85-2,02 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z 652,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,231 min.

Ejemplo 123

20 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-*il*))fenil)acrilamido)-2-(tiazol-4-*il*)etil)piridazin-4-*il*)fenilcarbamato de metilo

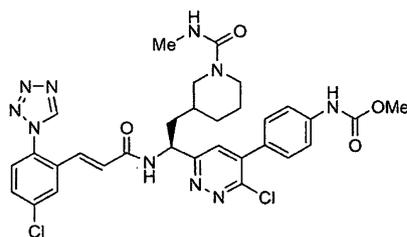


123A. (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-(tiazol-4-*il*)butan-2-*il*carbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó usando los procedimientos descritos en 90A-B, reemplazando (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico con (S)-ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiazol-4-*il*)propanoico. EM (IEN) m/z: 278,8 (M+H-Boc)+.

25 123B. El Ejemplo 123 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-*il*carbamato de terc-butilo con 123A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,49 (1 H, s), 9,00 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,54-7,66 (5 H, m), 7,45-7,50 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,07 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,69 (1 H, dd, J = 7,91, 6,65 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,55 (2 H, dd, J = 9,91, 7,40 Hz). MS (IEN m/z: 622,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,26 min.

Ejemplo 124

30 4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-*il*))fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbanoil)piperidin-3-*il*)etil)piridazin-4-*il*)fenilcarbamato de metilo

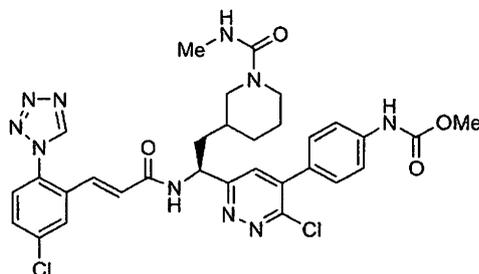


124A. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-benciloxycarbonilamino-2-(1-metilcarbamoil-piperidin-3-il)-etil]-3-cloropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: El compuesto se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 107, reemplazando el Ejemplo 106 con 111C. EM (IEN) m/z : 581,2 (M+H)+.

- 5 124B. 4-(6-((1S)-1-amino-2-(1-(metilcarbamoil)piperidin-3-il)etil)-3-cloropiridazin-4-il)fenil-carbamato de metilo: Una solución de 124A (85 mg, 0,146 mmol) en TFA (2 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa, dando 124B en forma del diastereómero A (25 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 30,5%) [EM (IEN) m/z : 447,1 (M+H)+] y 124C en forma del diastereómero B (12 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 14,62%) [EM (IEN) m/z : 447,2 (M+H)+]
- 10 124D. El Ejemplo 124 (diastereómero A) se preparó usando el procedimiento descrito en 37E reemplazando 37D con 124B (diastereómero A). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, $J = 2,01$ Hz), 7,69-7,73 (1 H, m), 7,59-7,67 (3 H, m), 7,52-7,58 (3 H, m), 7,14 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 6,75-6,82 (1 H, m), 5,46 (1 H, dd, $J = 9,79, 5,52$ Hz), 3,94 (1 H, d, $J = 2,51$ Hz), 3,85 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 2,78-2,87 (1 H, m), 2,73 (1 H, dd, $J = 13,30, 10,04$ Hz), 2,64 (3 H, s), 1,83-1,94 (3 H, m), 1,61-1,70 (1 H, m), 1,55 (1 H, s), 1,44 (1 H, s), 1,28-1,39 (1 H, m). EM (IEN) m/z : 679,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,09 min.

Ejemplo 125

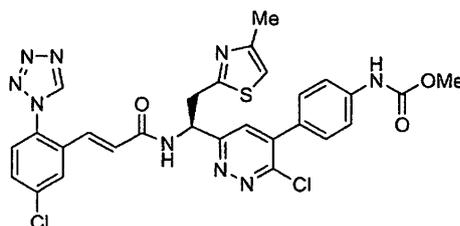
4-(3-cloro-6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbamoil)piperidin-3-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamatato de metilo



- 20 El compuesto del título (diastereómero B) se preparó usando el procedimiento descrito en 37E, reemplazando 37D con 124C (diastereómero B). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,50 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, $J = 2,26$ Hz), 7,68-7,72 (1 H, m), 7,59-7,66 (3 H, m), 7,51-7,58 (3 H, m), 7,11 (1 H, d, $J = 15,81$ Hz), 6,76 (1 H, d, $J = 15,56$ Hz), 5,36 (1 H, dd, $J = 9,54, 6,02$ Hz), 3,95 (1 H, dd, $J = 13,05, 3,76$ Hz), 3,79 (1 H, s), 3,76 (3 H, s), 2,80-2,90 (1 H, m), 2,70 (3 H, s), 2,61-2,67 (1 H, m), 1,85-1,97 (3 H, m), 1,63-1,71 (1 H, m), 1,53 (1 H, d, $J = 6,02$ Hz), 1,35-1,46 (1 H, m), 1,21-1,32 (1 H, m). EM (IEN) m/z : 679,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,88 min.

Ejemplo 126

(S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamatato de metilo

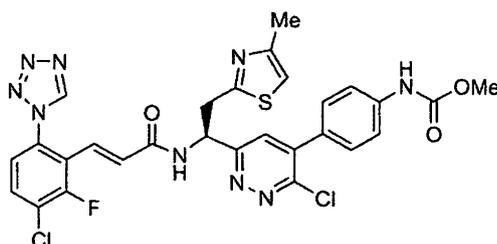


126A. (S)-4-(dimetoxifosforil)-1-(4-metiltiazol-2-il)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 6 reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 4-metiltiazol-2-carbaldehído. EM (IEN) m/z : 393,1 (M+H)+.

- 5 126B. El Ejemplo 126 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C y el Ejemplo 38, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 126A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,48 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, $J = 2,27$ Hz), 7,59-7,68 (4 H, m), 7,54-7,58 (1 H, m), 7,47-7,52 (2 H, m), 7,08-7,15 (2 H, m), 6,72 (1 H, d, $J = 15,66$ Hz), 5,73 (1 H, dd, $J = 7,96, 6,19$ Hz), 3,80-3,89 (1 H, m), 3,76-3,79 (3 H, s), 3,71-3,76 (1 H, m), 2,39 (3 H, d, $J = 1,01$ Hz). EM (IEN) m/z : 636,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,3 min.

Ejemplo 127

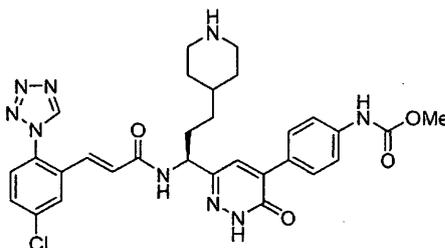
- 10 (S,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



- 15 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-C, el Ejemplo 38A y 48C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 126A. Además, en el procedimiento 48C, el Intermedio 1B se reemplazó con el Intermedio 7. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,73-7,80 (1 H, m), 7,67 (1 H, s), 7,62 (2 H, d, $J = 8,78$ Hz), 7,49-7,53 (2 H, m), 7,45 (1 H, dd, $J = 8,53, 1,51$ Hz), 7,14 (1 H, d, $J = 1,00$ Hz), 7,00 (1 H, d, $J = 16,06$ Hz), 6,71 (1 H, d, $J = 16,56$ Hz), 5,72 (1 H, dd, $J = 8,16, 6,15$ Hz), 3,81-3,87 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,69-3,75 (1 H, m), 2,40 (3 H, s). EM (IEN) m/z : 654,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,47 min.

20 Ejemplo 128

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(piperidin-4-il)propil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



- 25 128A. (S)-4-(3-(benciloxicarbonilamino)-5-(dimetoxifosforil)-4-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Intermedio 6, reemplazando 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído y reemplazando 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo con Boc-metil-2-(dimetilfosfono)glicinato. EM (IEN) m/z : 527,4 (M+H)+.

- 30 128B. (S)-4-(3-(benciloxicarbonilamino)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A 128A (0,7 g, 1,329 mmol) y 2-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-2-oxoacetato de etilo (0,334 g, 1,329 mmol) en EtOH (25 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió K_2CO_3 (0,551 g, 3,99 mmol). Después de 4 h, a la mezcla de reacción fría se le añadió gota a gota hidrazina hidrato (0,083 ml, 2,66 mmol). Después de 0,5 h, se añadieron 0,3 ml más de hidrazina hidrato y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se concentró parcialmente y se añadió HCl diluido. Un sólido de color amarillo se retiró por filtración. El filtrado se extrajo (3 x 25 ml) EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml) y se secó (MgSO_4). El sólido y el extracto se purificaron por HPLC, proporcionando dos fracciones de 0,161 g y 0,114 g con la masa deseada. EM (IEN) m/z : 620,5 (M+H)+.

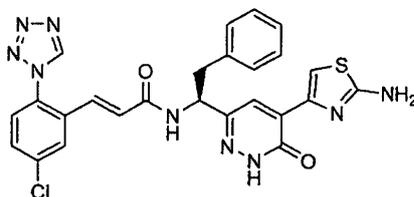
128C. (S)-4-(3-amino-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propil)piperidin-1-carboxilato

de terc-butilo: Los productos de 128B se hidrogenaron cada por separado a 344,74 kPa (50 psi) en presencia de Pd al 10%/C en EtOH (25 ml). Cada uno se purificó por HPLC liofilizado y proporcionó dos fracciones de sólidos de color blanco de 15 mg y 48 mg, ambos EM (IEN) m/z: 430,3 (M+H-t-butilo)+.

128D. Ejemplo 128: Al Intermedio 1 (0,036 g, 0,103 mmol) y 128C (0,05 g, 0,103 mmol) se le añadieron DMF (1 ml) y Base de Hunig (0,054 ml, 0,309 mmol). Después de agitar 18 h, la reacción se concentró y se trató con TFA al 30%/DCM durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa y la liofilización proporcionaron 1,8 mg (2,1%) de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 9,50-9,56 (1 H, m), 8,73 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 7,76-7,86 (2 H, m), 7,62-7,69 (1 H, m), 7,49-7,60 (3 H, m), 7,14 (1 H, d, J = 15,39 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 15,39 Hz), 4,95-5,04 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,33-3,40 (2 H, m), 2,88-3,06 (2 H, m), 1,83-2,06 (4 H, m), 1,57-1,69 (1 H, m), 1,26-1,47 (4 H, m) ppm. EM (IEN) m/z: 618,4 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 4,49 min. (Procedimiento B).

Ejemplo 129

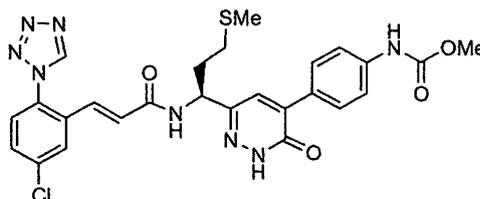
(S,E)-N-(1-(5-(2-Aminotiazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-feniletil)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamida, sal TFA



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 reemplazando 2-(4-nitrofenil)-2-oxoacetato de etilo con 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1H) 7,94 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,14 -7,29 (m, 5 H) 7,07 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 5,56 Hz, 1 H) 5,11-5,33 (m, 1 H) 3,25-3,27 (m, 1 H) 3,10-3,18 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 546,0/548,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,156 min.

Ejemplo 130

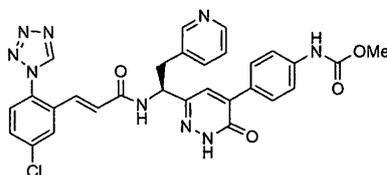
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(metiltio)propil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 90B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13,02 (1 H, s), 9,85-9,92 (2 H, m), 8,67 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,71-7,78 (2 H, m), 7,58 (1 H, s), 7,55 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 6,86-6,93 (1 H, d, J = 15,5 Hz), 6,74-6,80 (1 H, d, J = 15,5 Hz), 4,95 (1 H, m), 3,68 (3 H, s), 2,49-2,51(m,2H),1,98-2,09 (5 H, m). EM (IEN) m/z: 581,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,31 min.

Ejemplo 131

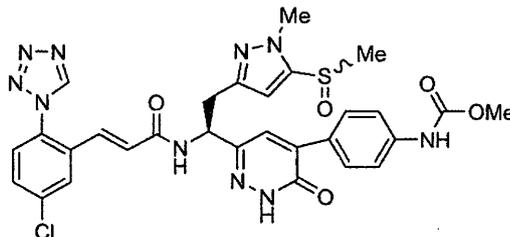
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piridin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 95A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 8,85-8,91 (2 H, m), 8,77 (1 H, d, J = 5,52 Hz), 8,58 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 8,05 (1 H, dd, J = 7,91, 5,90 Hz), 7,95 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,62-7,69 (2 H, m), 7,54-7,60 (3 H, m), 7,03 (1 H, d, J = 15,31 Hz), 6,62 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,47-5,54 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,67 (1 H, dd, J = 14,18, 5,65 Hz), 3,39 (1 H, m). EM (IEN) m/z 598,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,06 min.

Ejemplo 132

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-metil-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



10 132A. 3-(dimetoximetil)-1-metil-5-(metiltio)-1H-pirazol: A una solución de 1,1-dimetoxi-4,4-bis(metiltio)but-3-en-2-ona (2,6 g, 11,69 mmol), que se preparó de acuerdo con un procedimiento modificado en la bibliografía (Tetrahedron, 2003, 59, 2631-2639), en EtOH (25 ml) se le añadió metilhidrazina (0,616 ml, 11,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 4 h. El disolvente se retiró, dando 132A (2,36 g, rendimiento del 100%) en forma de un aceite de color rojo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (IEN) m/z: 170,9(M-MeO)⁺.

