

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 345**

51 Int. Cl.:

C07D 233/54 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2005 E 05760871 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013 EP 1765789**

54 Título: **Derivados y compuestos relacionados de N-(1- (1-bencil-4-fenil-1h-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)benzamida como inhibidores de la proteína quinesina de huso (KSP) para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:
18.06.2004 US 580927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2013

73 Titular/es:
**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**WANG, WEIBO; BARSANTI, PAUL, A.;
XI, YI; BOYCE, RUSTUM, S.;
PECCHI, SABINA; BRAMMEIER, NATHAN;
PHILLIPS, MEGAN; MENDENHALL, KRIS;
WAYMAN, KELLY; LAGNITON, LIANA, MARIE;
CONSTANTINE, RYAN; YANG, HONG;
MIEULI, ELIZABETH; RAMURTHY, SAVITHRI;
JAZAN, ELISA; SHARMA, ANU;
RAMA, JAIN; SABRAMANIAN, SHARADHA;
RENHOWE, PAUL; BAIR, KENNETH WALTER;
DUHL, DAVID; WALTER, ANNETTE;
ABRAMS, TINYA; HUH, KAY;
MARTIN, ERIC; KNAPP, MARK y
LE, VINCENT**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 409 345 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 y compuestos relacionados de N-(1- (1-bencil-4-fenil-1h-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)benzamida como inhibidores de la proteína quinesina de huso (KSP) para el tratamiento del cáncer

Antecedentes de la invención

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de imidazol sustituidos y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones de estos compuestos junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, y uso de estos compuestos.

Estado de la técnica

10 Las quinesinas son proteínas motoras que utilizan trifosfato de adenosina para enlazarse a los microtúbulos y generar fuerza mecánica. Las quinesinas se caracterizan por un dominio motor que tiene aproximadamente 350 residuos de aminoácidos. Las estructuras cristalinas de varios dominios motores de quinesina han sido resueltas.

15 Actualmente, se han identificado aproximadamente cien proteínas relacionadas con quinesina (KRP). Las quinesinas están involucradas en una variedad de procesos biológicos celulares incluyendo el transporte de organelos y vesículas, y mantenimiento del retículo endoplasmático. Varios KRP interactúan con los microtúbulos del huso mitótico o con los cromosomas directamente y parecen jugar un papel central durante las etapas mitóticas del ciclo celular. Estos KRP mitóticos son de interés particular para el desarrollo de terapias contra el cáncer.

20 La proteína quinesina de huso (KSP) (también conocida como Eg5, HsEg5, KNSL1, o KIF11) es una de varias proteínas motoras similares a la quinesina que se localizan en el huso mitótico y de las que se sabe son requeridas para la formación y/o función del huso mitótico bipolar.

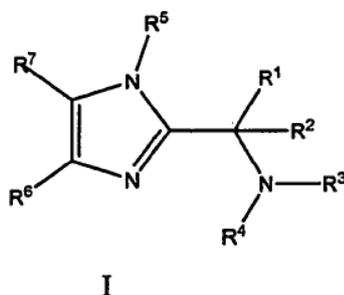
25 En 1995, el agotamiento de la KSP utilizando un anticuerpo dirigido contra el terminal C de la KSP demostró detener las células HeLa en la mitosis con disposiciones de microtúbulos monoastrales (Blangy et al., Cell 83: 1159-1169, 1995). Las mutaciones en los genes *bimC* y *cut7*, los cuales se consideran los homólogos de KSP, causan el fallo en la separación de los centrosomas en *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P., y N.R. Morris, Cell 60: 1019-1027, 1990) y en *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I., y M. Yanagida, Nature 347:563-566, 1990)). El tratamiento de las células bien sea con ATRA (todos los ácidos transretinoicos), el cual reduce la expresión de KSP a nivel de la proteína, o el agotamiento de la KSP utilizando oligonucleótidos antisentido reveló una inhibición significativa del crecimiento en células de carcinoma pancreático DAN-G indicando que la KSP podría estar involucrada en la acción antiproliferativa de todos los ácidos transretinoicos (Kaiser, A., et al., J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). De manera interesante, la proteína quinasa pEg2 relacionada con *Xenopus laevis Aurora* demostró asociarse y fosforilar la XI Eg5 (Giet, R., et al, J. Biol. Chem. 274: 15005-15013, 1999). Los sustratos potenciales de las quinasas relacionadas con Aurora son de interés particular para el desarrollo de fármacos contra el cáncer. Por ejemplo, las quinasas Aurora 1 y 2 son sobreexpresadas a nivel de proteína y ARN y los genes son amplificados en pacientes con cáncer de colon.

35 El primer inhibidor de moléculas pequeñas permeable a las células para KSP, "monastrol," demostró detener las células con husos monopolares sin afectar la polimerización de los microtúbulos tal como lo hace la quimioterapia convencional tal como taxanos y alcaloides vinca (Mayer, TU, et al, Science 286: 971-974, 1999). El monastrol fue identificado como un inhibidor en las selecciones basadas en fenotipos y se sugirió que este compuesto podría servir como candidato para el desarrollo de fármacos anticáncer. La inhibición fue determinada como no competitiva con respecto al trifosfato de adenosina y como rápidamente reversible (DeBonis, S., et al., Biochemistry 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., et al., J. Cell Biol. 150:975-988, 2000).

A la luz de la importancia de la quimioterapia mejorada, hay necesidad de inhibidores de KSP que sean inhibidores in vivo efectivos de proteínas KSP y relacionadas con KSP.

Resumen de la invención

45 Esta invención está dirigida a compuestos de imidazol sustituido que modulan la actividad de KSP representados por la fórmula I:



en donde:

R¹ se selecciona del grupo consistente de aminoacilo, acilamino, carboxilo, carboxil éster, arilo, y alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo;

5 R² se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, y arilo;

R³ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno y -X-A, en donde X se selecciona del grupo consistente de -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂-N(R)-, donde R es hidrógeno o alquilo; y

A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, -S(O)₂-R⁹ donde R⁹ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;

o R¹ y R³, junto con el átomo de carbono enlazado a R¹ y el átomo de nitrógeno enlazado a R³ forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

20 R⁴ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo lineal, -alquilen-aminoacilo, -alquilen-oxiacilo, -alquileneaciloxi, -alquilen-hidroxilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo sustituido, y - [alquilen]_p-NR¹⁰R¹¹ en donde p es un entero de 0 a 1,

25 alquilen es un alquilen de cadena recta opcionalmente mon-o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo, espirocicloalquilo, y halo;

R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido,

o cuando R¹⁰ es hidrógeno, R¹¹ es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

30 o cuando R¹ y R³, junto con los átomos de carbono y nitrógeno enlazados respectivamente a los mismos, no forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, entonces R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno enlazado a los mismos, forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R⁵ se selecciona del grupo consistente de L-A¹, en donde L se selecciona del grupo consistente de -S(O)_q- donde q es uno o dos, y C₁ a C₅ alquilen opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o acilamino; y

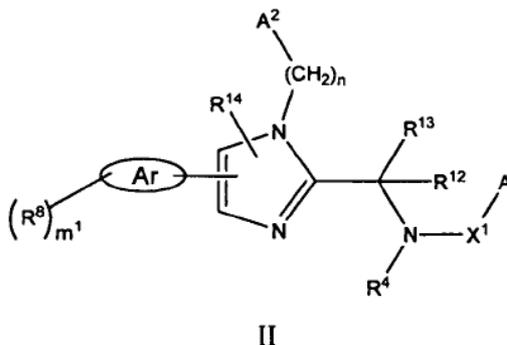
35 A¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido; y

uno de R⁶ o R⁷ se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con -(R⁸)_m donde R⁸ es como se define aquí y m es un entero de 1 a 3, y

el otro de R^6 o R^7 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo, y alquilo;

R^8 se selecciona del grupo consistente de ciano, alquilo, alqueno, alquino, $-CF_3$, alcoxi, halo, e hidroxilo; o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención está dirigida a compuestos representados por la fórmula II:



5

en donde:

Ar se selecciona del grupo consistente de fenilo, piridinilo, pirazinilo, y tiazolilo;

X^1 se selecciona del grupo consistente de $-C(O)-$ y $-S(O)_2-$;

10

A^2 se selecciona del grupo consistente de arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, halo, hidroxilo, y nitro;

A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido,

15

en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, $-S(O)_2-R^9$ donde R^9 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;

20

R^4 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo lineal, $-alquilen-aminoacilo$, $-alquilen-oxiacilo$, $-alquilenealcoxi$, $-alquilen-hidroxilo$, $-[alquilen]_p$ -que contiene nitrógeno heterociclilo, $-[alquilen]_p$ -que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, $-[alquilen]_p$ -que contiene nitrógeno heteroarilo, $-[alquilen]_p$ -que contiene nitrógeno heteroarilo sustituido, y $-[alquilen]_p-NR^{10}R^{11}$ en donde p es un entero de 0 a 1,

25

alquilen es un alquilen de cadena recta opcionalmente mono-o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo, espirocicloalquilo, y halo;

30

R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $-S(O)-alquilo$, $-S(O)-alquilo$ sustituido, $-S(O)_2-alquilo$, $-S(O)_2-alquilo$ sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido o cuando R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

o cuando R^{13} y A, junto con el átomo de carbono y el grupo X^1 enlazado respectivamente al mismo, no forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, entonces X^1-A y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno enlazado a los mismos, forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

35

R^8 se selecciona del grupo consistente de ciano, alquilo, alqueno, alquino, $-CF_3$, alcoxi, halo, e hidroxilo;

R¹² es hidrógeno, alquilo;

R¹³ es alquilo o arilo;

R¹³ y X¹-A, junto con el átomo de carbono enlazado a R¹³ y el átomo de nitrógeno enlazado a X¹ se unen para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

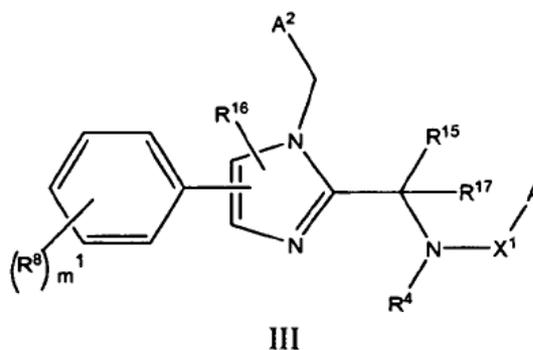
5 R¹⁴ es hidrógeno o C₁ a C₄ alquilo;

m¹ es un entero igual a 0 a 2;

n es un entero igual a 1 a 3; o

sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención está dirigida a compuestos representados por la fórmula III:



10

en donde:

X¹ es -C(O)- o -S(O)₂-;

15

A² se selecciona del grupo consistente de arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, halo, hidroxilo, y nitro;

20

A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido,

en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, -S(O)₂-R⁹ donde R⁹ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;

25

R⁸ se selecciona del grupo consistente de alquilo, alqueno, alquino, -CF₃, alcoxi, halo, e hidroxilo;

R⁴ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo lineal, -alquilen-aminoacilo, -alquilen-oxiacilo, -alquileneaciloxi, -alquilen-hidroxilo, -[alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo, -[alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, -[alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo, -[alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo sustituido, y -[alquilen]_p-NR¹⁰R¹¹ en donde p es un entero de 0 a 1,

30

alquilen es un alquilen de cadena recta opcionalmente mono -o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo, espirocicloalquilo, y halo;

5 R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido o cuando R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido; o cuando R^{15} y A, junto con los átomos de carbono y X^1 enlazado respectivamente a los mismos, no forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, entonces X^1 , A y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno enlazado a los mismos, forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R^{15} se selecciona del grupo consistente de etilo, isopropilo, t-butilo, o fenilo;

R^{15} y X^1 -A, junto con el átomo de carbono enlazado a R^{15} y el átomo de nitrógeno enlazado a X^1 se unen para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

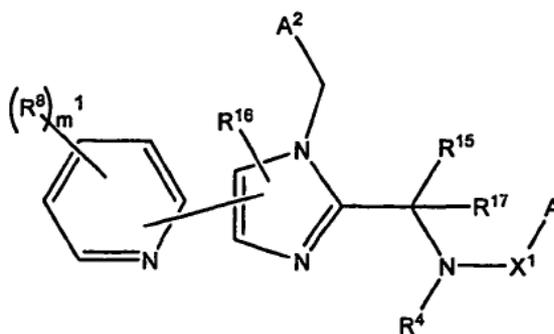
10 R^{16} es hidrógeno o metil;

R^{17} es hidrógeno o metil;

m^1 es un entero igual a 0, 1 o 2;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En aún otra realización preferida, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula IV:

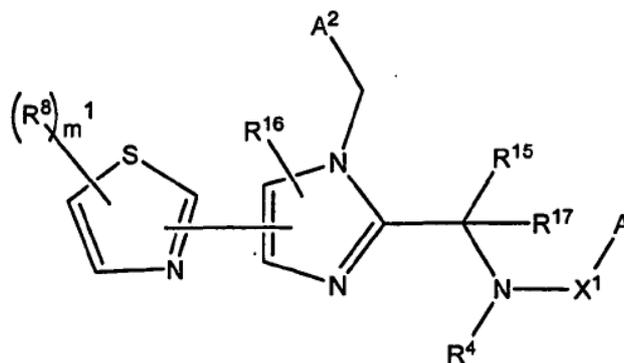


IV

15

en donde X^1 , A, A^2 , R^4 , R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , y m^1 son como se definió anteriormente.

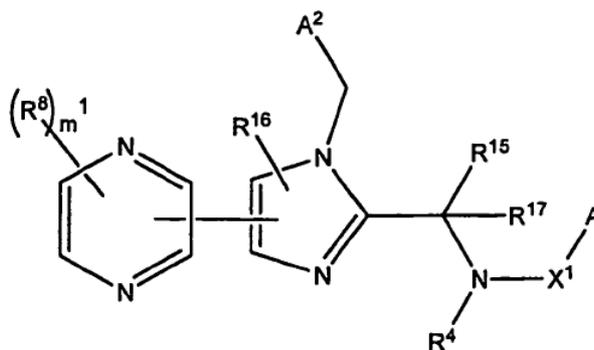
En otra realización, los compuestos de esta invención están representados por la fórmula V:



V

en donde X^1 , A, A^2 , R^4 , R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , y m^1 son como se definió anteriormente.

En aún otra realización, la invención está dirigida a compuestos de la fórmula VI:



VI

en donde X^1 , A, A^2 , R^4 , R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , y m^1 son como se definió anteriormente.

- 5 También se provee una composición que comprende un compuesto de las fórmulas I - VII (incluyendo mezclas de los mismos) y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones de la invención

Las siguientes realizaciones se seleccionan a partir de realizaciones en las cuales el compuesto es cualquiera de las fórmula I-VII, dependiendo de la variable discutida.

- 10 En una realización, R^1 (o R^{13} o R^{15}) es un grupo tal como metilo, *iso*-propilo, *t*-butilo, 1-metil-*n*-prop-1-ilo, fenilo, y 2-hidroxi-*iso*-propilo.

En una realización, R^2 (o R^{12} o R^{17}) es un grupo tal como hidrógeno, metilo, y etilo.

- 15 En una realización, X o X^1 es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo no sustituido tal como 1,3-benzotiadiazol-4-ilo, *t*-butoxi, butoxi, *n*-butoxi, carboxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxi, etoxi, furan-3-ilo, hidrógeno, isoxazol-3-ilo, metoxi, metilo, 2-metilpropoxi, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, *n*-propoxi, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y tiazol-4-ilo.

- 20 En otra realización, X o X^1 es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo no sustituido tal como 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-dihidrobenzo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-y, isooxazol-5-ilo, morfolin-2-ilo morfolino, oxazol-4-ilo, piperidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-N-ilo, tetrazol-5-ilo, y tiadiazol-4-ilo.

- 25 En una realización, X o X^1 es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo arilo o heteroarilo sustituido tal como 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-*t*-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, y 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo.

- 30 En otra realización, X o X^1 es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo arilo o heteroarilo sustituido tal como 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina, y 1-metilbencimidazol-2-ilo.

En una realización, X o X^1 es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo heterociclilo sustituido o cicloalquilo tal como 3-[(aminoacetil)amino]ciclohexilo y 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo.

En otra realización, X o X¹ es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo heterociclilo sustituido o cicloalquilo tal como 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxycarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo, y 3-hidroxi-pirrolidin-5-ilo.

5 En una realización, X o X¹ es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo alquilo sustituido tal como 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, *p*-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-il)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, y 2H-tetrazol-2-ilmetilo.

10 En otra realización, X o X¹ es C(O) o S(O)₂ y A es un grupo alquilo sustituido tal como imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo, y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo.

En una realización, X o X¹ es C(O) o S(O)₂ y R¹ y R³ están ciclizados para formar un grupo heterociclilo divalente tal como 2-oxopiperidin-N-6-ilo o pirrolidin-1-ilo.

15 En una realización, R³ y R⁴ (O R⁴ / X¹-A) cicliza para formar 1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona o 6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-8-ona.

En una realización, A es N-metilaminocarbonilo.

20 En una realización, R⁴ es un grupo tal como hidrógeno, piperidin-4-ilo, -(CH₂)₂-NH₂, -CH₂-azetidín-3-ilo, -CH₂-(2,5-dihidropirrol-3-il), -(CH₂)₃-imidazol-1-ilo, -CH₂-(1H-imidazol-4-il), -CH₂-piridin-3-ilo, -CH₂-(2-hidroxi-piridin-4-il), -CH₂-(6-hidroxi-piridin-3-il), -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-pirrolidin-3-ilo, -CH₂-(3-fluoropirrolidin-3-il), -CH₂-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il), -CH₂-(4-fluoropirrolidin-3-il), -CH₂-(4-hidroxi-pirrolidin-3-il), -CH₂-(2-hidroxi-metilpirrolidin-3-il), -CH₂-piperidin-3-ilo, -CH₂-[1H-(1,2,3-triazol-4-il)], -CH₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₃-OH, -(CH₂)₃-O(CO)-fenilo, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₃, -(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-NHOCCH₃, -(CH₂)₃-NHOSO₂CH₃, -(CH₂)₃NH-(5-cianopiridin-2-il), -(CH₂)₃NH-ciclopropilo, -(CH₂)₃NH-ciclobutilo, -(CH₂)₃-(1H-imidazol-2-il), -(CH₂)₃-(2-hidroxi-etilpiperidin-1-il), -(CH₂)₃NH(2-hidroxi-metilfenil), -(CH₂)₃NH-(5-trifluorometilpiridin-2-il), -(CH₂)₃NHCH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₃NHCH₂-(5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il), -(CH₂)₃NHCH₂-(5-metoxi-1H-indazol-3-il), -(CH₂)₃NHCH₂-(6-fluoro-1H-indazol-3-il), -CH₂CHOHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₂OH)CH₂NH₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-(4-metilpiperazin-1-il), -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)OH, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₂NH₂, -(CH₂)₂NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₂CH₂OH, -(CH₂)₃-NHCH₂CO₂H, -(CH₂)₃-NHCH₂CO₂CH₃, -(CH₂)₃-N(CH₂CH₂OH)₂, -(CH₂)₃-NHCH(CH₂OH)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂-CH(NH₂)CH₂OCH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂F, -CH₂CHFCH(NH₂)CH₂OH, y -(CH₂)₂spirociclopropil-NH₂.

25 En una realización, L es metileno (n=1 en la fórmula II) y A¹ o A² es un grupo tal como fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxi-fenilo, 3-metoxifenilo, 1-(5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tiazol-4-ilo, y 5-trifluorometilfuran-2-ilo.

30 En una realización, R⁷ (R¹⁴/R¹⁶) es hidrógeno, halo, o metil y R⁶ (Ar-(R⁸)_m) es un grupo tal como fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo, y 3-trifluorometilfenilo.

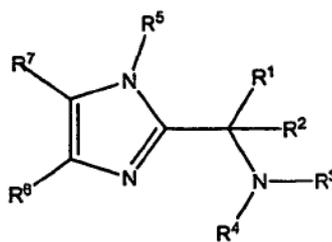
En otra realización, R⁶ es hidrógeno, halo, o metil y R⁷ es un grupo tal como 3-fluorofenilo.