15 132B. 3-(dimetoximetil)-1-metil-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol: A una solución de 132A (2,36 g, 11,67 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió OXONE® (14,35 g, 23,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice, que se lavó con acetona, para retirar el sólido. El disolvente se retiró, dando 132B (1,89 g, rendimiento del 74%) en forma de un aceite de color castaño. El análisis por CL-EM indicó una mezcla de sulfona y sulfóxido en la que el sulfóxido era el principal. La mezcla se usó en la siguiente etapa. Sulfóxido: CL-EM (IEN) m/z: 187,2 (M-MeO)⁺. Sulfona: CL-EM (IEN) m/z: 235,2 (M+H)⁺.

20 132C. 1-metil-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-carbaldehído: Una solución de 132B (1,89 g, 8,66 mmol) en agua (20,00 ml) y ácido acético (20 ml) se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase normal dio 132C (1,18 g, 6,85 mmol, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 173,1 (M+H)⁺.

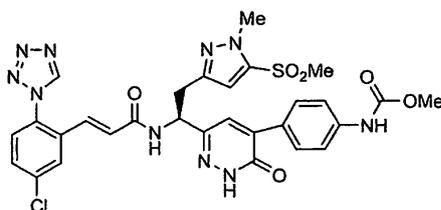
25 132D. (S)-4-(dimetoxifosforil)-1-(1-metil-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)-3-oxobutan-2-il-carbamato de terc-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 132C. CL-EM (IEN) m/z: 460,2 (M+Na)⁺.

30 132E. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-(1-metil-5-metilsulfinil-1H-pirazol-3-il)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: El compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37A-C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 132D. CL-EM (IEN) m/z: 531,1 (M+H).

35 132F. El Ejemplo 132 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D-E, reemplazando 37C con 132E. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,79 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 9,03, 1,25 Hz, 1 H) 7,48-7,59 (m, 4 H) 7,10 (dd, J = 15,56, 4,77 Hz, 1 H) 6,63-6,74 (m, 2 H) 5,36 (c, J = 7,19 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,28-3,30 (m, 1 H) 3,11-3,23 (m, 1 H) 2,99 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z 663,5 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,966 min.

Ejemplo 133

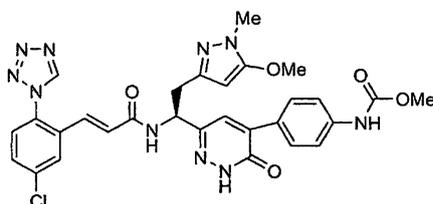
40 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-metil-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 58 y 37D-E, reemplazando 56B con 132E. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,61-7,68 (m, 1 H) 7,56 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,50-7,54 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,69 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 5,27-5,42 (m, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,11-3,23 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 679,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,813 min.

Ejemplo 134

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



134A. 5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo: A una solución enfriada (0 °C) de 5-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,60 g, 10,25 mmol) y K₂CO₃ (2,124 g, 15,37 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió gota a gota MeI (0,703 ml, 11,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 5 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O (1 x 15 ml), NaHCO₃ saturado (1 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 134A (1,20 g, 7,05 mmol, rendimiento del 68,8%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 171,2(M+H)⁺.

134B. (5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)metanol: A una solución de 134A (1,20 g, 7,05 mmol) en THF (40 ml) se le añadieron LiBH₄ 2 M en THF (5,64 ml, 11,28 mmol) y MeOH (0,456 ml, 11,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 40 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta, se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a ~1,5 y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mayor parte del THF se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 134B (0,49 g, 3,45 mmol, rendimiento del 48,9%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 143,0 (M+H)⁺.

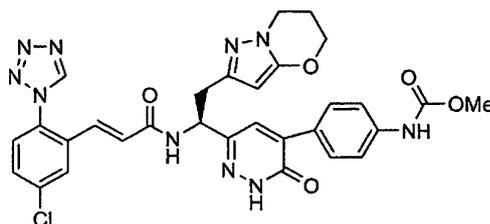
134C. 5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído: A una solución de 134B (0,49 g, 3,45 mmol) en cloroformo (30 ml) se le añadió MnO₂ (2,82 g, 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una capa de CELITE®. El filtrado se concentró, dando 134C (409 mg, 2,92 mmol, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 141,1 (M+H)⁺.

134D. (S)-4-(dimetoxifosforil)-1-(5-metoxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo: Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 134C. CL-EM (IEN) m/z: 406,1 (M+H)⁺.

134E. El Ejemplo 134 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 37 reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 134D. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 5,31 (t, J = 7,40 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 3,04-3,22 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 631,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,510 min.

Ejemplo 135

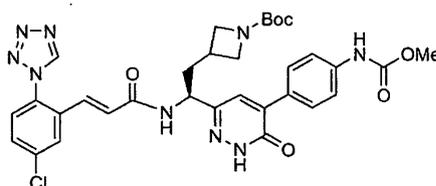
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 97A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (s, 1 H) 7,95 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,61-7,68 (m, 1 H) 7,55 (d, J = 8,5 3 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 8,5 3 Hz, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,12 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 5,30 (t, J = 7,40 Hz, 1 H) 4,22-4,39 (m, 2 H) 4,09 (t, J = 6,27 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,14-3,22 (m, 1 H) 3,05-3,14 (m, 1 H) 2,17-2,29 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 643,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,801 min.

Ejemplo 136

10 (S,E)-3-(2-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

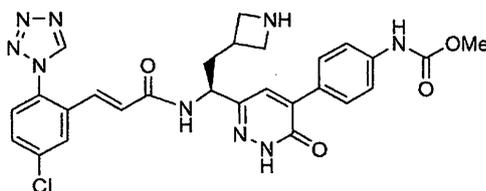


15 136A. (S)-3-(2-(benciloxycarbonilamino)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxobutil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 6 reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 3-formilazetidín-1-carboxilato de terc-butilo y reemplazando Boc-metil-2-(dimetil-fosfono) glicinato con 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo. EM (IEN) m/z 385,4 (M+H-Boc)⁺.

20 136B. El Ejemplo 136 se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 136A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,80-7,84 (2 H, m), 7,63-7,68 (1 H, m), 7,52-7,59 (4 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,00 (1 H, dd, J = 8,53, 6,02 Hz), 3,93-4,03 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,56-3,67 (2 H, m), 2,66 (1 H, d, J = 6,53 Hz), 2,20-2,29 (1 H, m), 2,09-2,18 (1 H, m), 1,41 (9 H, s). EM (IEN) m/z: 576,3 (M+H-Boc)⁺. HPLC analítica: TR = 7,4 min.

Ejemplo 137

(S,E)-4-(6-(2-(azetidín-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

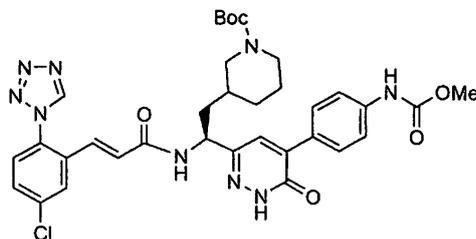


25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 37D, reemplazando 37C con 136B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,54 (1 H, s), 9,45 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,82 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,62-7,69 (1 H, m), 7,52-7,61 (4 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 4,99-5,07 (1 H, m), 4,07 (2 H, c, J = 8,87 Hz), 3,89 (2 H, dd, J = 10,54, 8,28 Hz), 3,75 (3 H, s), 2,99-3,10 (1 H, m), 2,35 (1 H, ddd, J = 113,93, 8,03, 5,90 Hz), 2,18 (1 H, ddd, J = 13,99, 8,60, 7,28 Hz). EM (IEN) m/z: 576,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,7 min.

Ejemplo 138

3-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-

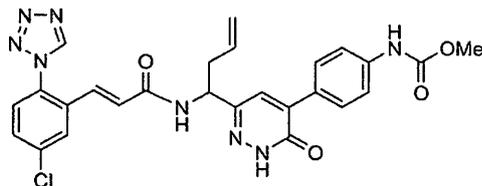
dihidropiridazin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 37C, reemplazando 37B con 99C. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1H, d, J = 2,51 Hz), 7,96 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,76-7,85 (2 H, m), 7,61-7,67 (1 H, m), 7,51-7,59 (4 H, m), 7,12-7,20 (1 H, m), 6,68-6,75 (1 H, m), 5,07-5,17 (1 H, m), 3,80-3,70(2H, m), 3,75 (3 H, s), 3,30-3,25 (2H, m), 2,79-2,90 (2 H, m), 1,90 (1 H, m), 1,79 (1 H, d, J = 7,53 Hz), 1,66 (1 H, d, J = 13,55 Hz), 1,51-1,61 (1 H, m), 1,33-1,44 (10 H, m). EM (IEN) m/z: 704,5 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,83 min.

Ejemplo 139

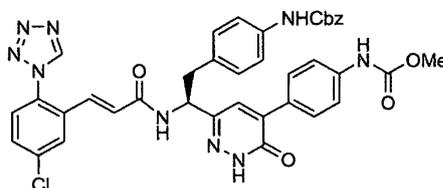
10 (±)-(E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)but-3-enil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 37 reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con (±)-1-(dimetoxifosforil)-2-oxohex-5-en-3-ilcarbamato de terc-butilo que se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Intermedio 3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 7,86 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 7,39 -7,49 (m, 4 H) 7,04 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,62-5,82 (m, 1 H) 4,92-5,08 (m, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 2,56-2,67 (m, 1 H) 2,45-2,56 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 547,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,943 min.

Ejemplo 140

20 Éster metílico del ácido [4-(6-((S)-2-(4-Benciloxicarbonilamino-fenil)-1-(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-fenil]-carbámico

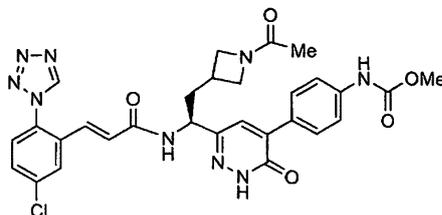


25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con éster dimetilico del ácido [(S)4-(4-benciloxicarbonilamino-fenil)-3-terc-butoxicarbonilamino-2-oxo-butil]-fosfónico que se preparó usando el procedimiento descrito en el Intermedio 3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,39 (s, 1H) 7,85 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,19-7,33 (m, 8 H) 7,03 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,09-5,15 (m, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 3,04 (d, J = 7,53 Hz, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 746,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,194 min.

Ejemplo 141

(S,E)-4-(6-(2-(1-acetilazetidín-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-

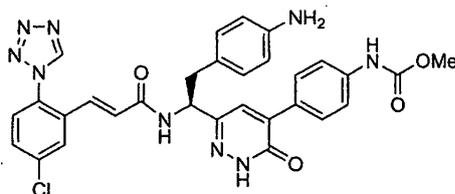
il)fenilcarbamato de metilo



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 101, reemplazando el Ejemplo 99 con el Ejemplo 137. RMN ¹H (400 MHz, THF-D₈) δ ppm 9,2 (1 H, s), 8,77 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,78 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,62-7,69 (1 H, m), 7,52-7,61 (4 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 4,99 -5,07 (1 H, m), 4,07 (2 H, c, J = 8,87 Hz), 3,89 (2 H, dd, J = 10,54,8,28 Hz), 3,75 (3 H, s), 2,99-3,10 (1 H, m), 2,35 (1 H, ddd, J = 13,93, 8,03, 5,90 Hz), 2,18 (1 H, ddd, J = 13,99, 8,60, 7,28 Hz), 2,0 (3H, s). EM (IEN) m/z: 618,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,5 min.

Ejemplo 142

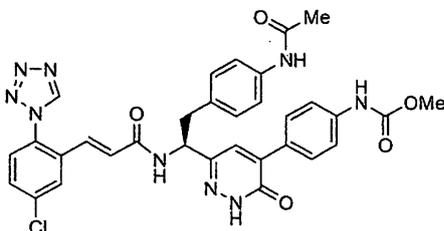
10 (S,E)-4-(6-(2-(4-aminofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA



15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105, reemplazando el Ejemplo 104 con el Ejemplo 140. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,41 (s, 1 H) 9,35 (s a, 1 H) 8,73 (d a, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,55 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,40-7,45 (m, 3 H) 7,34 (m, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,21 (m, J = 8,28 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,55 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,15-5,27 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,24-3,30 (m, 1 H) 3,09 (dd, J = 13,68, 8,66 Hz, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 612,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,633 min.

Ejemplo 143

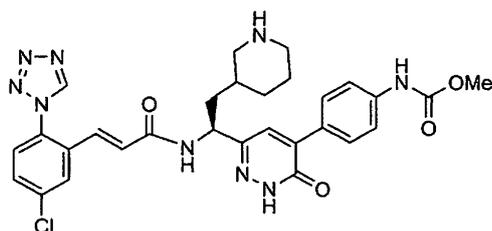
20 (S,E)-4-(6-(2-(4-acetamidofenil)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 106, reemplazando el Ejemplo 105 con el Ejemplo 142. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,63 (m, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,58 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,44 (m, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,39 (m, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,26 (s, 1 H) 7,10 (m, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 15,56 Hz, 1H) 6,63 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,16 (t, J = 7,53 Hz, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,05-3,11 (m, 2 H) 2,04 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 654,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,306 min.