40 En una realización, m¹ es 0, 1 o 2. En otra realización, n es 1.

Realizaciones de la invención también incluyen las realizaciones definidas en las reivindicaciones anexas.

Realizaciones alternas

En una realización alterna, la invención está dirigida a compuestos representados por la siguiente fórmula:



VII

en donde:

R¹ es aminoacilo, acilamino, carboxilo, carboxil éster, arilo, C₁ a C₆ alquilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo;

5 R² se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₆ alquilo, y arilo;

R³ es X-A, en donde A se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de C₁ a C₆ alquilo, C₁ a C₆ alquilo sustituido, C₁ a C₆ alcoxi, C₁ a C₆ alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, y nitro y X se selecciona del grupo consistente de -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂-NR, donde R es hidrógeno o C₁ a C₆ alquilo;

10 R¹ y R³, junto con el átomo de carbono enlazado a R¹ y el átomo de nitrógeno enlazado a R³ forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

15 R⁴ se selecciona del grupo consistente de -alquilen-aminoacilo, -alquilen-oxiacilo, -alquilen-hidroxilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno arilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno arilo sustituido, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo, - [alquilen]_p-que contiene heteroarilo sustituido con nitrógeno y - [alquilen]_p-NR⁹R^b en donde p es un entero de 0 a 1, alquilen es un alquilen C₁ a C₆ de cadena recta opcionalmente mono -o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo y halo; Ra y Rb son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, C₁ a C₆ alquilo, C₁ a C₆ alquilo sustituido, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido o cuando Ra es hidrógeno, Rb es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

20 R⁵ se selecciona del grupo consistente de L-A', en donde L se selecciona del grupo consistente de -S(O)_q- donde q es uno o dos, y C₁ a C₅ alquilen, opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o acilamino; y A' se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido; y

30 uno de R⁶ o R⁷ se selecciona del grupo consistente de arilo y heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituido con -(R⁸)_m donde R⁸ es como se define aquí y m es un entero de 0 a 3, y el otro de

R⁶ y R⁷ es hidrógeno o C₁ a C₆ alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo consistente de C₁ a C₆ alquilo, C₂ a C₆ alquilenilo, C₂ a C₆ alquiniilo, -CF₃, C₁ a C₆ alcoxi, halo, e hidroxilo;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Compuestos representativos de la invención

Compuestos específicos dentro del alcance de esta invención se ejemplifican en las Tablas 1, 2 y 3 en la sección experimental.

Usos y composiciones de la invención

También se provee una composición que comprende un compuesto de las fórmulas I-VII (incluyendo mezclas de los mismos) y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto, la presente invención provee el uso de un compuesto de la invención en la manufactura de un medicamento para uso en un método para tratamiento de un paciente mamífero que sufre de un desorden mediado, al menos en parte, por KSP. De la misma forma, la presente invención provee un compuesto de la invención para uso en métodos para el tratamiento de un paciente mamífero que requiere tal tratamiento que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-VII (incluyendo mezclas de los mismos) bien sea solos o en combinación con otros agentes anticáncer.

Descripción detallada de la invención

10 A. Definiciones y revisión

Como se discutió anteriormente, la presente invención está dirigida a nuevos compuestos de imidazol sustituidos.

15 Se entiende que la terminología utilizada aquí es para el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende limitar el alcance de la presente invención, la cual está definida en las reivindicaciones anexas. Debe notarse que tal como se utilizan aquí y en las reivindicaciones, las formas singulares "un", "una" y "el o la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un cierto número de términos que serán definidos con los siguientes significados:

20 Tal como se utiliza aquí, "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares.

El término "alquilo lineal" se refiere a un grupo alquilo que no está ramificado.

25 "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3, y preferiblemente de 1 a 2, sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, ésteres de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, espirocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido en donde dichos sustituyentes están definidos aquí.

30 "Alquilenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen preferiblemente de 1 a 5 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono los cuales son de cadena recta o ramificada. Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-) y similares.

"Alcoxi sustituido" se refiere al grupo alquil-O-" el cual incluye, a manera de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi y similares.

"Alcoxi sustituido" se refiere al grupo "alquil-O- sustituido".

35 "Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil-C(O)- sustituido, alquenil-C(O)-, alquenil-C(O)- sustituido, alquenilo, alquiniil-C(O)-, alquiniil-C(O)-cicloalquil-C(O)- sustituido, alquenilo, cicloalquil-C(O)- sustituido, alquenilo, aril-C(O)-, aril-C(O)- sustituido, alquenilo, heteroaril-C(O)-, heteroaril-C(O)- sustituido, alquenilo, heterociclilo-C(O)-, y heterociclilo sustituido-C(O)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo, alquiniil sustituido, alquenilo, alquiniil sustituido, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

40 "Aminoacilo" se refiere al grupo -C(O)NRR donde cada R se selecciona independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo, alquiniil, alquiniil sustituido, alquenilo, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido y donde cada R está unido para formar con el átomo de nitrógeno un anillo heterociclilo o heterociclilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquenilo, alquiniil, alquiniil sustituido, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Aciloxi" se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil-C(O)O- sustituido, alquenilo, alquenil-C(O)O-, alquenil-C(O)O- sustituido, alquenilo, alquiniil-C(O)O-, alquiniil-C(O)O- sustituido, alquenilo, aril-C(O)O-, aril-C(O)O- sustituido, alquenilo, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O- sustituido, alquenilo, heteroaril-C(O)O-, heteroaril-C(O)O- sustituido,

alqueno, heterociclilo-C(O)O-, y heterociclilo sustituido-C(O)O- en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alqueno, alquino, alquino sustituido, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

- 5 "Oxácido" o "ésteres de carboxilo" se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, alqueno, -C(O)O-alqueno, -C(O)O- alqueno sustituido, -C(O)O-alquino, -C(O)O- alquino sustituido, alqueno, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, alqueno, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-heterociclilo, y -C(O)O-heterociclilo sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alqueno, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Alqueno" se refiere a grupos alqueno que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación alqueno. Tales grupos son ejemplificados por vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo, y similares.

- 15 "Alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que tiene de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoácido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil ésteres, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no está enlazada a un átomo de carbono vinílico (insaturado).

"Alquino" se refiere a grupos alquino que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente de 1 a 2 sitios de insaturación alquino.

- 25 "Alquino sustituido" se refiere a grupos alquino que tienen de 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoácido, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil ésteres, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido con la condición de que cualquier sustitución hidroxilo no está enlazada a un átomo de carbono acetilénico.

"Amino" se refiere al grupo NH₂.

- 30 "Ciano" se refiere al grupo -CN.

- 35 "Amino sustituido" se refiere al grupo -NR'R" donde R' y R" se seleccionan independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, y donde R' y R" están unidos, junto con el nitrógeno enlazado a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido dado que ni R' ni R" son hidrógeno. Cuando R' es hidrógeno y R" es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces aquí como alquilamino. Cuando R' y R" son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina aquí algunas veces como dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, se entiende que bien R' o R" es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, se entiende que ni R' ni R" son hidrógeno.

- 40 "Acilamino" se refiere a los grupos NRC(O)alquilo, -NRC(O)alquilo sustituido, -NRC(O)cicloalquilo, -NRC(O)cicloalquilo sustituido, -NRC(O)alqueno, -NRC(O) alqueno sustituido, -NRC(O)alquino, -NRC(O) alquino sustituido, -NRC(O)arilo, -NRC(O)arilo sustituido, -NRC(O)heteroarilo, -NRC(O)heteroarilo sustituido, -NRC(O)heterociclilo, y -NRC(O)heterociclilo sustituido donde R es hidrógeno o alquilo y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se define aquí.

"Nitro" se refiere a grupos -NO₂.

- 50 "Arilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un anillo individual (por ejemplo fenilo) o anillos múltiples condensados (por ejemplo naftilo o antrilo) anillos condensados que pueden o pueden no ser aromáticos (e.g., 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares) dado que el punto de unión es en un átomo de carbono aromático. Arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

5 "Ariilo sustituido" se refiere a grupos ariilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes, y preferiblemente con 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquinoilo, alquinoilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, ariilo, ariilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, carboxilo, carboxil ésteres, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, heterocicliolotio, tioheterocicliilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicliilo, heterocicliilo sustituido, heteroariloxi, heteroarilo sustituido oxi, heterocicliiloxi, heterocicliiloxi sustituido, amino sulfonilo ($\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-}$), y amino sustituido sulfonilo.

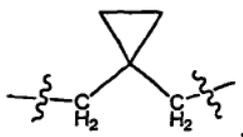
"Ariiloxi" se refiere a un grupo aril-O- que incluye, a manera de ejemplo, fenoxi, naftoxi, y similares.

10 "Ariiloxi sustituido" se refiere a grupos aril-O- sustituidos.

"Carboxilo" se refiere a -COOH o sales del mismo.

"Cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos individuales o múltiples que incluyen, a manera de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares.

15 "Espirocicloalquilo" se refiere a grupos cíclicos de 3 a 10 átomos de carbono que tienen un anillo cicloalquilo con una unión espiro (la unión formada por un átomo individual que es el único miembro común de los anillos) como se ejemplifica por la siguiente estructura:



20 "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo, que tiene de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, oxo ($=\text{O}$), tioxo ($=\text{S}$), alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, ariilo, ariilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, carboxil ésteres, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocicliilo, y heterocicliilo sustituido.

"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo y es preferiblemente fluoro o cloro.

25 "Hidroxilo" se refiere al grupo -OH .

30 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un anillo individual (por ejemplo piridinilo o furilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo indoliznilo o benzotienilo) en donde los anillos condensados pueden o pueden no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo dado que el punto de unión es a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el átomo de nitrógeno y/o de azufre del anillo del grupo heteroarilo son opcionalmente oxidados para proveer el N-óxido ($\text{N}\rightarrow\text{O}$) o unidades estructurales sulfonilo. Heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo, y furanilo.

"Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del mismo grupo de sustituyentes definidos para ariilo sustituido.

35 "Heteroarilo que contiene nitrógeno" y "heteroarilo sustituido que contiene nitrógeno" se refiere a grupos heteroarilo y grupos heteroarilo sustituidos que comprenden al menos un átomo de nitrógeno de anillo y opcionalmente comprenden otros heteroátomos de anillo que no son nitrógeno tales como azufre, oxígeno y similares.

"Heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo y "heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo $\text{heteroarilo-O-sustituido}$ en donde heteroarilo y heteroarilo sustituido son como se define aquí.

40 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" o "heterocicliilo" se refieren a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo individual o anillos condensados múltiples que incluyendo sistemas de anillo puenteados y espiro fusionados, de 1 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en donde, en los sistemas de anillos fusionados, uno o más de los anillos puede ser cicloalquilo, ariilo o heteroarilo dado que el punto de unión es a través del anillo heterocíclico. En

una realización, los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxidan opcionalmente para proveer el N-óxido, unidades estructurales sulfinilo o sulfonilo.

"Heterocíclico sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con 1 a 3 de los mismos sustituyentes tal como se define para cicloalquilo sustituido.

5 Ejemplos de heterociclilos y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftailpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, 10 tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofurano, y similares.

15 "Heterocíclico que contiene nitrógeno "y" heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno" se refiere a grupos heterocíclicos y grupos heterocíclicos sustituidos que comprenden al menos un átomo de anillo de nitrógeno y opcionalmente comprenden otros heteroátomos de anillo que no son nitrógeno tales como azufre, oxígeno y similares.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

"Alquiltio" o "tioalcoxi" se refiere al grupo -S-alquilo.

"Alquiltio sustituido" o "tioalcoxi sustituido" se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

"Arlitio" se refiere al grupo -S-arilo, donde arilo es como se definió anteriormente.

20 "Arlitio sustituido" se refiere al grupo -S-arilo sustituido, en donde el arilo sustituido es como se definió anteriormente.

"Heteroarilitio" se refiere al grupo -S-heteroarilo, donde heteroarilo es como se definió anteriormente.

"Heteroarilitio sustituido" se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido, donde heteroarilo sustituido es como se definió anteriormente.

25 "Heterociclitio" se refiere al grupo -S-heterocíclico y "heterociclitio sustituido" se refiere al grupo -S-heterocíclico sustituido, en donde heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definió anteriormente.

"Heterociclitio" se refiere al grupo heterociclilo-O- y "heterociclitio sustituido" se refiere al grupo heterociclilo-O-sustituido, en donde heterociclilo y heterociclilo sustituido son como se definió anteriormente.

"Cicloalquiltio" se refiere al grupo -S-cicloalquilo y "cicloalquiltio sustituido" se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido, donde cicloalquilo y cicloalquilo sustituido son como se definió anteriormente.

30 "Actividad biológica" tal como se usa aquí se refiere a una concentración de inhibición cuando se prueba en al menos uno de los ensayos delineados en los Ejemplos 20-27.

35 Tal como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales no tóxicas ácidas o de metales alcalinotérreos de los compuestos de las fórmulas I-VII. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de las fórmulas I-VII, o haciendo reaccionar separadamente las funciones base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico, respectivamente. Sales representativas incluyen, pero no se limitan, a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, 40 pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de 45 bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen por lo tanto productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales

como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Pueden prepararse sales de adición básica in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de las fórmulas I-VII, o separadamente haciendo reaccionar unidades estructurales de ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, sales de aluminio y similares, así como amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo, pero no limitándose a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen dietilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se escinden en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o sal del mismo. Grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoicos, alquenoicos, cicloalcanoicos y alcanodioicos, en los cuales cada unidad estructural alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene no más de 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención son aquellos que, dentro del alcance de un juicio médico profundo, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuestas alérgicas y similares indebidas, conmensurables con una relación razonable beneficio/riesgo, y efectivos para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, donde sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que son transformados rápidamente in vivo para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Se provee una discusión en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Tal como se utiliza aquí "agentes anticáncer" o "agente para el tratamiento del cáncer" se refiere a agentes que incluyen, a manera de ejemplo solamente, agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas, compuestos de platino; anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones e interleucinas, etc.); agentes inmunoterapéuticos adoptivos; factores de crecimiento hematopoyéticos; agentes que inducen la diferenciación de las células tumorales (por ejemplo, todos los ácidos transretinoicos, etc.); reactivos para terapia genética; reactivos y nucleótidos para terapia antisentido; vacunas para tumores; inhibidores de la angiogénesis, y similares. Numerosos otros agentes están también dentro de lo previsto por una persona experimentada en la técnica.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega por sustituyentes definidos con sustituyentes adicionales a sí mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente el cual a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión aquí. En tales casos, el número máximo de sustituyentes es tres. Es decir que cada una de las definiciones anteriores está restringida por una limitación que, por ejemplo, los grupos arilo sustituidos están limitados a un -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

De la misma forma, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo metilo sustituido con 5 grupos fluoro o un grupo hidroxilo alfa en una insaturación etilénica o acetilénica). Tales patrones de sustitución no permisibles son bien conocidos para la persona experimentada en la técnica.

Compuestos de la invención pueden exhibir estereoisomerismo en virtud de la presencia de uno o más centros asimétricos o quirales en los compuestos. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. Algunos de los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono asimétricamente sustituidos. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar como resultado los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono particular asimétricamente sustituido o un estereoisómero individual. Como resultado, se incluyen mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, enantiómeros individuales, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención en la presente invención. Los términos configuración "S" y "R", tal como se utilizan aquí, están definidos por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Enantiómeros deseados pueden obtenerse por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales comercialmente disponibles por métodos bien conocidos en la técnica, o pueden ser obtenidos a partir de mezclas de los enantiómeros separando el enantiómero deseado utilizando técnicas conocidas.

Compuestos de esta invención también pueden exhibir isomerismo geométrico. Los isómeros geométricos incluyen las formas cis y trans de los compuestos de la invención que tienen unidades estructurales alqueno o alquenoileno. La presente invención comprende los isómeros geométricos y estereoisómeros individuales y mezclas de los mismos.

5 B. Preparación de los compuestos

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida están disponibles comercialmente y son bien conocidos en la técnica. Será evidente que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (por ejemplo, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, solventes, presiones), pueden utilizarse otras condiciones de proceso a menos que se establezca otra cosa. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por una persona experimentada en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

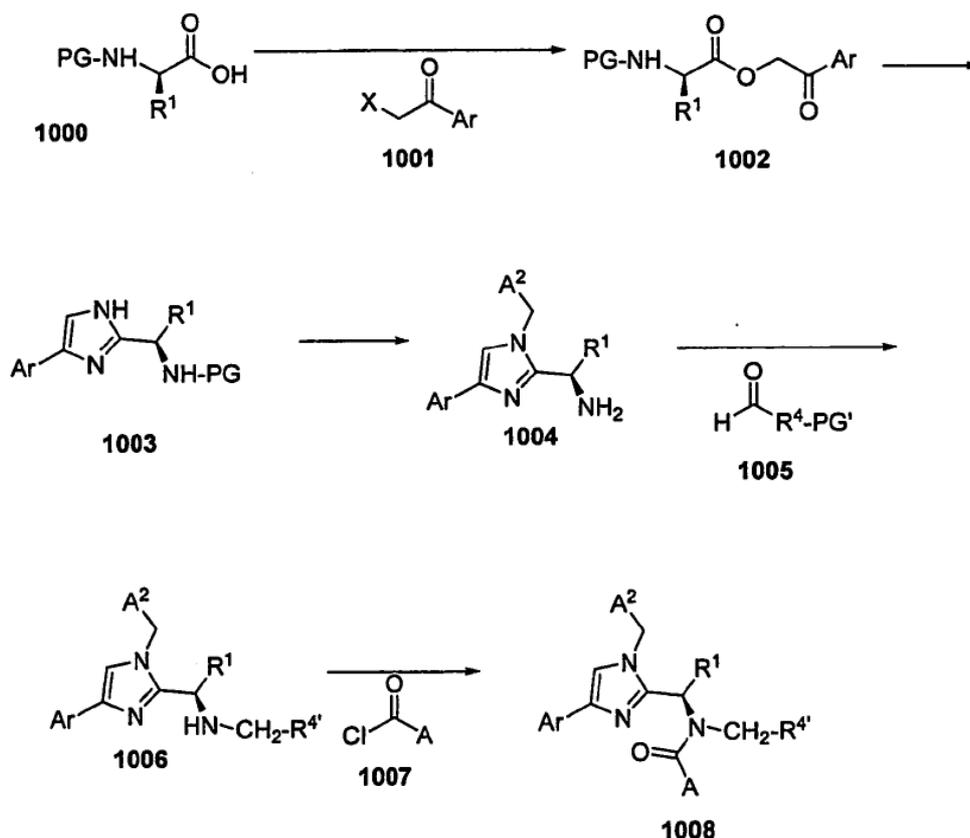
Adicionalmente, como será evidente para los experimentados en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones indeseadas. Grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991, y las referencias citadas allí.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros quirales. De acuerdo con lo anterior, si se desea, tales compuestos pueden ser preparados o aislados como estereoisómeros puros, esto es, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en un estereoisómero. Todos tales estereoisómeros (y las mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden ser preparados utilizando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos pueden ser separadas utilizando, por ejemplo, cromatografía de columna quiral, agentes de resolución quiral y similares.

Los compuestos en la presente invención pueden ser entendidos mejor mediante el siguiente Esquema sintético que ilustra los métodos para la síntesis de los compuestos de la invención. A menos que se indique otra cosa, los reactivos usados en los siguientes ejemplos están disponibles comercialmente y pueden ser comprados de proveedores tales como Sigma-Aldrich Company, Inc. (Milwaukee, WI, USA).

Los compuestos de aril imidazol pueden ser sintetizados según el Esquema 1 a continuación:

ESQUEMA 1



R^1 , Ar, A^2 , y A son como se define aquí.

$-\text{CH}_2\text{-R}^4$ es R^4 , donde R^4 es como se define aquí.

5 PG se refiere a un grupo protector BOC.

PG' se refiere a un grupo protector ftalimida.

X se refiere a un haluro tal como bromo.