Ejemplo 144

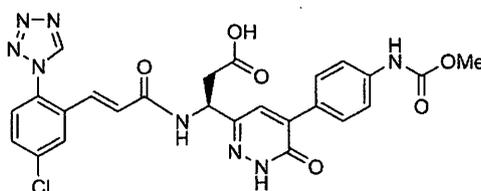
30 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título, en forma de una mezcla de diastereómeros, se preparó usando el procedimiento descrito en 37D, reemplazando 37C con el Ejemplo 138. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,55 (1 H, s), 7,96-8,00 (1 H, m), 7,84 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,66-7,71 (1 H, m), 7,58-7,61 (2 H, m), 7,56 (2 H, d, J = 8,53 Hz), 7,15-7,22 (1 H, m), 6,71 (1 H, t, J = 15,81 Hz), 5,18 (1 H, dd, J = 6,02,2,51 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,34-3,43 (2 H, m), 2,86-2,95 (1 H, m), 2,76 (1 H, t, J = 11,92 Hz), 2,06 (1 H, m), 1,90-2,00 (3 H, m), 1,78-1,90 (2 H, m), 1,70 (1 H, m). EM (IEN) m/z: 604,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,0 min.

Ejemplo 145

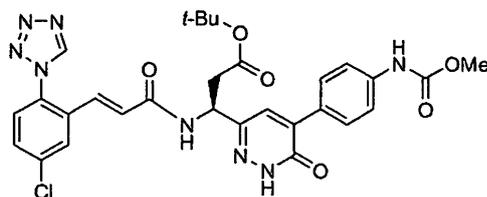
10 (S,E)-Ácido 3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoico



15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 37E, reemplazando 37D con 120B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1H) 7,96 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,5 3, 2,26 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,50-7,57 (m, 3 H) 7,16 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,69 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,36-5,49 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,07 (dd, J = 16,44, 7,40 Hz, 1 H) 2,90 (dd, J = 16,44, 6,65 Hz, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 565,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,785 min.

Ejemplo 146

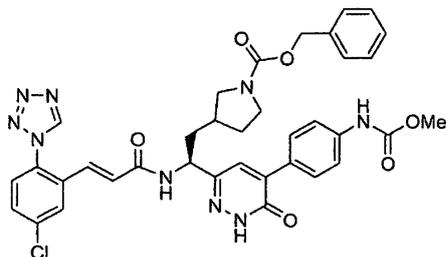
(S,E)-3-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoato de terc-butilo



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5-(dimetoxifosforil)-4-oxopentanoato de terc-butilo. El procedimiento 37D se modificó reemplazando TFA con HCl 4,0 N en dioxano para la desprotección selectiva. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,51-7,57 (m, 3 H) 7,17 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,38-5,49 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 2,98 (dd, J = 15,81, 7,28 Hz, 1 H) 2,81 (dd, J = 15,81, 7,28 Hz, 1 H) 1,40 (s, 9 H). CL-EM (IEN) m/z: 621,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,470 min.

Ejemplo 147

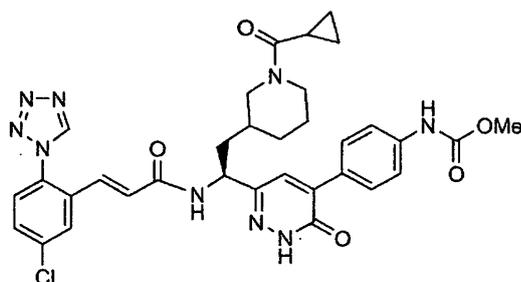
30 3-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo: (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 113A. RMN ¹H (mezcla de diastereómeros) (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,45-9,53 (m, 1 H) 8,75 (d, J = 6,78 Hz, 1 H) 7,89-8,00 (m, 1 H) 7,80 (d, J = 7,78 Hz, 2 H) 7,61-7,69 (m, 1H) 7,48-7,60 (m, 4 H) 7,22-7,39 (m, 5 H) 7,15 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,64-6,75 (m, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 4,99-5,08 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,45-3,69 (m, 2 H) 3,34-3,37 (m, 1 H) 2,94-3,08 (m, 1 H) 2,16-2,39 (m, 1 H) 1,90-2,14 (m, 3 H) 1,53-1,73 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z: 724,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,821 min.

Ejemplo 148

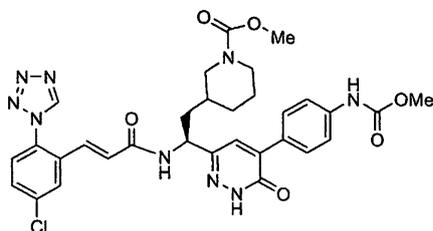
10 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 112, reemplazando 99D con el Ejemplo 144. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51-9,54 (1 H, m), 7,98 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,83 (2 H, d, J = 8,53 Hz), 7,63-7,68 (1 H, m), 7,53-7,61 (4 H, m), 7,11-7,20 (1 H, m), 6,69-6,76 (1 H, m), 5,15 (1 H, m), 4,28 (1 H, m), 3,78 (3 H, s), 3,33-3,40 (1 H, m), 3,21-3,31 (1 H, m), 3,03 (1 H, m), 2,82 (1 H, m), 1,92 (4 H, m), 1,70 (1 H, m), 1,43 (2 H, m), 0,78 (4 H, m). EM (IEN) m/z: 672,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,7 min.

Ejemplo 149

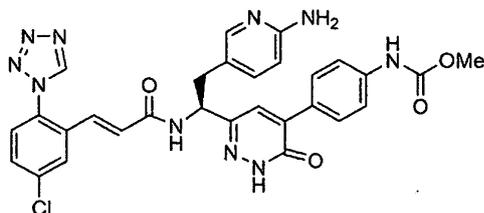
3-((S)-2-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil)piperidin-1-carboxilato de metilo (mezcla diastereomérica)



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en 37C, reemplazando 37B con el Ejemplo 144. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 9,14 (1 H, s), 7,91-7,84 (4 H, m), 7,66-7,47 (5 H, m), 7,07 (2 H, dd, J = 15,54, 4,17 Hz), 6,60 (1 H, d, J = 15,66 Hz), 5,04 (1 H, d, J = 9,35 Hz), 3,98 (1 H, m), 3,85 (1 H, m), 3,75 (3 H, s), 3,57-3,65 (3 H, m), 2,77 (1 H, m), 2,67 (1 H, m), 1,88 -1,80 (2 H, m), 1,69 (2 H, m), 1,55 (1 H, m), 1,39 (1 H, m), 1,21 (1 H, m). EM (IEN) m/z: 662,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,8 min.

Ejemplo 150

(S,E)-4-(6-(2-(6-aminopiridin-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

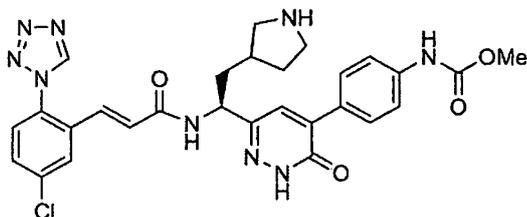


150A. Éster dimetilico del ácido [(S)-3-benciloxicarbonilamino-4-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-oxo-butil]-fosfónico: El compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Intermedio 6, reemplazando 1-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído con 5-formilpiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo y reemplazando Boc-metil-2-(dimetilfosfona)glicinato con 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo. EM (IEN) m/z : 522,3 (M+H)⁺.

150B. El Ejemplo 150 se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 150A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,90 (1 H, dd, J = 9,16, 2,13 Hz), 7,83 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 1,51 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,53-7,61 (4 H, m), 7,11 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,98 (1 H, d, J = 9,29 Hz), 6,65 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,31 (1 H, dd, J = 8,78, 6,02 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,24-3,30 (1 H, m), 3,05 (1 H, dd, J = 14,43, 8,91 Hz). EM (IEN) m/z : 613,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,03 min.

Ejemplo 151

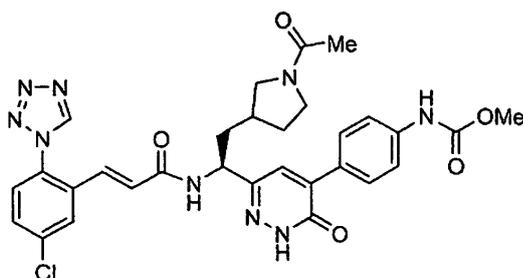
4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(pirrolidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA (mezcla diastereomérica)



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 105, reemplazando el Ejemplo 104 con el Ejemplo 147. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,53 (s, 1 H) 7,97 (t, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,63-7,69 (m, 1 H) 7,57-7,60 (m, 2 H) 7,55 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,18 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,67 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 5,04-5,20 (m, 1 H) 4,49-4,62 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,44-3,52 (m, 2 H) 2,92 (ddd, J = 11,54, 8,91, 2,38 Hz, 1 H) 2,26-2,43 (m, 1 H) 1,96-2,20 (m, 3 H) 1,56-1,82 (m, 1 H). CL-EM (IEN) m/z 590,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,488 min.

Ejemplo 152

4-(6-((1S)-2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)

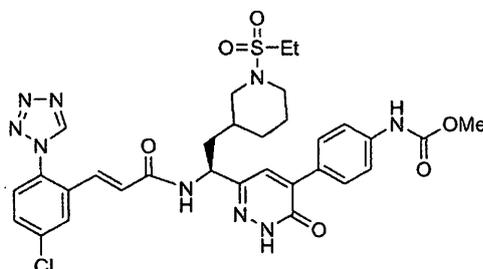


El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 106, reemplazando el Ejemplo 105 con el Ejemplo 151. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,94-8,00 (m, 1 H) 7,82 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,63-7,67 (m, 1 H) 7,52-7,60 (m, 4 H) 7,16 (dd, J = 15,56, 5,52 Hz, 1 H) 6,67-6,75 (m, 1 H) 5,01-5,14 (m, 1 H) 3,75

(s, 3 H) 3,66-3,73 (m, 1 H) 3,54-3,64 (m, 1 H) 3,42-3,50 (m, 1 H) 3,14-3,23 (m, 1 H) 1,95-2,13 (m, 5 H) 1,54-1,80 (m, 1 H) 1,05-1,42 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 632,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,698 min.

Ejemplo 153

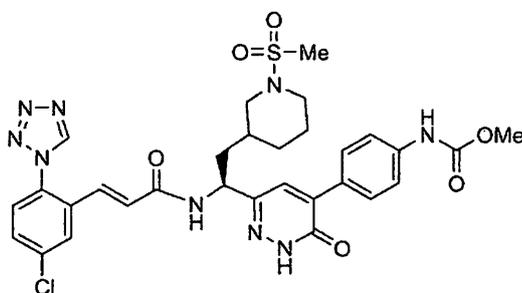
5 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(etilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



10 A una suspensión del Ejemplo 144 (10,7 mg, 0,015 mmol) y carbonato potásico (2,059 mg, 0,015 mmol)/carbonato potásico (5,0 mg, 0,037 mmol) en agua (0,35 ml) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (1,412 μ l, 0,015 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 60 min. La mezcla se purificó por cromatografía de fase inversa, dando el Ejemplo 153 (2,7 mg, 3,39 mol, rendimiento del 22,72%) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 7,98 (1 H, t, J = 2,51 Hz), 7,83 (2 H, dd, J = 9,03, 2,26 Hz), 7,63-7,68 (1 H, m), 7,53-7,62 (4 H, m), 7,17 (1 H, dd, J = 15,56, 1,51 Hz), 6,73 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,10-5,19 (1 H, m), 3,76 (3 H, s), 3,69 (1 H, d, J = 12,05 Hz), 3,58 (1 H, d, J = 1,25 Hz), 3,06-2,79 (4 H, m), 1,98-1,56 (6 H, m), 1,31 (4 H, td, J = 15,18, 7,28 Hz).). EM (IEN) m/z: 696,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,9 min.

15 Ejemplo 154

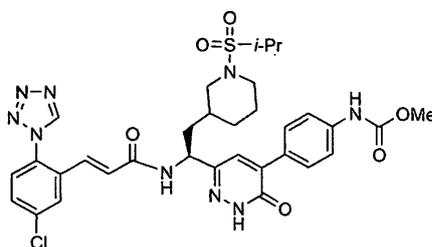
4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



20 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 153, reemplazando carbonato potásico con carbonato sódico y reemplazando cloruro de etanosulfonilo con cloruro de metanosulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,97-8,02 (1 H, m), 7,81-7,86 (2 H, m), 7,64-7,68 (1 H, m), 7,53-7,61 (4 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,72 (1 H, dd, J = 15,56, 2,26 Hz), 5,13 (1 H, dt, J = 5,71, 2,79 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,58 (1 H, m), 3,49 (1 H, dt, J = 3,26, 1,63 Hz), 2,85(1H, m), 2,82 (3 H, s), 2,70-2,80 (1 H, m), 2,00 (1 H, m), 1,77 -1,88 (4 H, m), 1,60 (1 H, m), 1,20 (1 H, m). EM (IEN) m/z: 682,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,6 min.