10 Específicamente, en el Esquema 1, un aminoácido 1000 apropiadamente protegido (PG), se disuelve en una cantidad adecuada de un solvente inerte, tal como metanol o etanol. Debe anotarse que el aminoácido 1000 es típicamente disponible comercialmente como lo son los aminoácidos α , α -disustituidos (PG-NH-C(R^1)(R^2)-COOH). A esto se agrega una cantidad aproximadamente estequiométrica de un catión monovalente, tal como carbonato de cesio (Cs_2CO_3), para formar la sal de carboxilato (no mostrada). Al terminar sustancialmente la reacción, típicamente desde aproximadamente 15 minutos hasta aproximadamente 2 horas, se elimina el exceso de solvente bajo presión reducida. La sal remanente es redisoluelta entonces en un solvente adecuado, tal como DMF, y luego tratada con 1 a 15 4 equivalentes de la α -halo cetona 1001 apropiada, por ejemplo 2-bromo-acetofenona, y luego se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se termina sustancialmente.

El β -cetoéster 1002 resultante puede ser recuperado y purificado opcionalmente por métodos convencionales, tales como precipitación, filtración, evaporación, cristalización y similares. Alternativamente, el β -cetoéster 1002 puede ser utilizado directamente en la siguiente etapa sin purificación o aislamiento.

20 A continuación, a una solución del β -cetoéster 1002 en un solvente inerte adecuado, tal como tolueno, xilenos y similares se agrega un exceso de acetatos de amonio, típicamente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 equivalentes y preferiblemente alrededor de 5 equivalentes. En una realización, se agrega una trampa de Dean-Stark y la mezcla resultante se calienta a temperaturas elevadas desde aproximadamente 120 hasta aproximadamente 160°C hasta que la reacción se completa. Una vez completa, la mezcla se deja enfriar a

temperatura ambiente. El arilimidazol 1003 es recuperado entonces y purificado opcionalmente por métodos convencionales tales como precipitación, filtración, evaporación, cristalización, cromatografía y similares. Alternativamente, el arilimidazol 1003 puede ser utilizado en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

5 El arilimidazol 1003 se hace reaccionar entonces con un haluro de alquilo sustituido con arilo o heteroarilo apropiado, tal como bromuro de bencilo. Típicamente esto puede lograrse agitando el arilimidazol 1003 con un exceso de carbonato de potasio DMF y luego agregando al menos una cantidad equimolar del haluro de alquilo es sustituido con arilo o heteroarilo.

10 Los compuestos de la invención cuando R⁵ es L-A¹ y L es -S(O)_q-, puede sintetizarse utilizando un cloruro de sulfonilo adecuado. Pueden encontrarse descripciones de diversos cloruros de sulfonilo, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos No. 6,489,300.

El grupo protector, PG es eliminado entonces mediante técnicas convencionales para proveer la amina 1004, la cual es purificada luego opcionalmente por medios convencionales tales como precipitación, filtración, evaporación, cristalización, cromatografía y similares. Alternativamente, la amina 1004 puede ser utilizada directamente en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

15 La amina 1004 se hace reaccionar bajo condiciones de aminación reductiva convencionales con el aldehído 1005 para proveer la amina sustituida 1006 la cual es recuperada entonces y purificada opcionalmente por métodos convencionales tales como precipitación, filtración, evaporación, cristalización, cromatografía y similares. Alternativamente, la amina sustituida 1006 puede ser usada directamente en la siguiente etapa sin purificación y/o aislamiento.

20 La amina sustituida 1006 se hace reaccionar entonces bajo condiciones de amidación convencionales con cloruro de acilo 1007. Cualquier grupo protector, tal como PG', remanente en el producto amida resultante, 1008, puede ser eliminado por métodos convencionales y el producto puede ser recuperado y purificado por métodos convencionales tales como precipitación, filtración, evaporación, cristalización, cromatografía y similares.

25 Caerá dentro del entendimiento de los expertos en la técnica modificar adicionalmente la preparación anterior para sintetizar otros compuestos de esta invención.

C. Formulaciones farmacéuticas

30 Cuando se emplean como agentes farmacéuticos, los compuestos de la presente invención se administran usualmente en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden ser administradas mediante una variedad de rutas incluyendo oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal e intranasal. Estos compuestos son efectivos, por ejemplo, como composiciones tanto inyectables como orales. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en el arte farmacéutico y comprenden al menos un compuesto activo.

35 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos del objeto de la invención anteriormente asociados con vehículos farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de esta invención, el ingrediente activo se mezcla usualmente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se incorpora dentro de tal vehículo el cual puede estar en la forma de una cápsula, sachet, papel u otro contenedor. El excipiente empleado es típicamente un excipiente adecuado para administración a sujetos humanos u otros mamíferos. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como vehículo, transportador o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, saquitos, cachets, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólidos o en un medio líquido), ungüentos que contienen por ejemplo, hasta 10% en peso de compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables, y paquetes empacados estériles.

45 En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proveer el tamaño de partícula apropiado antes de su combinación con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, ordinariamente se muele hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula normalmente se ajusta moliendo hasta proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, esto es, aproximadamente en malla 40.

50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservantes tales como benzoatos de metilo y/o propilo; agentes

endulzantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas para proveer una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

5 La cantidad de componente activo esto es el compuesto de acuerdo con la presente invención, en la composición farmacéutica y en la forma de dosificación unitaria de la misma puede ser variada o ajustada ampliamente dependiendo de la aplicación particular, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada.

10 Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, usualmente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg, ocasionalmente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención se emplea a no más de aproximadamente 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente no más de 15 de aproximadamente 15 por ciento en peso, siendo el faltante un vehículo farmacéuticamente inerte.

20 El compuesto activo es efectivo en un amplio rango de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto administrada realmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición que se va a tratar, la severidad de la condición que está siendo tratada, la ruta escogida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y similares.

25 En uso terapéutico para el tratamiento, o combate de cáncer en mamíferos, los compuestos o composiciones farmacéuticas del mismo serán administrados por cualquier ruta apropiada, tal como oralmente, por vía tópica, transdérmica, y/o parenteral a una dosificación para obtener y mantener una concentración, esto es, una cantidad, o nivel en sangre de componente activo en el mamífero bajo tratamiento que será terapéuticamente efectiva. En general, tal cantidad terapéuticamente efectiva de dosificación de componente activo (esto es, una dosificación efectiva) estará en el rango de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.

30 Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso de manera homogénea a través de la composición de tal forma que la composición puede ser subdividida en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. La preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0.1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

40 Las tabletas o píldoras de la presente invención pueden ser recubiertas o combinadas de alguna otra manera para proveer una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y otro de dosificación externa, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica la cual sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o sea retardado en su liberación. Puede utilizarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales un cierto número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

45 Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención pueden ser incorporadas para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

50 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe más arriba. Preferiblemente las composiciones se administran por la ruta oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes farmacéuticamente aceptables preferiblemente pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una máscara para el rostro o una máquina de

respiración de presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en solución, suspensión o en polvo, preferiblemente por vía oral o nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

5 Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	30.0
Almidón	305.0
Estearato de Magnesio	5.0

Los ingredientes anteriores se mezclan y rellenan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 340 mg.

10 **Ejemplo de formulación 2**

Se prepara una formula en tableta utilizando los ingredientes a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente Activo	25.0
Celulosa microcristalina	200.0
Dióxido de silicio coloidal	10.0
Ácido esteárico	5.0

Los componentes se mezclan y comprimen para formar tabletas, cada una con un peso de 240 mg.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una formulación para inhalador en polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Peso	% Peso
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

15 El ingrediente activo es mezclado con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo de formulación 4

Se preparan como sigue, tabletas que contienen cada una 30 mg de ingrediente activo

Ingrediente	Cantidad (mg/tableta)
Ingrediente Activo	30.0 mg
Almidón	45.0 mg

(continuación)

Celulosa microcristalina	35.0 mg
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua estéril)	4.0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4.5 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
Talco	1.0 mg
Total	120 mg

5 El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla No. 20 U.S. y se mezcla exhaustivamente. La solución de la polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, los cuales se pasan entonces a través de un tamiz con malla 16 U.S. Los gránulos así producidos son secados a 50°C hasta 60°C y se pasan a través de un tamiz de malla 16 U.S. El carboximetil almidón de sodio, estearato de magnesio y talco, pasados previamente a través de un tamiz malla No. 30 U.S., son agregados entonces a los gránulos los cuales, después de mezclar son comprimidos en una máquina de tabletas para producir tabletas con un peso de 120 mg cada una.

10 **Ejemplo de formulación 5**

Se hacen cápsulas, con contenido de 40 mg de medicamento cada una como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	40.0 mg
Almidón	109.0 mg
Estearato de magnesio	1.0 mg
Total	150.0 mg

El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz malla No. 20 U.S. y se rellenan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 150 mg.

Ejemplo de formulación 6

15 Se hacen como sigue supositorios, que contienen cada uno 25 mg de ingrediente activo:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2,000 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla No. 60 U.S. y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente utilizando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte entonces en un molde para supositorios de capacidad nominal de 2.0 g y se dejan enfriar.

Ejemplo de formulación 7

20 Suspensiones que contienen cada una 50 mg de medicamento por 5.0 ml de dosis se hacen como sigue:

ES 2 409 345 T3

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	50.0 mg
Goma de xantano	4.0 mg
Carboximetil celulosa de sodio (11%)	
Celulosa microcristalina (89%)	
	50.0 mg
Sacarosa	1.75 g
Benzoato de sodio	10.0 mg
Sabor y color	q.v.
Agua purificada hasta	5.0 ml

El ingrediente activo, la sacarosa y la goma de xantano se mezclan, se pasan a través de un tamiz con malla No. 10 U.S. y se mezclan entonces con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el sabor y el color se diluyen con una parte del agua y se agregan con agitación. Se agrega entonces agua suficiente para producir el volumen requerido.

5 Ejemplo de formulación 8

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente Activo	15.0 mg
Almidón	407.0 mg
Estearato de magnesio	3.0 mg
Total	425.0 mg

El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla No. 20 U.S. y se llena en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 425.0 mg.

Ejemplo de formulación 9

Puede prepararse una formulación subcutánea como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	5.0 mg
Aceite de maíz	1.0 ml

10 Ejemplo de formulación 10

Puede prepararse una formulación tópica como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	1-10 g
Cera emulsificante	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina blanda blanca	Hasta 100 g

La parafina blanda blanca se calienta hasta fusión. La parafina líquida y la cera emulsificante se incorporan y se agitan hasta que disolución. Se agrega el ingrediente activo y se continúa con la agitación hasta que se dispersen. La mezcla se enfría entonces hasta solidificación.

Ejemplo de formulación 11

5 Puede prepararse una formulación intravenosa como sigue:

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	250 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

10 Otra formulación preferida empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden ser utilizados para proveer infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de los parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 5,023,252, concedida el 11 de junio de 1991. Tales parches pueden ser contruidos para administración continua, pulsátil o por demanda de agentes farmacéuticos.

15 Frecuentemente, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, bien sea directa o indirectamente. Las técnicas directas involucran la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del anfitrión para evitar la barrera sangre-cerebro. Un sistema tal implantable de administración utilizado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo está descrito en la patente de los Estados Unidos 5,011,472.

20 Técnicas indirectas, que se prefieren generalmente, involucran usualmente la formulación de las composiciones para proveer latencia en el fármaco por conversión de los fármacos hidrofílicos en fármacos solubles en lípidos. La latencia se alcanza generalmente a través del bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y amino primarios presentes en el fármaco para hacer el fármaco más soluble en lípidos y viable para transporte a través de la barrera sangre-cerebro. Alternativamente, la administración de grupos hidrofílicos puede potenciarse mediante la infusión intraarterial de soluciones hipertónicas las cuales pueden abrir de manera transiente la barrera sangre-cerebro.

Otras formulaciones adecuadas para uso en la presente invención pueden encontrarse Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

25 D. Dosificación y administración

30 Como se anotó anteriormente, los compuestos descritos aquí son adecuados para uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos descritos anteriormente. Adicionalmente, con el fin de potenciar la vida media en suero in vivo del compuesto administrado, los compuestos pueden ser encapsulados, introducidos en el lumen de liposomas, preparados en forma de un coloide, o puede emplearse otras técnicas convencionales que proveen una vida media en suero extendida de los compuestos. Hay disponible una variedad de métodos para preparar liposomas, tales como los descritos en, por ejemplo, Szoka, et al., Patentes de los Estados Unidos. Nos. 4,235,871, 4,501,728 y 4,837,028.

35 Los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir o tratar un trastorno mediado, al menos en parte, por la actividad de KSP. En un aspecto, el trastorno que es mediado, al menos en parte por KSP, es un trastorno proliferativo celular. El término "trastorno proliferativo celular" o "trastorno proliferativo de células" se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumores, hiperplasia, restenosis, hipertrofia cardiaca, trastorno inmune e inflamación. La presente invención provee un compuesto de la invención para uso en métodos para tratar

un sujeto humano o mamífero que requiere de tal tratamiento, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas I-VII, bien sea solas o en combinación con otros agentes anticáncer.

5 Los compuestos de la invención son útiles in vitro o in vivo en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerosas que incluyen, por ejemplo, pulmón y bronquios; próstata; seno; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y ductos biliares intrahepáticos; riñón y pelvis renal; vesícula urinaria; corpus uterino; cérvix uterina; ovarios; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielogenosa aguda; leucemia mielogenosa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma, y adenoma vellosos del colon.

10 El cáncer también incluye tumores o neoplasmas seleccionados del grupo consistente de carcinomas, adenocarcinomas, sarcomas y enfermedades malignas hematológicas.

15 Adicionalmente, el tipo de cáncer puede ser seleccionado del grupo consistente del crecimiento de tumores o formaciones malignas sólidos, carcinoma mixoide y de células redondas, tumores avanzados localmente, carcinoma de tejidos blandos humanos, metástasis de cáncer, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas esofágicas, carcinoma oral, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de córtex adrenal, tumores productores de ACTH, cánceres de células no pequeñas, cáncer de seno, cánceres gastrointestinales, cánceres urológicos, enfermedades malignas del tracto genital femenino, enfermedades malignas del tracto genital masculino, cáncer de riñón, cáncer de cerebro, cánceres de hueso, cánceres de piel, cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, efusión peritoneal, efusión pleural maligna, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasmas trofoblásticos, hemangiopericitoma, y sarcoma de Kaposi.

20 Un compuesto o composición de esta invención puede ser administrado al mamífero mediante una ruta apropiada, tal como por vía oral, intravenosa, parenteral, transdérmica, tópica, rectal o intranasal.

25 Los mamíferos incluyen, por ejemplo, humanos y otros primates, animales de mascota o compañía, tales como perros y gatos, animales de laboratorio tales como ratas, ratones y conejos, y animales de granja, tales como caballos, cerdos, ovejas y ganado.

30 Los tumores o neoplasmas incluyen crecimiento de células de tejido en los cuales la multiplicación de las células es incontrolada y progresiva. Algunos de tales crecimientos son benignos, pero otros se denominan "malignos" y pueden llevar a la muerte del organismo. Los neoplasmas malignos o "cánceres" se distinguen de los crecimientos benignos en que, además de exhibir una proliferación celular agresiva, pueden invadir tejidos circundantes y hacer metástasis. Además, los neoplasmas malignos se caracterizan en que muestran una pérdida mayor de diferenciación (mayor "desdiferenciación") y organización con respecto uno a otro y con los tejidos circundantes. Esta propiedad se denomina "anaplasia."

35 Los compuestos que tienen la actividad biológica deseada pueden ser modificados según sea necesario para proveer propiedades deseadas tales como propiedades farmacológicas mejoradas (por ejemplo, estabilidad in vivo, biodisponibilidad), o la capacidad de ser detectados en aplicaciones diagnósticas. La estabilidad puede ser probada en una variedad de formas tales como medición de la vida media de los compuestos durante la incubación con peptidasas o plasma o suero humanos.

40 Para propósitos de diagnóstico, una amplia variedad de marcadores pueden enlazarse a los compuestos, los cuales pueden proveer, directa o indirectamente, una señal detectable. Así, los compuestos y/o composiciones de la presente invención pueden ser modificados en una variedad de formas para una variedad de propósitos finales a la vez que retienen aún su actividad biológica. Además, pueden introducirse diversos sitios reactivos para enlazamiento de partículas, sustratos sólidos, macromoléculas, y similares.

45 Los compuestos marcados pueden ser utilizados en una variedad de aplicaciones in vivo o in vitro. Puede emplearse una amplia variedad de marcadores, tales como radionúclidos (por ejemplo radioisótopos emisores de gamma tales como tecnecio-99 o indio-111), fluorescentes (por ejemplo fluoresceína), enzimas, sustratos enzimáticos, cofactores enzimáticos, inhibidores enzimáticos, compuestos quimioluminiscentes, compuestos bioluminiscentes y similares. Las personas de experiencia normal en la técnica sabrán de otros marcadores adecuados para enlazar a los complejos, o serán capaces de establecer los mismos utilizando experimentación de rutina. El hallazgo de estos marcadores se logra utilizando técnicas estándar comunes para una persona experimentada en la técnica.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17th ed. (1985).

La cantidad administrada al paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, del estado del paciente, de la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente la progresión o síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "dosis terapéuticamente efectiva". Las cantidades efectivas para este uso dependerán de la condición de la enfermedad que está siendo tratada así como el juicio del médico responsable dependiendo de factores tales como la severidad de la enfermedad, trastorno o condición, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

Los compuestos administrados a un paciente están típicamente en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas por técnicas de esterilización convencionales, o pueden ser filtradas para esterilizar. Las soluciones acuosas resultantes pueden ser empacadas para uso como tales, o liofilizadas, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre aproximadamente 3 y 11, más preferiblemente desde aproximadamente 5 a 9 y lo más preferiblemente desde aproximadamente 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos estabilizadores de los anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos y/o composiciones de la presente invención variará de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico que prescribe. Por ejemplo, para administración oral, la dosis estará típicamente en el rango de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día, preferiblemente de forma aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Alternativamente, para administración intravenosa, la dosis estará típicamente en el rango de aproximadamente 5 µg hasta aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de forma aproximada desde 500 µg hasta aproximadamente 5000 µg por kilogramo de peso corporal. Las rutas alternativas de administración contempladas incluyen, pero no se limitan a, intranasal, transdérmica, inhalada, subcutánea e intramuscular. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba en modelos in vitro o animales.

En general, los compuestos y/o composiciones de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que proveen utilidades similares. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos se determinará por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD₅₀/ED₅₀. Los compuestos que exhiben índices terapéuticos grandes son los preferidos.

Los datos obtenidos de los ensayos en cultivos celular y estudios en animales pueden utilizarse para formular un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos cae preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen el ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada. Para cualquier compuesto y/o composición usados en el método de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede ser estimada inicialmente a partir de los ensayos con cultivos celulares. Una dosis puede ser formulada en modelos animales para alcanzar un rango de concentración en plasma circulante que incluye el IC₅₀ (la concentración del compuesto de prueba que alcanza una inhibición máxima media de actividad) tal como se determina en un cultivo celular. Tal información puede ser utilizada para determinar con mayor exactitud las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma pueden ser medidos, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento.

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar esta invención y no deben considerarse de ninguna manera limitantes del alcance de esta invención, la cual está definida en las reivindicaciones anexas.

EJEMPLOS

Con referencia a los ejemplos que siguen, los compuestos de la presente invención fueron sintetizados utilizando los métodos descritos aquí, u otros métodos, los cuales son bien conocidos en el arte.

Los compuestos y/o intermedios fueron caracterizados por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) utilizando un sistema de cromatografía Waters Millenium system con un 2690 Separation Module (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron de fase reversa C-18 Alltima, 4.6 x 250 mm de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó un gradiente de elución, típicamente comenzando con acetonitrilo 5%/ agua 95% y avanzando hasta acetonitrilo 100% durante un período de 40 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoroacético (TFA) al 0.1 %. Los compuestos fueron detectados por la absorción de luz ultravioleta (UV) bien sea a 220 o 254 nm. Los solventes para

5 HPLC provenían de Burdick y Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). En algunos casos, la pureza se estableció por cromatografía de capa delgada (TLC) utilizando placas de sílica gel con respaldo de vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles de Baker-Flex Sílica Gel 1B2-F. Los resultados de TLC fueron detectados fácilmente por vía visual bajo luz ultravioleta o empleando vapor de yodo y diversas otras técnicas de tinción bien conocidas.