25 Ejemplo 155

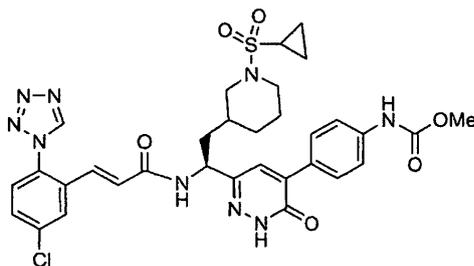
4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de propano-2-sulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,97 (1 H, t, J = 2,26 Hz), 7,80-7,84 (2 H, m), 7,66-7,52 (5 H, m), 7,15 (1 H, dd, J = 15,69, 1,38 Hz), 6,72 (1 H, dd, J = 15,56, 1,25 Hz), 5,09-5,17 (1 H, m), 3,73-3,77 (3 H, m), 3,56-3,66 (1 H, m), 3,18-3,28 (2 H, m), 2,87 (1 H, m), 1,89-2,00 (1 H, m), 1,79-1,85 (2 H, m), 1,67-1,76 (2 H, m), 1,47-1,58 (1 H, m), 1,25-1,34 (7 H, m). EM (IEN) m/z: 710,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,21 min.

Ejemplo 156

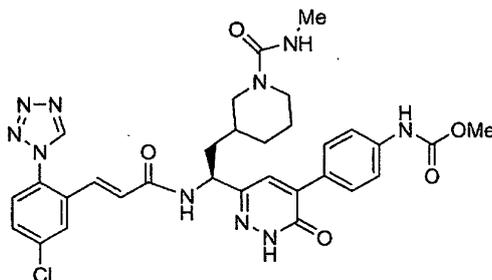
4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (mezcla diastereomérica)



10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 154, reemplazando cloruro de metanosulfonilo con cloruro de ciclopropanosulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1 H, d, J = 2,51 Hz), 7,97 (1 H, t, J = 2,64 Hz), 7,79-7,84 (2 H, m), 7,62-7,67 (1 H, m), 7,52-7,60 (4 H, m), 7,16 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,71 (1 H, dd, J = 15,56, 2,76 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,68-3,48 (2 H, m), 3,02-2,65 (2 H, m), 2,40-2,47 (1 H, m), 1,99 -1,72 (6 H, m), 1,57 (1 H, m), 0,95-1,20 (5 H, m). EM (IEN) m/z: 708,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,05 min.

Ejemplo 157

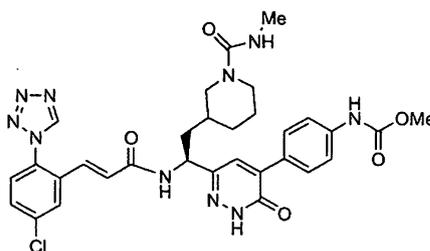
4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbamoil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero A)



20 El compuesto del título (diastereómero A) se preparó partiendo de 144 y usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 107. La cromatografía de fase inversa dio tanto el Ejemplo 157 en forma del diastereómero A como el Ejemplo 158 en forma del diastereómero B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,97 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,79-7,84 (2 H, m), 7,64 (1 H, dd, J = 8,53, 2,26 Hz), 7,51-7,58 (4 H, m), 7,14 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 6,72 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,12 (1 H, dd, J = 9,16, 6,15 Hz), 3,90-3,99 (1 H, m), 3,72-3,78 (4 H, m), 2,78-2,89 (1 H, m); 2,71 (3 H, s), 2,62 (1 H, dd, J = 13,05, 10,04 Hz), 1,95 (1 H, s), 1,73-1,84 (2 H, m), 1,62-1,71 (1 H, m), 1,48-1,59 (1 H, m), 1,35-1,46 (1 H, m), 1,17-1,27 (1 H, m). EM (IEN) m/z: 661,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,04 min.

Ejemplo 158

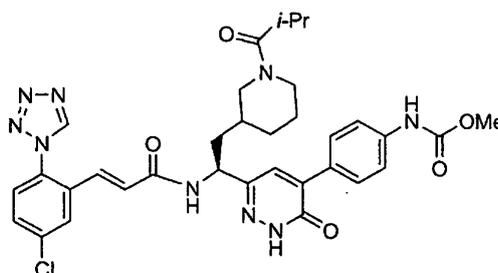
30 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-(metilcarbamoil)piperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero B)



5 El compuesto del título (diastereómero B) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 157. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,80-7,84 (2 H, m), 7,63-7,67 (1 H, m), 7,52-7,58 (4 H, m), 7,17 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,20 (1 H, dd, J = 9,66, 5,40 Hz), 3,89 (2 H, m), 3,75 (3 H, s), 2,77-2,88 (1 H, m), 2,68-2,75 (1 H, m), 2,64 (3 H, s), 1,81-1,91 (2 H, m), 1,74 (1 H, ddd, J = 14,43, 9,54, 5,14 Hz), 1,65 (1 H, d, J = 13,80 Hz), 1,51 (1 H, m), 1,43 (1 H, m), 1,31 (1 H, m). EM (IEN) *m/z*: 661,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,14 min.

Ejemplo 159

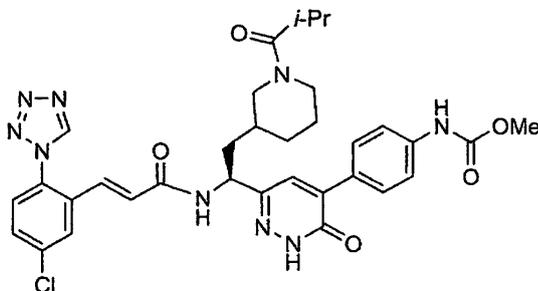
10 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero A)



15 El compuesto del título (diastereómero A) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, reemplazando el Ejemplo 99 con el Ejemplo 144. La cromatografía de fase inversa dio tanto el Ejemplo 159 en forma del diastereómero A como el Ejemplo 160 en forma del diastereómero B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50-9,53 (1 H, m), 7,95-7,99 (1 H, m), 7,79-7,85 (2 H, m), 7,61-7,67 (1 H, m), 7,52-7,60 (4 H, m), 7,16 (1 H, t, J = 15,94 Hz), 6,67-6,74 (1 H, m), 5,11-5,23 (1 H, m), 3,9-4,4 (2H, m), 3,76 (3 H, s), 2,80-2,92 (2 H, m), 2,60(1H, m), 1,83-1,95 (3 H, m), 1,39 -1,78 (3 H, m), 1,01-1,10 (6 H, m), 0,94 (1 H, d, J = 6,78 Hz). EM (IEN) *m/z*: 674,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min.

Ejemplo 160

20 4-(6-((1S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1-isobutirilpiperidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo (Diastereómero B)



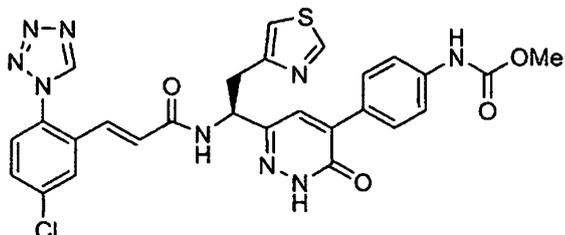
25 El compuesto del título (diastereómero B) se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 159. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,95-7,99 (1 H, m), 7,82 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,62-7,66 (1 H, m), 7,52-7,60 (4 H, m), 7,11-7,20(1 H, m), 6,67-6,75 (1 H, m), 5,10-5,17 (1 H, m), 4,36 (1 H, m), 3,80-4,02(1H, m), 3,75 (3 H, s), 3,11-3,21 (1 H, m), 2,86-2,97 (2 H, m), 2,56-2,67 (1 H, m), 1,96 (1 H, s), 1,76-1,88 (2 H, m), 1,52 (1 H, d, J = 3,76 Hz), 1,32 (2 H, t, J = 7,28 Hz), 1,08 (3 H, d, J = 6,53 Hz), 1,04 (3 H, dd, J = 9,03, 6,78 Hz). EM (IEN) *m/z*: 674,4

(M+H)⁺.

HPLC analítica: TR = 6,86 min.

Ejemplo 161

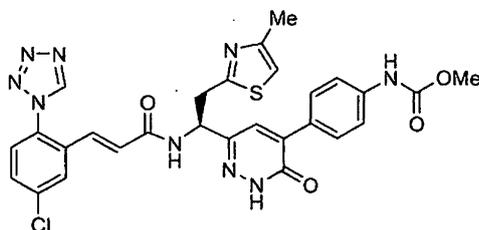
5 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(tiazol-4-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



10 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 123A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12,97 (1 H, s), 9,85 (2 H, s), 9,02 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 8,70 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 7,84 (2 H, d, J = 8,84 Hz), 7,70-7,77 (2 H, m), 7,53-7,59 (3 H, m), 7,36 (1 H, d, J = 2,02 Hz), 6,84-6,90 (1 H, m), 6,74-6,81 (1 H, m), 5,27 (1 H, c, J = -7,92 Hz), 3,70 (3 H, s), 3,27-3,37 (2 H, m). EM (IEN) m/z: 604,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,27 min.

Ejemplo 162

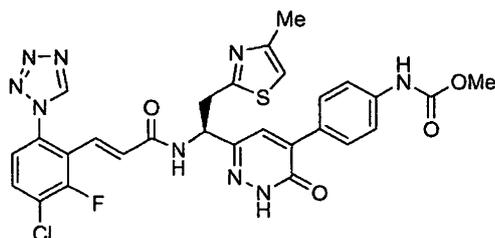
15 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en Ejemplos 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 126A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,78-7,82 (2 H, m), 7,63-7,68 (1 H, m), 7,52-7,59 (4 H, m), 7,09-7,15 (2 H, m), 6,68 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,47 (1 H, dd, J = 7,91, 6,40 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,69-3,74 (1 H, m), 3,57 (1 H, dd, J = 14,81, 8,03 Hz), 2,40 (3 H, d, J = 1,00 Hz). EM (IEN) m/z: 618,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,14 min.

Ejemplo 163

(S,E)-4-(6-(1-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4-metiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

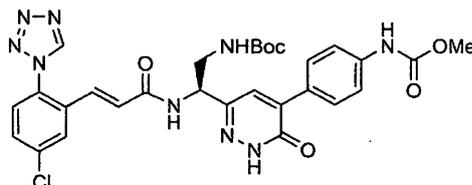


25 El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos en 37A-D y 48C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 126A. Además, en el procedimiento 48C, el

Intermedio 1B se reemplazó con el Intermedio 7. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD-DMSO-D₆) δ ppm 9,57 (1 H, s), 7,77-7,87 (3 H, m), 7,54-7,60 (3 H, m), 7,50 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 7,13 (1 H, s), 6,97 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 15,81 Hz), 5,38-5,44 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,68 (1 H, ms), 3,55 (1 H, m), 2,38 (3 H, s). EM (IEN) *m/z*: 636,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,3 min.

5 Ejemplo 164

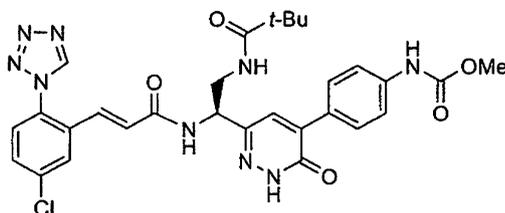
Éster metílico del ácido [4-(6-((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-[(E)-3-(5-cloro-2-tetrazol-1-il-fenil)-acrililamino]-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-fenil]-carbámico



El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con éster dimetílico del ácido ((S)-3-benciloxioarbonilamino-4-terc-butoxicarb-onilamino-2-oxo-butil)-fosfónico (preparado usando el procedimiento descrito en el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 3A con éster metílico del ácido (S)-2-benciloxycarbonilamino-3-terc-butoxicarbonilamino-propiónico). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,52-7,59 (m, 4 H) 7,15 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,06-5,18 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,45-3,59 (m, 2 H) 1,35 (s, 9 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 636,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,123 min.

Ejemplo 165

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-pivalamidoetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



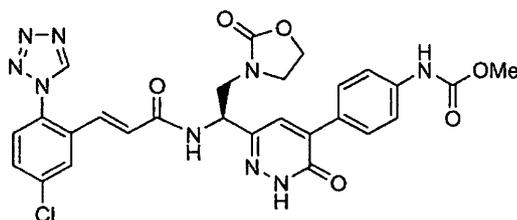
165A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-2-amino-1-benciloxycarbonilamino-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico, sal TFA: A una solución de éster bencilico del ácido ((S)-2-terc-butoxicarbonilamino-1-[5-(4-metoxycarbonilamino-fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-etil}-carbámico (44 mg, 0,082 mmol), un intermedio del ejemplo 164, en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 30 min. El disolvente se retiró y el residuo se secó al vacío, dando 165A.

165B. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-benciloxycarbonilamino-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 165A en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron TEA (0,1 ml, 0,717 mmol) y cloruro de pivaloilo (14,80 mg, 0,123 mmol). La reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 165B (34 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN) *m/z*: 522,2 (M+H)⁺.

165C. El Ejemplo 165 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37B y 1D, reemplazando 37A con 165B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,79-7,86 (m, 2 H) 7,62-7,68 (m, 1 H) 7,51-7,58 (m, 4 H) 7,14 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 5,20 (t, J = 6,90 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,60-3,72 (m, 2 H) 1,09 (s, 9 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 620,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,645 min.