10 El análisis espectrométrico de masas fue llevado a cabo en uno de dos instrumentos LCMS: un Aguas System (Alliance HT HPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Eclipse XDB-C₁₈, 2.1 x 50 mm; sistema solvente: 5-95% (o 35-95%, o 65-95% o 95-95%) de acetonitrilo en agua con 0.05% de TFA; rata de flujo 0.8 ml/min; rango de peso molecular 500-1500; cono de voltaje 20 V; temperatura de columna 40°C) o un sistema Hewlett Packard (Series 1100 HPLC; Columna: Eclipse XDB-C₁₈, 2.1 x 50 mm; sistema solvente: 1-95% de acetonitrilo en agua con 0.05% de TFA; rata de flujo de 0.4 ml/min; rango de peso molecular 150-850; cono de voltaje 50 V; temperatura de columna 30°C). Todas las masas fueron reportadas como las de los iones progenitores protonados.

15 El análisis por GCMS se llevó a cabo en un instrumento Hewlett Packard (cromatógrafo de gases HP6890 Series con un Mass Selective Detector 5973; volumen del inyector: 1 ml; temperatura inicial de columna: 50°C; temperatura final de columna: 250°C; tiempo de rampa: 20 minutos; rata de flujo de gas: 1 ml/min, columna: fenil metil siloxano al 5%, Modelo No. HP 190915-443, dimensiones: 30.0 m x 25 m x 0.25 m) HP.

20 El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) fue llevada a cabo sobre algunos de los compuestos con un Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue bien TMS o el desplazamiento químico conocido del solvente. Algunas muestras de compuestos fueron corridas a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover una solubilidad incrementada de la muestra.

La pureza de algunos de los compuestos de la invención se establece mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Los puntos de fusión se determinan en un aparato Laboratory Devices Mel-Temp (Holliston, MA).

25 Las separaciones preparativas fueron llevadas a cabo utilizando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Silo, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía en columna instantánea utilizando sílica gel (malla 230-400) de material de empaque, o por HPLC utilizando una columna de fase reversa C-18. Los solventes típicos empleados para el sistema flash 40 Biotage y la columna de cromatografía en instantánea fueron diclorometano, metanol, acetato de etilo, hexano, acetona, hidroxiamina y trietilamina acuosas. Los solventes típicos empleados para la HPLC en fase reversa fueron concentraciones variables de acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0.1%.

A menos que se establezca otra cosa todas las temperaturas están en grados Celsius. También, en estos ejemplos y en lo que sigue, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

µg = microgramos

µl = microlitro

35 µM = micromolar

AcOH = ácido acético

aq = acuoso

ATP = 5'-trifosfato de adenosina

Boc = t-butoxicarbonilo

40 BSA = albumina de suero bovino

cbz = benciloxicarbonilo

DCM = diclorometano

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

- DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio
- DIPEA = diisopropiletilamina
- DMAP = dimetilaminopiridina
- DMF = dimetil formamida
- 5 DMSO = dimetilsulfóxido
- DTT = ditioneitol
- EDC = dicloruro de etileno
- eq. = equivalentes
- ES/MS = espectroscopía de masa por electroaspersión
- 10 Et = etilo
- Et₂O = dietil éter
- Et₃N = trietil amina
- EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- 15 g = gramo
- GCMS = espectroscopía de masas con cromatografía de gases
- h = hora
- HOAT = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
- HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
- 20 kg = quilogramo
- L = litro
- LCMS = espectroscopía de masas con cromatografía líquida
- LiHMDS = hexametildisilazida de litio
- M = molar
- 25 m = metro
- m/z = relación masa/carga
- MeOH = metanol
- mg = miligramo
- min = minuto
- 30 ml = mililitro

mM = milimolar

mm = milímetro

mM = milimolar

mmol = milimol

5 mol = mol

N = normal

nm = nanómetro

NMR = resonancia magnética nuclear

PTFE = Tetrafluoroetilen teflón

10 PiBOP = Benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidinofosfonio hexafluorofosfato

temperatura ambiente o r.t. = temperatura ambiente

sat. = saturado

TEA = trietilamina

TFA = ácido trifluoroacético

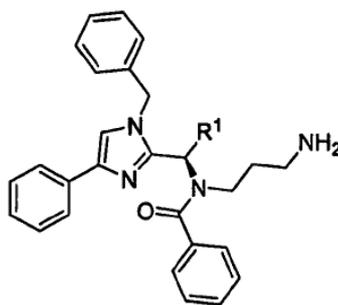
15 THF = tetrahidrofurano

TMS = tetrametilsilano

TMSCl = cloruro de trimetilsililo

Ejemplo 1

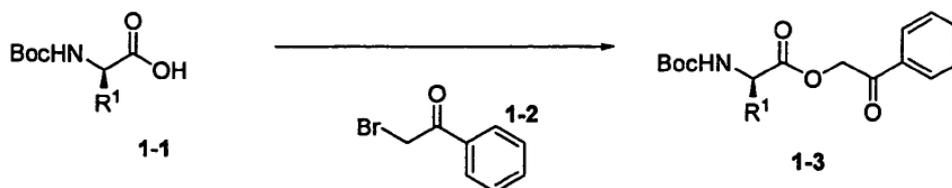
Preparación de compuestos de la Invención de la siguiente fórmula:



20

donde R¹ es como se define aquí

Etapas A: Síntesis de ceto-éster



donde R¹ es como se define aquí

Una solución en agitación del ácido N-Boc **1-1** (4.0 mmol) en EtOH (10 ml) fue tratado con Cs₂CO₃ (2.0 mmol). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redisuelta en DMF (15 ml) y luego tratada con la α-halo-cetona **1-2** apropiada, por ejemplo, 2-bromo-acetofenona (4.0 mmol) y agitada a temperatura ambiente hasta que se terminó la reacción. La mezcla de reacción fue sometida entonces a partición entre EtOAc y H₂O, y las bases orgánicas se separaron, luego se lavaron con H₂O (x3), salmuera (x3), luego se secaron (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el ceto-éster **1-3**, que fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa B: Formación del fenil imidazol



A una solución en agitación del ceto-éster **1-3** (4.0 mmol) en xilenos (40 ml) se agregó acetato de amonio (20 mmol). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C. Una vez que se terminó la reacción, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x3), salmuera (x3), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el fenil imidazol **1-4** que fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Bencilación de fenil imidazol



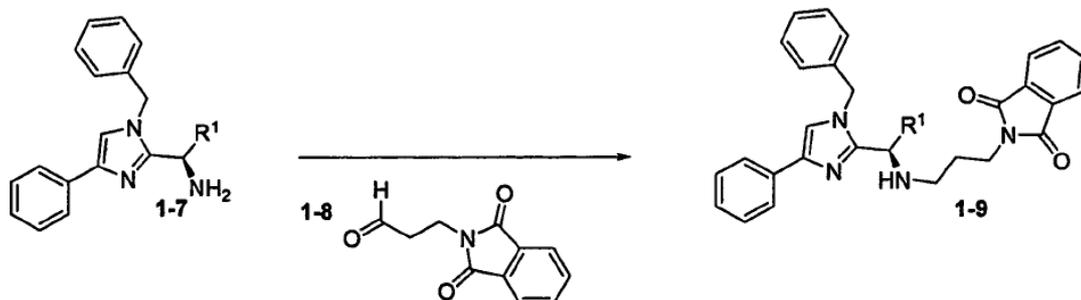
A una solución en agitación/suspensión de imidazol **1-4** (4.0 mmol) y K₂CO₃ (8.0 mmol) en DMF (10 ml) se agregó el agente bencilante, por ejemplo bromuro de bencilo (4.40 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica fue separada y lavada con H₂O (x3), salmuera (x3), luego secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo **1-6**. El material de reacción crudo fue cristalizado entonces (EtOAc, hexanos) para dar el producto puro. El rendimiento regioquímico fue verificado por ¹H RMN.

Etapa D: Desprotección de la amina libre



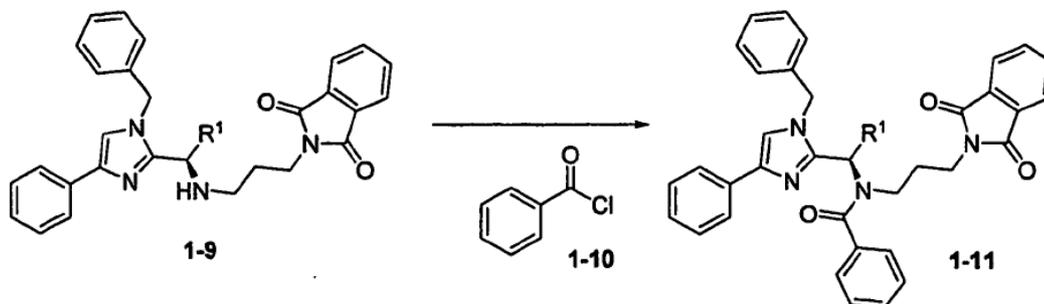
La amina 1-6 protegida con Boc (1.0 mmol) fue tratada con TFA al 10% en CH₂Cl₂ (5 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada in vacuo y luego sometida a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego secada (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar la amina libre de fenil imidazol 1-7 la cual fue lo suficientemente pura para ser usada en la siguiente etapa.

Etapa E: Aminación reductiva



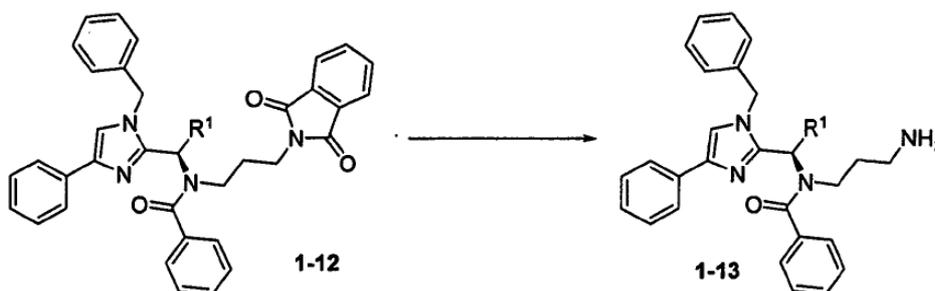
A una solución en agitación de la amina 1-7 (1.0 mmol) y el aldehído 1-8 apropiado, por ejemplo, 2-(3-oxopropil)benzo[c]azolina-1,3-diona (1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) se agregó AcOH (1.0 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (1.10 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, se sometió a partición entre EtOAc y Na₂CO₃ acuoso 2 M. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 2 M aq. Na₂CO₃ (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 1-9 el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa, o más usualmente fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa F: Acilación



A una solución en agitación de la amina 1-9 (1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se agregó Et₃N (2.0 mmol) seguido por el cloruro de ácido apropiado 1-10, por ejemplo, cloruro de benzoilo (1.0 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y lavadas con H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el producto 1-11.