35 Ejemplo 166

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



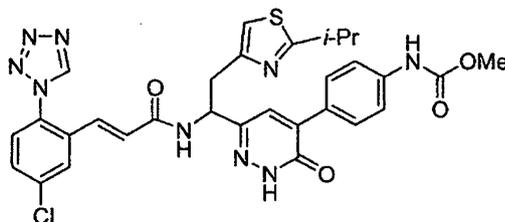
166A. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-benciloxycarbonilamino-2-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: A una solución de 165A (0,103 g, 0,186 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 2-hidroxiacetaldehído (0,011 g, 0,186 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,059 g, 0,279 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1,5 h. La reacción se interrumpió añadiendo HCl 1,0 N (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando un sólido de color ligeramente pardo de 166A, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CL-EM (IEN) m/z: 482,1 (M+H)⁺.

166B. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-benciloxycarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-etil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: A una solución de 166A (90 mg, 0,186 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y DMF (2 ml) se le añadieron CDI (60,3 mg, 0,372 mmol) y TEA (0,1 ml, 0,717 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 166B (27 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 28,6%) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM (IEN) m/z: 508,1 (M+H)⁺.

166C. El Ejemplo 166 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 165C, reemplazando 165B con 166B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,53 (s, 1 H) 7,99 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,63-7,68 (m, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,51-7,59 (m, 3 H) 7,16 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,73 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 5,39 (dd, J = 8,66, 5,65 Hz, 1 H) 4,22 -4,39 (m, 2 H) 3,76-3,86 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,61-3,72 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 606,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,995 min.

Ejemplo 167

(E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



167A. 2-acetamido-2-((2-isopropiltiazol-4-il)metil)malonato de dietilo: 167A se preparó siguiendo un procedimiento modificado descrito por T.B. Stensbol (J. Med. Chem. 2002, 45(1): 19-31). A una suspensión enfriada (0 °C) de hidruro sódico (79 mg, 1,968 mmol) en DMF seca (3 ml) se le añadió lentamente una solución de acetamidomalonato de dietilo (386 mg, 1,777 mmol) en DMF seca (2 ml). La mezcla se dejó calentar a ta, y la agitación continuó hasta que se obtuvo una solución transparente y no hubo más desprendimiento de gas hidrógeno (1,5 h). Después, se añadió una solución de 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol (223 mg, 1,269 mmol) en DMF seca (0,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado (15 ml)/agua a 0 °C, se calentó a ta y se extrajo con EtOAc (1 x). La fase orgánica se lavó con agua (3 x) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando 167A (455 mg, 1,277 mmol, rendimiento del 101%) en forma de un sólido ceroso de color pardo claro. EM (IEN) m/z: 356,5 (M+H)⁺.

167B. Ácido 2-amino-3-(2-isopropiltiazol-4-il)propanoico: Una suspensión de 167A (500 mg, 1,262 mmol) en HCl ac. 4 N (7891 µl, 31,6 mmol) se calentó a 160 °C en un microondas durante 5 min. La mezcla se concentró con tolueno/dioxano, dando 167B (271 mg, 1,262 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z: 215,8 (M+H)⁺.

167C. Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-isopropiltiazol-4-il)propanoico: A una solución de 167B (0,677 g, 2,7 mmol) en dioxano (15 ml) y NaOH ac. 1 N (7,56 ml, 7,56 mmol) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,061 g, 4,86 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla se concentró para retirar la mayor parte del exceso de disolvente. Después, se añadió HCl ac. (1 N) para ajustar el pH a ~4 y después se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron,

dando 167C (1,02 g, 3,24 mmol, rendimiento del 120%) en forma de un aceite (algo de disolvente). EM (IEN) m/z 315,2 (M+H)+.

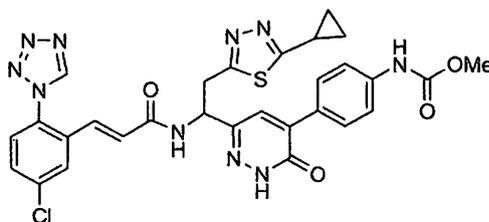
167D. 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(2-isopropiltiazol-4-il)propanoato de metilo: El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 90A, reemplazando ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metil-tio)butanoico con 167C. EM (IEN) m/z: 329,1 (M+H)+.

167E. 4-(dimetoxifosforil)-1-(2-isopropiltiazol-4-il)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo: El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 3A con 167D y reemplazando metilfosfonato de dietilo con metilfosfonato de dimetilo. EM (IEN) m/z 443,1 (M+Na)+.

167F. El Ejemplo 167 se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 37, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 167E. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,73-7,78 (2 H, m), 7,61-7,66 (1 H, m), 7,53 (3 H, dd, J = 12,42, 8,66 Hz), 7,46 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 7,08 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,69 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,42 (1 H, dd, J = 8,41, 6,40 Hz), 3,74 (3 H, s), 3,35-3,42 (1 H, m), 3,26-3,30 (2 H, m), 1,35 (6 H, dd, J = 6,90, 1,88 Hz). EM (IEN) m/z: 646,3 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 7,04 min.

15 Ejemplo 168

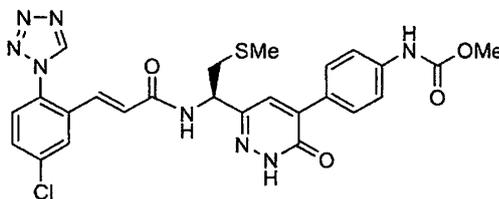
(E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



El Ejemplo 168 se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 167, reemplazando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol con 2-(clorometil)-5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,82 (1 H, s), 9,80 (1 H, s), 8,78 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,80 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,64-7,71 (2 H, m), 7,57 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J = 9,03 Hz), 6,80-6,86 (1 H, m), 6,66-6,72 (1 H, m), 5,19 (1 H, d, J = 6,53 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,57 (1 H, dd, J = 14,93, 6,15 Hz), 3,42-3,49 (1 H, m), 2,36-2,40 (1 H, m), 1,07-1,13 (2 H, m), 0,89 (2 H, ddd, J = 6,96, 4,45, 4,14 Hz). EM (IEN) m/z: 645,1 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,75 min.

25 Ejemplo 169

(R,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

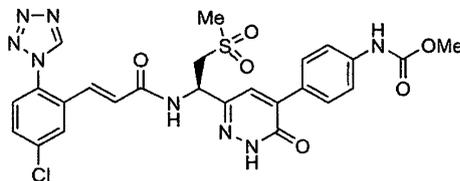


169A. Éster metílico del ácido {4-[6-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-metilsulfanil-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico: Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en 37A, 37B y 37C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con (R)-4-(dimetoxifosforil)-1-(metiltio)-3-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo.

169B: El Ejemplo 169 se preparó usando los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 169A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (s, 1 H) 7,96 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,77-7,84 (m, 2 H) 7,64 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,50-7,58 (m, 3 H) 7,16 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,74 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,13-5,28 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,07 (dd, J = 13,80, 6,53 Hz, 1 H) 2,95 (dd, J = 13,80, 8,03 Hz, 1 H) 2,13 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 567,0 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,868 min.

Ejemplo 170

(R,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metilsulfonyl)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

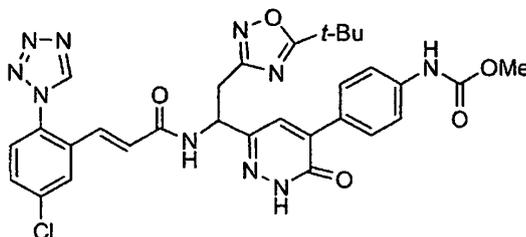


5 170A. Éster metílico del ácido {4-[6-((R)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-metanosulfonyl-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución enfriada (0 °C) de 169A (100 mg, 0,230 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió mCPBA (238 mg, 1,381 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando 170A con rendimiento cuantitativo. CL-EM (IEN) m/z: 467,0.

10 170B: El Ejemplo 170 se preparó usando los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 170A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,68 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,65 (dd, J = 8,28, 5,27 Hz, 1 H) 3,95 (dd, J = 14,56, 5,27 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,69 (dd, J = 14,68, 8,41 Hz, 1 H) 3,05 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 599,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,278 min.

Ejemplo 171

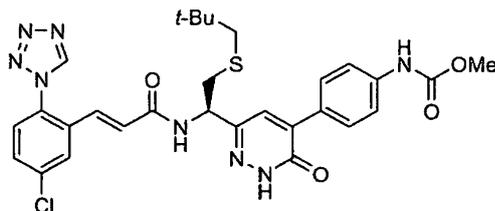
15 (E)-4-(6-(2-(5-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 El Ejemplo 171 se preparó usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 167, reemplazando 4-(clorometil)-2-isopropiltiazol con 5-terc-butil-3-(clorometil)-1,2,4-oxadiazol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,99 (1 H, s), 9,78-9,88 (2 H, m), 8,70 (1 H, d, J = 8,53 Hz), 7,91 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,80 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,63-7,73 (2 H, m), 7,56 (1 H, s), 7,48 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 6,78-6,88 (1 H, m), 6,66-6,74 (1 H, m), 5,25 (1 H, d, J = 7,53 Hz), 3,62 (3 H, s), 3,19 (2 H, dd, J = 16,06, 7,28 Hz), 1,23 (9 H, s). EM (IEN) m/z: 645,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,84 min.

Ejemplo 172

25 (R,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(neopentiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



172A. (R)-Ácido 2-acetamido-3-(neopentiltio)propanoico: El compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento modificado descrito en la bibliografía (David A. Perrey, y col., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 1859-1861). CL-EM (IEN) m/z: 234,1 (M+H)⁺.

172B. (R)-2-acetamido-3-(neopentiltio)propanoato de metilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 90A reemplazando (S)-Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico con 172A y reemplazando tolueno/metanol con diclorometano. CL-EM (IEN) m/z : 248,1 (M+H)+.

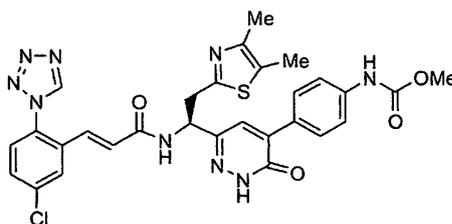
5 172C. (R)-4-(6-(1-acetamido-2-(neopentiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: El compuesto se preparó usando los procedimientos descritos en 37A, 37B y 37C, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con (R)-3-acetamido-4-(neopentiltio)-2-oxobutilfosfonato de dimetilo (que se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Intermedio 3, reemplazando el intermedio 3A con 172B.) CL-EM (IEN) m/z : 433,0 (M+H)+.

10 172D. (R)-4-(6-(1-amino-2-(neopentiltio)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo, sal TFA: Una suspensión de 172C (50 mg, 0,116 mmol) en HCl 4 M (4 ml, 16,00 mmol) se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió. Se añadió metanol para disolver el sólido en la mezcla de reacción. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 172D (22 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 37,7%) en forma de un sólido de color pardo claro. CL-EM (IEN) m/z : 391,0 (M+H)+.

15 172E: El Ejemplo 172 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 1D, reemplazando 1C con 172D. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,53-7,58 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,46 (t, J = 8,28 Hz, 3 H) 7,06 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,65 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,00-5,12 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 2,94-3,02 (m, 1 H) 2,85-2,93 (m, 1 H) 2,43 (s, 2 H) 0,86 (s, 9 H). CL-EM (IEN) m/z : 623,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 9,366 min.

Ejemplo 173

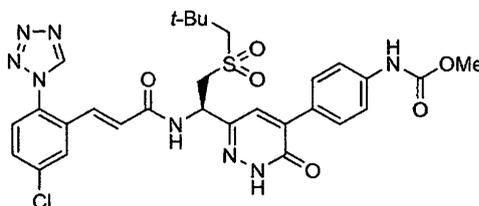
20 (S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(4,5-dimetiltiazol-2-il)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



25 El Ejemplo 173 se preparó usando los procedimientos descritos en 126A y el Ejemplo 162, reemplazando 4-metiltiazol-2-carbaldehído con 4,5-dimetiltiazol-2-carbaldehído. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (1 H, s), 9,85 (1 H, s), 8,81 (1 H, d, J = 8,28 Hz), 7,98 (1 H, d, J = 2,01 Hz), 7,86 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 7,70-7,76 (2 H, m), 7,62 (1 H, s), 7,54 (2 H, d, J = 8,78 Hz), 6,85-6,91 (1 H, m), 6,72-6,78 (1 H, m), 5,17-5,26 (1 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,41 - 3,49 (1 H, m), 3,31-3,40 (1 H, m), 2,26 (3 H, s), 2,18 (3 H, s). EM (IEN) m/z : 632,2 (M+H)+. HPLC analítica: TR = 6,5 min.

Ejemplo 174

30 (R,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(neopentilsulfonil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



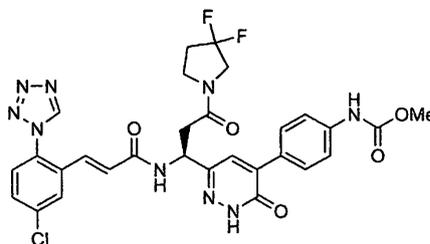
35 174A. (R)-4-(6-(1-acetamido-2-(neopentilsulfonil)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo: El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en 170A, reemplazando 169A con 172C. CL-EM (IEN) m/z : 465,0 (M+H)+.

174B: El Ejemplo 174 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 172D y 172E, reemplazando 172C con 174A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,43 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,54 -7,59 (m, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,47 (dd, J = 9,79, 8,78 Hz, 3 H) 7,11 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,56 (dd, J = 7,91, 5,40 Hz, 1 H) 3,79 (dd, J = 14,43, 5,40 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,55 (dd, J = 14,56, 8,03 Hz, 1 H) 3,10 (s,

2 H) 1,10 (s, 9 H). CL-EM (IEN) *m/z*: 655,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,073 min.

Ejemplo 175

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



5

175A. (S)-Ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(5-(4-(metoxicarbonilamino)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)propanoico: A una solución de 120B (1,7 g, 3,81 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadieron TEA (1,593 ml, 11,43 mmol) y BOC₂O (0,973 ml, 4,19 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se diluyó con EtOAc y después se lavó con HCl 1 M (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 175A (1,4 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color pardo oscuro. CL-EM (IEN) *m/z*: 433,0 (M+H)⁺.

10

175B. Éster metílico del ácido (4-{6-[(S)-1-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il}-fenil)-carbámico: A una solución de 175A (100 mg, 0,231 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 3,3-difluoropirrolidina, sal HCl (33 mg, 0,231 mmol), HOBt (17,7 mg, 0,116 mmol), DIEA (0,1 ml, 0,573 mmol) y EDC (66 mg, 0,347 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La reacción se diluyó con agua y MeOH. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 175B (55,3 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 45,9%) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN) *m/z*: 522,2(M+H)⁺.

15

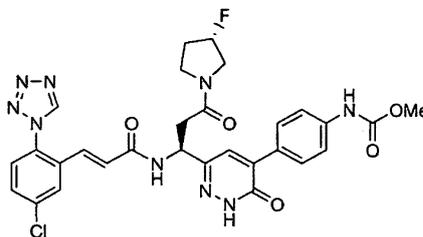
175C. El Ejemplo 175 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 37D y 37E, reemplazando 37C con 175B. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,64 -7,69 (m, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,53-7,60 (m, 3 H) 7,18 (d, J = 15,66 Hz, 1 H) 6,70 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 5,51 (dd, J = 7,58, 6,06 Hz, 1 H) 4,00 (t, J = 12,88 Hz, 1 H) 3,85 (dt, J = 7,33, 3,66 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,59-3,76 (m, 2 H) 3,05-3,20 (m, 1 H) 2,89-3,00 (m, 1 H) 2,45-2,60 (m, 1 H) 2,41 (dt, J = 113,90, 6,95 Hz, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -103,60 (s, 1 F) -104,34 (s, 1 F). CL-EM (IEN) *m/z*: 654,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,145 min.

20

Ejemplo 176

4-(6-((S)-1-((E)-3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

25



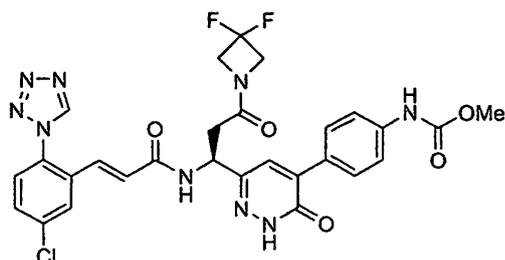
El Ejemplo 176 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 175B y 175C, reemplazando 3,3-difluoropirrolidina, sal HCl con (S)-3-fluoropirrolidina, sal HCl. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,51 (d, J = 1,65 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,77-7,81 (m, 2 H) 7,61-7,65 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,55 (d, J = 8,79 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 2 H) 7,15 (d, J = 15,94 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 15,67, 3,02 Hz, 1 H) 5,43-5,52 (m, 1 H) 5,13-5,41 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,61-3,86 (m, 4 H) 3,08-3,19 (m, 1 H) 2,88-2,99 (m, 1 H) 2,16-2,38 (m, 2 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -179,42 (s, 1 F) -179,81 (s, 1 F). CL-EM (IEN) *m/z*: 636,1 (M+H)⁺. HPLC analítica (pH bajo, 254 nm): Sunfire, TR = 6,570 min.

30

Ejemplo 177

(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-3-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-3-oxopropil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

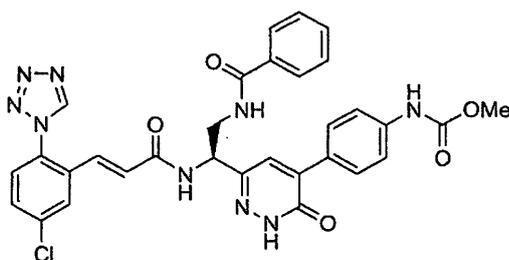
35



El Ejemplo 177 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 175B y 175C, reemplazando 3,3-difluoropirrolidina, sal HCl con 3,3-difluoroazetidina, sal HCl. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 (s, 1 H) 7,97 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,63-7,68 (m, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,57 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,19 (d, J = 15,41 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 15,66 Hz, 1H) 5,40-5,57 (m, 1 H) 4,59-4,75 (m, 2 H) 4,31 (t, J = 12,13 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 2,99 (dd, J = 15,66, 7,58 Hz, 1 H) 2,83 (dd, J = 15,41, 6,32 Hz, 1 H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CD₃OD) δ ppm -103,48 (s, 2 F). CL-EM (IEN) m/z: 640,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,963 min.

Ejemplo 178

(S,E)-4-(6-(2-benzamido-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

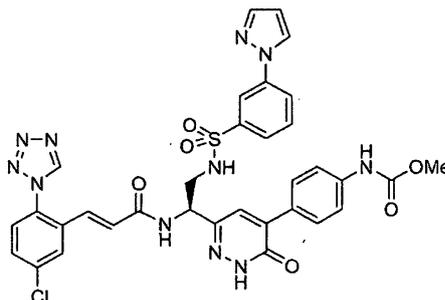


178A. Éster metílico del ácido {4-[6-((S)-2-benzoilamino-1-benciloxycarbonilamino-etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il]-fenil}-carbámico: A una solución de 165A (40 mg, 0,073 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron cloruro de benzoílo (15 mg, 0,109 mmol) y TEA (0,05 ml, 0,363 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y MeOH. La purificación por cromatografía de fase inversa dio 178A (41 mg, 0,077 mmol, rendimiento del 100%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) m/z: 542,1 (M+H)⁺.

178C. El Ejemplo 178 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en 4D y 1D, reemplazando 4C con 178B. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 9,73 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 8,69 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,55 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 7,90 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,71-7,76 (m, 2 H) 7,60-7,68 (m, 3 H) 7,49 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,34-7,40 (m, 1 H) 7,26-7,33 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,08-5,23 (m, 1 H) 3,65-3,84 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 640,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,306 min.

Ejemplo 179

(S,E)-4-(6-(2-(3-(1H-pirazol-1-il)fenilsulfonamido)-1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo

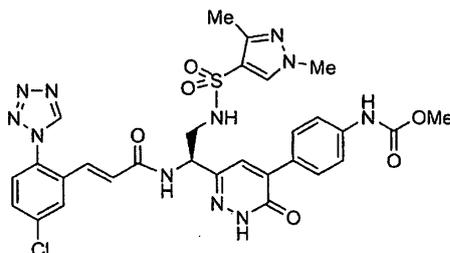


El Ejemplo 179 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 178, reemplazando cloruro de benzoílo

5 con cloruro de 3-(1H-pirazol-1-il)benzeno-1-sulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 13,28 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,58 (t, J = 1,76 Hz, 1 H) 8,35 (ddd, J = 7,91, 2,13, 1,26 Hz, 1 H) 8,24-8,27 (m, 2 H) 8,17 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,95-8,03 (m, 4 H) 7,89-7,94 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,22-7,30 (m, 1 H) 7,09-7,18 (m, 1 H) 6,79 (dd, J = 2,51, 1,76 Hz, 1 H) 5,25-5,46 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 3,65-3,71 (m, 2 H). CL-EM (IEN) m/z: 742,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,683 min.

Ejemplo 180

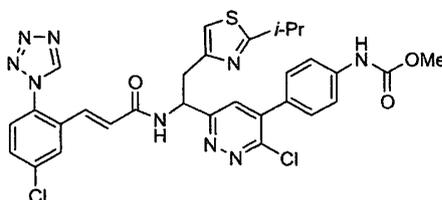
(S,E)-4-(6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamido)etil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



10 El Ejemplo 180 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 178, reemplazando cloruro de benzoilo con cloruro de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 10,99 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 2,26 Hz, 2 H) 7,76 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,50-7,57 (m, 1 H) 7,40-7,49 (m, 3 H) 7,31 (s, 1 H) 7,10 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 6,53 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,71 (t, J = 6,53 Hz, 1 H) 4,92 (dt, J = 7,72, 5,80 Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,62 (s, 3 H) 3,13-3,34 (m, 2 H) 2,16 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z: 694,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,653 min.

Ejemplo 181

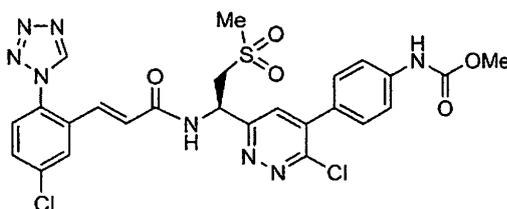
(E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(2-isopropiltiazol-4-il)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



20 El Ejemplo 181 se preparó usando los procedimientos descritos en 37A, 37B, 37C, 38A y 38B, reemplazando (S)-4-(dimetoxifosforil)-3-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo con 167E. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,50 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, J = 2,26 Hz), 7,58-7,66 (3 H, m), 7,53-7,58 (2 H, m), 7,45-7,49 (2 H, m), 7,12-7,15 (1 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 6,75 (1 H, d, J = 15,56 Hz), 5,66 (1 H, t, J = 7,40 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,45 (2 H, t, J = 7,65 Hz), 3,25-3,29 (1 H, m), 1,33 (6 H, d, J = 7,03 Hz). EM (IEN) m/z: 664,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,2 min.

25 Ejemplo 182

(R,E)-4-(3-cloro-6-(1-(3-(5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil)acrilamido)-2-(metilsulfonil)etil)piridazin-4-il)fenilcarbamato de metilo



30 El Ejemplo 182 se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 38, reemplazando 37C con 170A. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,42 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H) 7,51-7,54

ES 2 380 648 T3

(m, 2 H) 7,42-7,49 (m, 3 H) 7,07 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 6,63 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 5,80 (td, J = 8,03, 5,27 Hz, 1 H) 3,99 (dd, J = 14,56,5,52 Hz, 1 H) 3,80 (dd, J = 14,43, 8,41 Hz, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H). CL-EM (IEN) m/z : 616,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,131 min.

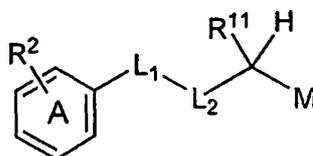
5 Los Ejemplos 1-9 y 11-182 se ensayaron para el ensayo de factor Xla descrito anteriormente y se descubrió que poseen actividad inhibitoria frente al factor Xla. La Tabla 1 muestra a continuación los valores de K_i del factor Xla medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla 1

Número de Ejemplo	K_i del Factor Xla (nM)
2	2,0
3	630
8	1164
11	52
20	2,9
27	4,0
36	20
40	156
51	405
60	3370
61	1678
71	9,4
78	0,84
80	3326
89	141
90	67
94	27
97	17
99	746
112	6365
116	327
118	55
123	57
132	76
136	503
146	5,5
147	5152
154	176

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

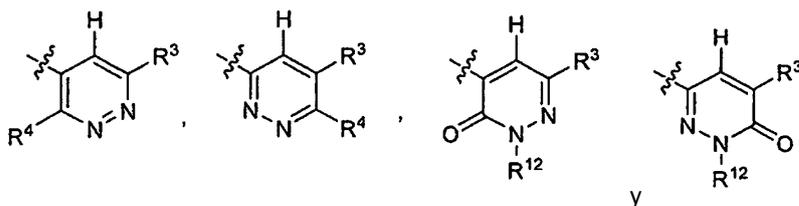
A es fenilo adicionalmente sustituido con 0-3 R¹, o piridilo adicionalmente sustituido con 0-3 R¹;

5 L₁ es -CH(R⁵)CH₂-, -CH(NR⁷R⁸)CH₂-, -C(R⁵)=CH-, -C≡C-, -OCH₂-, -CR⁵R⁶NH-, -CH₂O-, -SCH₂-, -S(O)CH₂-, -SO₂CH₂-, -CH₂NR¹⁰- o -NHNH-;

L₂ es -CONH- o -NHCO-;

con la condición de que cuando L₁ sea -NHNH-, -OCH₂-, o -SCH₂-, entonces L₂ sea -CONH-;

M se selecciona entre el grupo que consiste en:



y

R¹ es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CHF₂, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rOC(O)R^a, -C(=NR⁸)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)OR^c, -NR⁸C(O)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹³;

R² es H, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-carbocilo de 3 a 7 miembros sustituido con 0-2 R^{2b}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

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)NR⁸R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c o -(CF₂)_rCF₃;

R^{2b} es, independientemente cada vez que aparece, =O, F, Br, Cl, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rOC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^c, -(CH₂)_rNR⁸C(O)OR^c, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸SO₂R^c alquilo C₁₋₄ o -(CF₂)_rCF₃;

R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ 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 entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d};

R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rCN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁸CO₂R^c, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^c, -NH₂SO₂CF₃, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -(CH₂)_rOC(O)R^c, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi- C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₆₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

R^{3d} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, F, Cl, Br, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR¹R⁸, -(CH₂)_rOR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^c, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁷R⁸, -NR⁸S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)₂R^c, -S(O)_pR^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(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 entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

- R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(CH_2)_rOR^a$, $-(CH_2)_rSR^8$, $-(CH_2)_rC(O)R^a$, $-(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-NR^8(CH_2)_rC(O)OR^a$, $-(CH_2)_rC(O)NR^8R^9$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)R^c$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)_2R^b$, $-(CH_2)_rNR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-(CH_2)_rS(O)_2R^c$, $-(CH_2)_rOP(O)(OR^a)_2$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} , o alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^{4a} ;
- 5 R^{4a} es, independientemente cada vez que aparece, H, F, =O, alquilo C_{1-6} , OR^a , SR^a , CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)R^c$, o $-S(O)_2R^c$;
- R^5 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, CF_3 , $-(CH_2)_rOR^a$, =O, $-(CH_2)_rNR^7R^8$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-(CH_2)_rCO_2R^a$, $-(CH_2)_rCONR^8R^9$ o alquilo C_{1-4} ;
- R^6 es, independientemente cada vez que aparece, H, F o alquilo C_{1-4} ;
- 10 R^7 es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-(CH_2)_n$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros), $-C(O)R^c$, $-CHO$, $-C(O)_2R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-CONR^8R^c$, $-OCONHR^c$, $-C(O)O$ -(alquil C_{1-4}) $OC(O)$ -(alquilo C_{1-4}), o $-C(O)O$ -(alquil C_{1-4}) $OC(O)$ -(arilo C_{6-10}); en el que dicho alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están sustituidos con 0-2 R^f ; en el que dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p;
- 15 R^8 es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, o $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p; en el que dicho alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- como 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 más seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f ;
- 20 R^9 es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} , o $-(CH_2)_n$ -fenilo; en el que dicho alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f ;
- como 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 más seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d ;
- 25 R^{10} es, independientemente cada vez que aparece, H o alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{10a} ;
- R^{10a} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, alquilo C_{1-4} , OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, o $-S(O)_pR^c$;
- 30 R^{11} es haloalquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{11a} , $-(CH_2)_s$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{11b} , o $-(CH_2)_s$ -heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b} ;
- 35 R^{11a} es, independientemente cada vez que aparece H, =O, OR^a , SR^a , F, CF_3 , CN, NO_2 , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-NR^8C(O)OR^c$, $-NR^8CHO$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi- C_{1-4} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p, y está sustituido con 0-3 R^d ;
- 40 R^{11b} es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, = NR^8 , OR^a , $-CH_2OR^a$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $-C(CH_3)_2OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-NR^8C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-S(O)_pR^c$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} , haloalquiloxi- C_{1-4} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p, y está sustituido con 0-3 R^d ;
- R^{12} es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^f , o $-(CH_2)_n$ -fenilo;
- R^{13} es F, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8SO_2R^c$ o $-(CF_2)_rCF_3$;
- 45 R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_r$ -arilo C_{6-10} , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p; en el que dicho s grupos alquilo, cicloalquilo, arilo o heterociclo están sustituidos con 0-2 R^f ;
- R^b es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^d , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^d , o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p y está sustituido con 0-3 R^d ;
- 50 R^c es, independientemente cada vez que aparece, CF_3 , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^f , cicloalquilo C_{3-6} sustituido

con 0-2 R^f, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (aril C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄, o (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en el que dicho arilo está sustituido con 0-3 R^f y dicho heteroarilo comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y está sustituido con 0-3 R^f;

5 R^d es, independientemente cada vez que aparece, 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;

10 R^e es, independientemente cada vez que aparece, =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;

15 R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, -(CH₂)_rOR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR⁹C(O)R^g, -C(O)NR⁹R^g, -SO₂NR⁹R^g, -NR⁹SO₂NR⁹R^g, -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 entre N, O y S(O)_p;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_n-fenilo;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

20 s, cada vez que aparece, se selecciona entre 1, 2, 3 y 4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

25 R² es H, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{2a}, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{2b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{2b}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

30 R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3a}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-1,2,3,4-tetrahidronaftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 12 miembros sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: tiofeno, furano, tiazol, tetrazol, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirazol, indol, 2-oxindol, isoindolina, indazol, 7-azaindol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, quinazolina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, dihidroftalazina, dihidroisoquinolina, dihidroquinolina, dihidroquinolinona, dihidroindol, dihidrobencimidazol, dihidrobenzoxazina, dihidroquinazolina, dihidroquinoxalina, benzotiazina, benzoxazina, tetrahidrobenzazepina, dihidroazabenzociclohepteno y tetrahidroquinolina;

35 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, -(CH₂)_rC(O)R^a, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}, o alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-2 R^{4a}; y

40 R¹¹ es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), haloalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_s-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-3 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

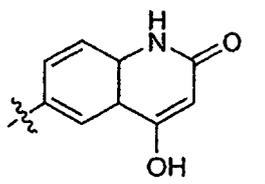
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

45 L₁ es -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -C(Me)=CH-, -C≡C-, -CH₂NH-, -CH₂O-, -NHNH-, -SCH₂-, -SO₂CH₂- o -OCH₂-;

L₂ es -CONH- o -NHCO-;

con la condición de que cuando L₁ sea -NHNH-, -OCH₂- o -SCH₂-, entonces L₂ sea -CONH-;

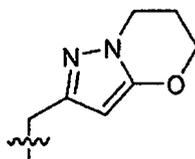
R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



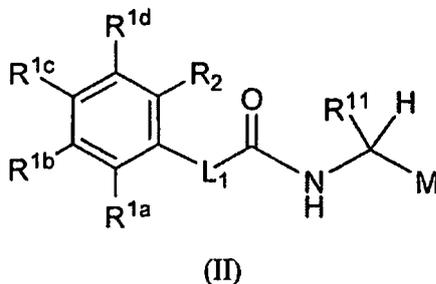
R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, OCF_3 , CF_3 , CN, NO_2 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-2 R^{4a} , o alqueno C_{2-4} sustituido con 0-2 R^{4a} ; y

- 5 R^{11} es $-\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_p\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{CH}_2\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2(3\text{-pirazol-1-il-Ph})$, $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2(1,3\text{-dimetil-pirazol-4-ilo})$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_5\text{-fenilo}$ sustituido con 0-2 R^{11b} , o $-(\text{CH}_2)_5\text{-heterociclo}$ de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} , en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, piperidina, piperazina y piridina;

como alternativa, R^{11} es

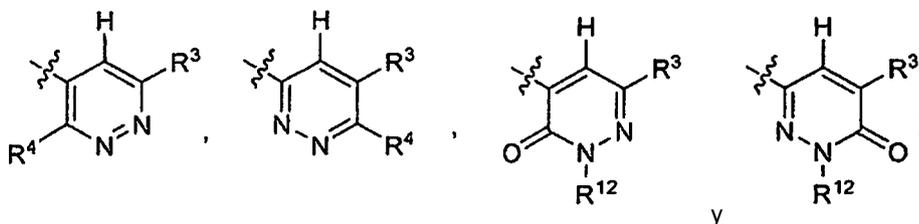


4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



- 15 o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

M se selecciona entre el grupo que consiste en:



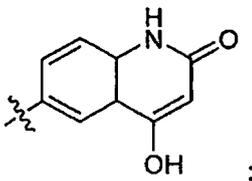
L_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, o $-\text{SCH}_2-$;

- 20 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, CF_3 , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, CN, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$ o alquilo C_{1-4} ;

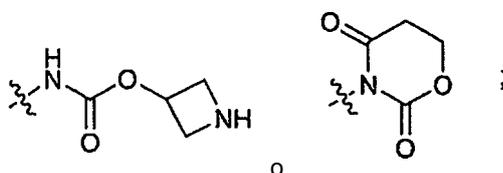
R^2 es $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^7\text{R}^8$ o heterociclo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y $\text{S}(\text{O})_p$, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b} ;

R^{2b} es, independientemente cada vez que aparece, F, Br, Cl, OCF_3 , CF_3 , OR^a , SR^a , CN, NR^7R^8 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ o alquilo C_{1-4} ;

R³ es, independientemente cada vez que aparece, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-3 R^{3a}, -(CH₂)_r-piridilo sustituido con 0-3 R^{3b}, -(CH₂)_r-tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



- 5 R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NR⁷R⁸, -NHC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rC(O)OR^a, -C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^a, -(CH₂)_rNR⁸CO₂R^c, -C(O)NR⁸R⁹, haloalquilo C₁₋₄, haloalquiloxi- C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-fenilo,



R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CN, NO₂, -(CH₂)_rOR^a, -CH(OH)CH₂OH, -(CH₂)_rSR^a, C(O)R^a, C(O)OR^a, -(CH₂)_rS(O)₂R^c, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, C(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₄ o alqueno C₂₋₄;

- 10 R⁷ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH o bencilo;

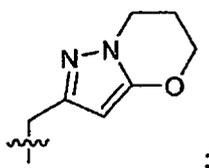
R⁸ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH o bencilo;

como alternativa, R⁷ y R⁸, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S(O)p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f;

- 15 R⁹ es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆ o bencilo; como alternativa, R⁸ y R⁹, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-2 heteroátomos más seleccionados entre N, O y S(O)p, en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

- 20 R¹¹ es -CH₂OR^a, -CH₂CH₂OR^a, -CH₂S(O)_pR^c, -CH₂CH₂S(O)_pR^c, -CH₂NR⁷R⁸, -CH₂CH₂NR⁷R⁸, -CH₂C(O)R^a, -CH₂CH₂C(O)R^a, -CH₂C(O)OR^a, -CH₂CH₂C(O)OR^a, -CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂CH₂C(O)NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)R^c, -CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂CH₂NR⁸C(O)OR^c, -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_s-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, o -(CH₂)_s-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, tiazol, tiadiazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, piperidina, piperazina y piridina;

- 25 como alternativa, R¹¹ es



R^{11b} es, independientemente cada vez que aparece H, F, CF₃, CN, NO₂, NH₂, alquilo C₁₋₄, OMe, OEt, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -S(O)_pR^c, -C(O)NHMe, -NHCOMe, -NHCONHMe, -NHCOCH₂N(Me)₂, -NHC(O)OBn, ciclopropilo o ciclopropilmetilo;

- 30 R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^f o bencilo;

R^a es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^f, o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^f;

R^c es, independientemente cada vez que aparece, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^f, cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo;

R^d es, independientemente cada vez que aparece, 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)NP⁸R⁹, -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 alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e;

5 R^e es, independientemente cada vez que aparece, =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;

10 R^f es, independientemente cada vez que aparece, H, =O, -(CH₂)_rOR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁹R^g, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -OC(O)R^g, -NR⁹C(O)R^g, -C(O)NR⁹R^g, -SO₂NR⁹R^g, -NR⁹SO₂NR⁹R^g, -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, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, o -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p;

R^g es, independientemente cada vez que aparece, H, alquilo C₁₋₆, o -(CH₂)_n-fenilo;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

15 r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

L₁ es -CH₂CH₂- o -CH=CH-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, o Me;

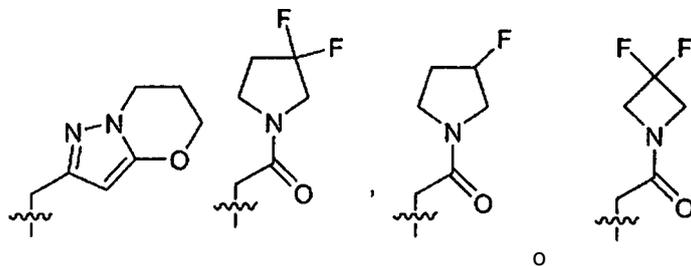
20 R² es heterociclo de 5 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol, triazol y tetrazol; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b};

R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a};

25 R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CH₂O(alquilo C₁₋₄), -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -S-alquilo C₁₋₄, -CH₂S(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂-alquilo C₁₋₄, -CH₂S(O)₂-alquilo C₁₋₄, C(O)OH, C(O)NR⁸R⁹ o C(O)O(alquilo C₁₋₄); y

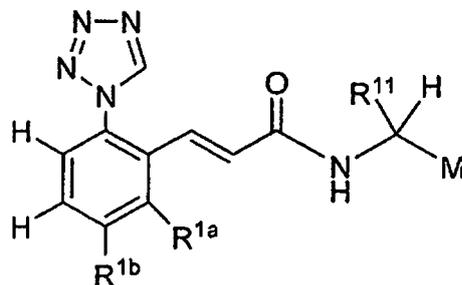
30 R¹¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, bencilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂O(alquilo C₁₋₆), -CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂CH₂S(O)_p(alquilo C₁₋₆), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)(alquilo C₁₋₄), -CH₂NHC(O)O(alquilo C₁₋₄), -CH₂NH(alquilo C₁₋₄), -CH₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂C(O)NH(alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH), -CH₂C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -CH₂NHC(O)Ph, -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), -CH₂NHS(O)₂(3-(pirazol-1-il)-Ph), -CH₂NHS(O)₂(1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), o -CH₂-heterociclo de 4 a 6 miembros sustituido con 0-2 R^{11b}, en el que dicho heterociclo se selecciona entre el grupo que consiste en: azetidina, oxazolidin-2-ona, pirrolidina, pirazol, triazol, tiadiazol, oxadiazol, piperidina y piridina;

como alternativa, R¹¹ es



35

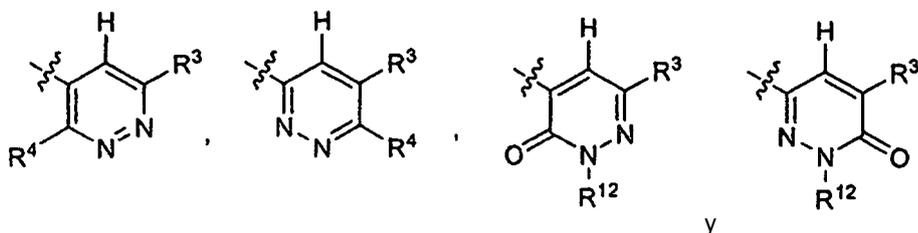
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (III):



(III)

o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

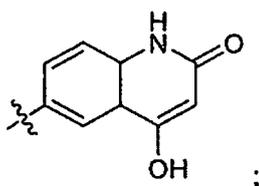
M se selecciona entre el grupo que consiste en:



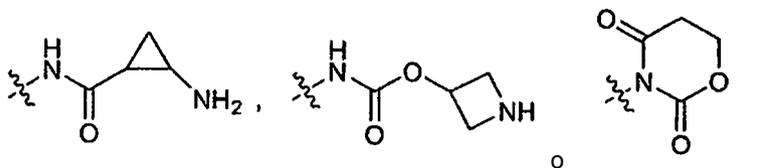
5 R^{1a} es H o F;

R^{1b} es Cl o Me;

R^3 es, independientemente cada vez que aparece, $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} , $-(CH_2)_r$ -piridilo sustituido con 0-2 R^{3a} , $-(CH_2)_r$ -tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a} , o



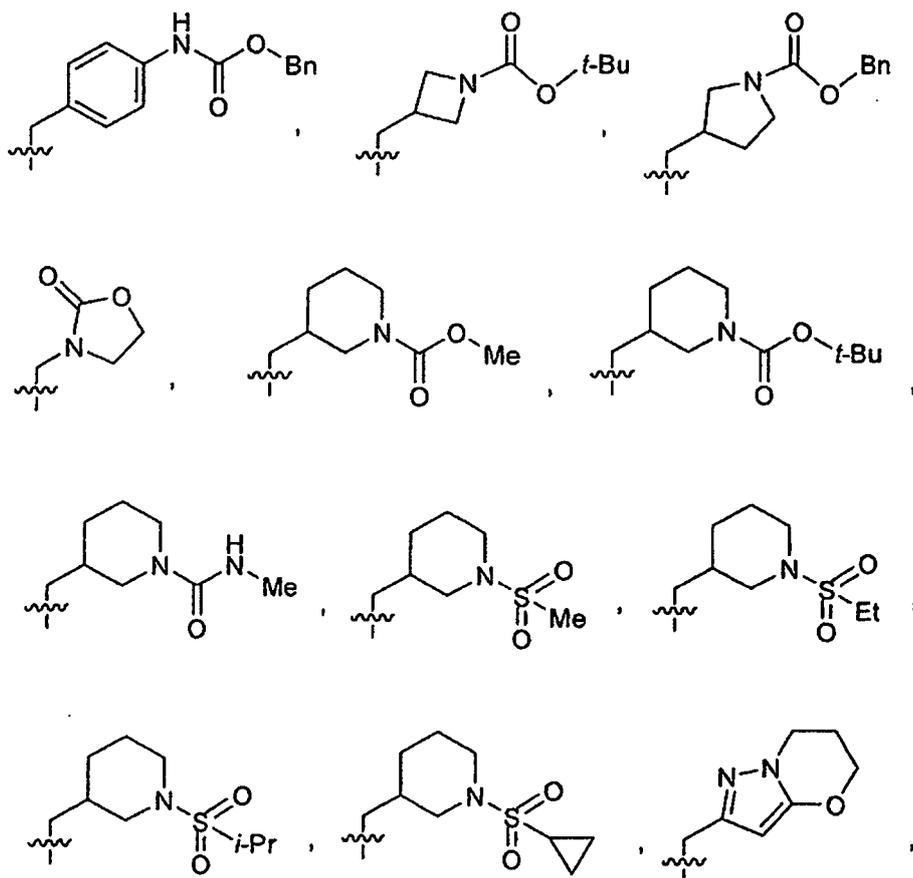
10 R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, F, NH_2 , $-NHC(O)OMe$, $-NHC(O)OEt$, $-NHC(O)CH_2OH$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)OH$, $-NHC(O)OCH_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)O(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-NHC(O)CH_2OC(O)Me$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)O(CH_2)_2OMe$, $-NHC(O)NHC(CH_2)_2OH$, $-NHC(O)NHC(Me)_2CH_2OH$,



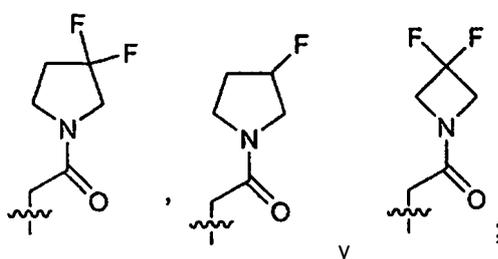
15 R^4 es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, $-CH=CH_2$, OH, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, OMe, OEt, SMe, $-CH_2SMe$, SEt, SO_2Me , $-CH_2SO_2Me$, SO_2Et , CN, $C(O)OH$, $C(O)OMe$, $-CH_2N(Me)_2$, $C(O)NH_2$, o $C(O)NHMe$;

20 R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4- NH_2 -bencilo, 4- $NHCOMe$ -bencilo, 4- $NHCONHMe$ -bencilo, 4- $NHCOCH_2N(Me)_2$ -bencilo, $-CH_2SMe$, $-CH_2S$ (neopentilo), $-(CH_2)_2SMe$, $-(CH_2)_2S(O)Me$, $-CH_2S(O)_2Me$, $-CH_2S(O)_2$ (neopentilo), $-(CH_2)_2S(O)_2Me$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OMe$, $-CH_2C(O)O$ (t-Bu), $-CH_2NHC(O)Me$, $-CH_2NHC(O)$ (t-Bu), $-CH_2NHC(O)Ph$, $-CH_2NHS(O)_2$ (3-(pirazol-1-il)-Ph), $-CH_2NHS(O)_2$ (1,3-dimetil-pirazol-4-ilo), $-CH_2NHC(O)O$ (t-Bu), $-CH_2NH$ (i-Pr), $-CH_2C(O)NH$ (CH_2CH_2OH), $-CH_2C(O)NH$ (t-Bu), $-CH_2C(O)N(Me)_2$, $-CH_2C(O)NMe$ (i-Pr), $-CH_2C(O)$ (pirrolidin-1-ilo), $-CH_2C(O)$ (3-OH-pirrolidin-1-ilo),

- 5 -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidín-3-il)metilo, (1-acetil-azetidín-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-iso-propil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,



10

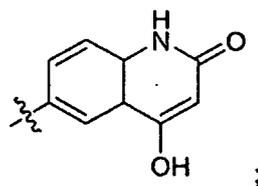


R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe; y

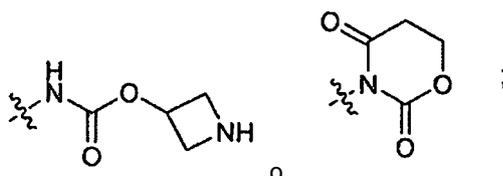
r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0,1 y 2.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

- 15 R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, piridilo sustituido con 0-2 R^{3a}, tiazolilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OEt, -NHC(O)CH₂OH, -NHC(O)OCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)NH₂, -NHC(O)CH₂OC(O)Me, -NHC(O)O(CH₂)₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂OMe, -NHC(O)NHC(CH₂)₂OH, -NHC(O)NHC(Me)₂CH₂OH,

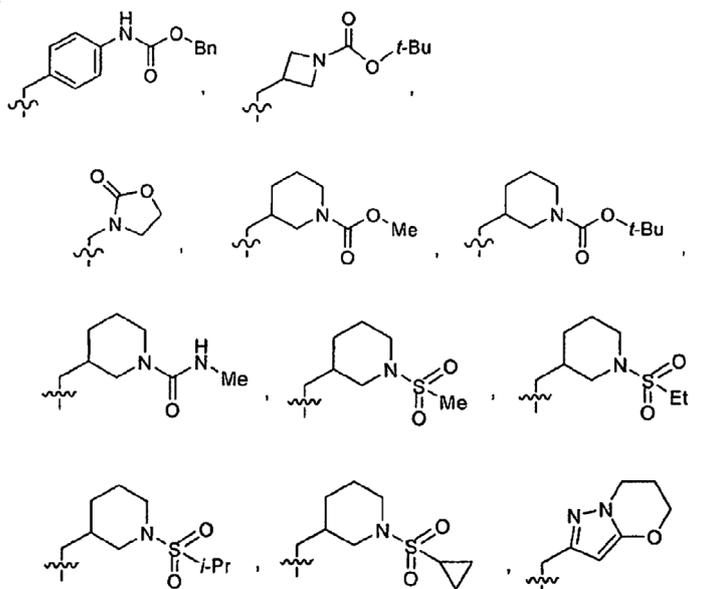


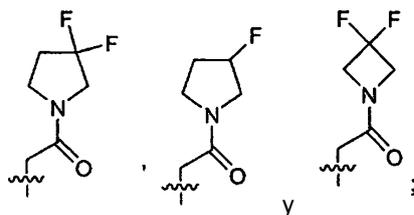
5

R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, OEt, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂ o C(O)NHMe;

R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂SMe, -(CH₂)₂SMe, -(CH₂)₂S(O)Me, -CH₂S(O)₂Me, -(CH₂)₂S(O)₂Me, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂NHC(O)(t-Bu), -CH₂NHC(O)O(t-Bu), -CH₂NH(i-Pr), -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (azetidín-3-il)metilo, (1-acetil-azetidín-3-il)metilo, (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (2-isopropil-tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfinil)-1H-pirazol-3-il)metilo, (1-Me-5-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-3-il)metilo, (pirrolidin-3-il)metilo, (1-Et-pirrolidin-3-il)metilo, (1-acetil-pirrolidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropilmetil)-pirrolidin-3-il)metilo, (2-(i-Pr)-tiazol-4-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (5-(t-Bu)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metilo, (piperidin-3-il)metilo, (piperidin-4-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (1-(ciclopropanocarbonil)-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-Me-pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,

20





R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH o -CH₂C(O)OMe.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que:

R³ es, independientemente cada vez que aparece, fenilo sustituido con 0-2 R^{3a}, o



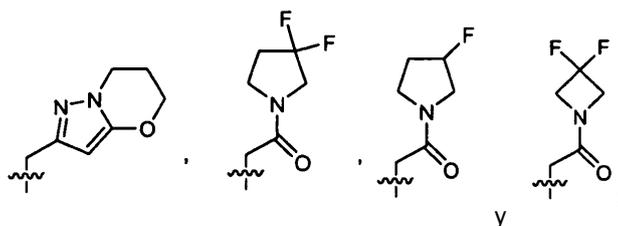
5

R^{3a} es, independientemente cada vez que aparece, NH₂, -NHC(O)OMe, -NHC(O)OCH₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂C(O)NH₂, -NHC(O)O(CH₂)₂OH, -NHC(O)O(CH₂)₂OMe o -NHC(O)NHC(CH₂)₂OH;

R⁴ es, independientemente cada vez que aparece, H, F, Cl, Me, Et, -CH=CH₂, OH, -CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, OMe, SMe, -CH₂SMe, SEt, SO₂Me, -CH₂SO₂Me, SO₂Et, CN, C(O)OH, C(O)OMe, -CH₂N(Me)₂, C(O)NH₂ o C(O)NHMe;

10 R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 4-NH₂-bencilo, 4-NHCOMe-bencilo, 4-NHCONHMe-bencilo, 4-NHCOCH₂N(Me)₂-bencilo, -CH₂C(O)OMe, -CH₂C(O)O(t-Bu), -CH₂NHC(O)Me, -CH₂C(O)NH(CH₂CH₂OH), -CH₂C(O)NH(t-Bu), -CH₂C(O)N(Me)₂, -CH₂C(O)NMe(i-Pr), -CH₂C(O)(pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(3-OH-pirrolidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-OH-piperidin-1-ilo), -CH₂C(O)(4-Me-piperazin-1-ilo), (1-Et-pirazol-3-il)metilo, (4-Me-tiazol-2-il)metilo, (tiazol-4-il)metilo, (5-metoxi-1-Me-1H-pirazol-3-il)metilo, (4,5-dimetiltiazol-2-il)metilo, (5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metilo, (1-acetil-piperidin-3-il)metilo, (1-propionil-piperidin-3-il)metilo, (1-isobutiril-piperidin-3-il)metilo, (pirid-3-il)metilo, (6-NH₂-pirid-3-il)metilo, (pirid-4-il)metilo,

15



R¹² es, independientemente cada vez que aparece, H, Me, -CH₂CH₂OH o -CH₂C(O)OH.

20 9. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en terapia; preferentemente para tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico

25 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cavidades del corazón o en la circulación periférica.

30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de implantes, dispositivos, o procedimientos médicos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o un estereoisómero, un tautómero, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno tromboembólico.

5 14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, y trastornos tromboembólicos en las cavidades del corazón o en la circulación periférica.

10 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia de riñón, embolia pulmonar, y la trombosis que resulta de implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que la sangre se expone una superficie artificial que promueve la trombosis.