Etapa G: Desprotección final

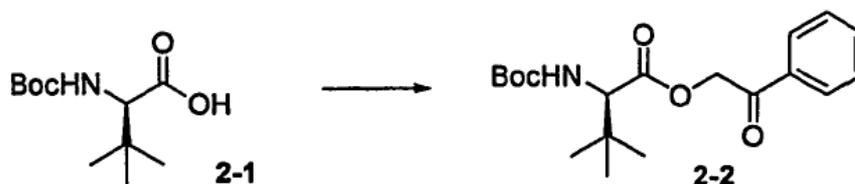


A una solución sin agitación del compuesto ftalimido 1-12 (0.3 mmol) en EtOH (1.5 ml) se agregó hidrazina anhidra (1.5 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue filtrada, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el producto puro 1-13.

5 Ejemplo 2

Preparación de N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida (Compuesto 175)

Etapa A: Síntesis del ceto-éster



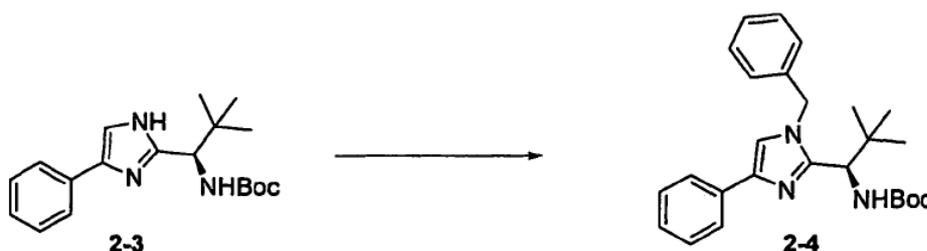
- 10 Una solución del ácido N-Boc apropiado (4.0 mmol), el compuesto 2-1, tert-butil glicina, en EtOH (10 ml) fue tratada con Cs_2CO_3 (2.0 mmol). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redisuelta en DMF (15 ml) y luego tratada con la α -halo-cetona apropiada, por ejemplo, 2-bromo acetofenona (4.0 mmol) y agitada a temperatura ambiente hasta terminar la reacción. La mezcla de reacción fue sometida entonces a partición entre EtOAc y H_2O , y las capas orgánicas fueron separadas, luego lavadas con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el ceto-éster 2-2, el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Formación del fenil imidazol



- 20 A una solución en agitación del ceto-éster 2-2 (4.0 mmol) en xilenos (40 ml) se agregó acetato de amonio (20 mmol). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C . Una vez terminada la reacción, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO_3 saturado acuoso (x2), H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenil imidazol 2-3 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

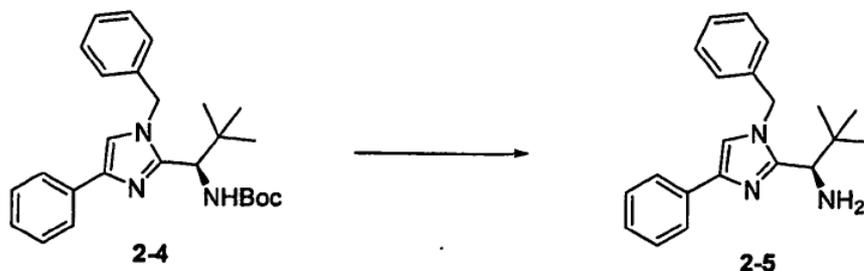
- 25 Etapa C: Bencilación del fenil imidazol



A una solución/suspensión del imidazol 2-3 (4.0 mmol) y K_2CO_3 (8.0 mmol) en DMF (10 ml) se agregó el agente bencilante, por ejemplo bromuro de bencilo (4.40 mmol). Una vez que la reacción se terminó, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica fue separada y lavada con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son

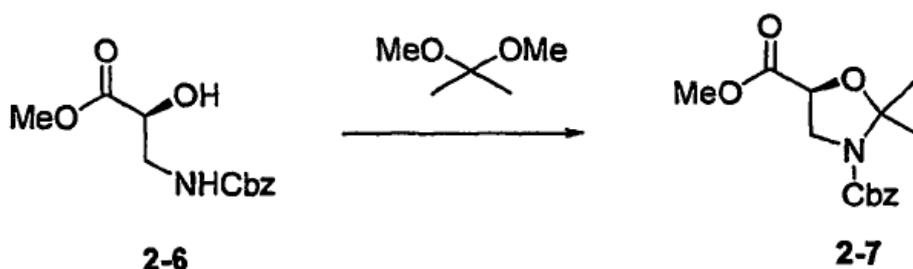
secadas (Na_2SO_4), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo. El material de reacción crudo fue cristalizado entonces (EtOAc, hexanos) para dar el producto puro 2-4.

Etapa D: Desprotección de la amina libre



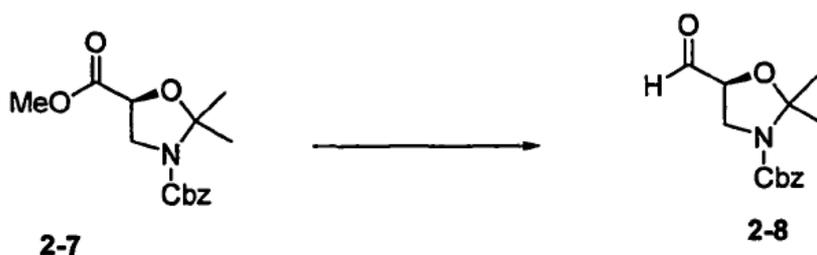
- 5 La amina protegida con Boc 2-4 (1.0 mmol) fue tratada con TFA al 10% en CH_2Cl_2 (5 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada in vacuo y luego sometida a partición entre EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas lavó con NaHCO_3 saturado acuoso (x2), H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar la amina libre de fenil imidazol 2-5 la cual fue lo suficientemente pura para ser usada directamente en la siguiente etapa.

10 Etapa E: Síntesis del aldehído



- 15 A una solución en agitación del aminoalcohol protegido con Cbz 2-6 (12.25 mmol) en acetona (50 ml) se agregó dimetoxipropano (24.5 mmol) seguido por eterato de BF_3 (20 μl , cantidad catalítica). Después de 16 horas, se agregó dimetoxipropano adicional (80.6 mmol) y la agitación se continuó durante 16 horas adicionales. La mezcla se concentró entonces bajo presión reducida, luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO_3 saturado acuoso. Las capas orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO_3 saturado acuoso (x2), H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. La purificación por cromatografía en sílica gel produjo el producto éster 2-7.

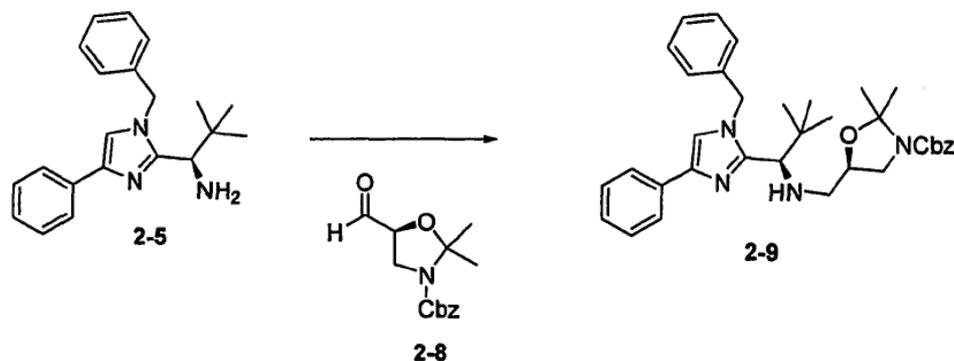
Etapa F: Reducción DIBAL al aldehído



- 20 A una solución enfriada (-78°C), en agitación del éster 2-7 (5.11 mmol) en tolueno (25 ml) se agregó DIBAL-H (6.64 mmol) gota a gota. Después de 3 horas, la reacción fue detenida mediante la adición cuidadosa de NH_4Cl saturado acuoso (40 ml). La mezcla fue diluida con EtOAc, la fase orgánica fue separada, la fase acuosa fue extraída con EtOAc (x2). Las capas orgánicas fueron combinadas, luego lavadas con sal de Rochelle al 10% (x3), H_2O (x1),

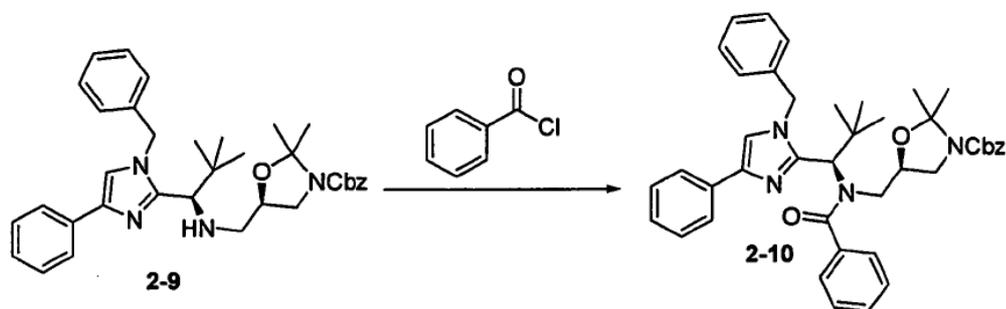
salmuera (x3) luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el aldehído 2-8 crudo el cual fue utilizado directamente en la aminación reductiva.

Etapa G: Aminación reductiva para insertar la cadena lateral:



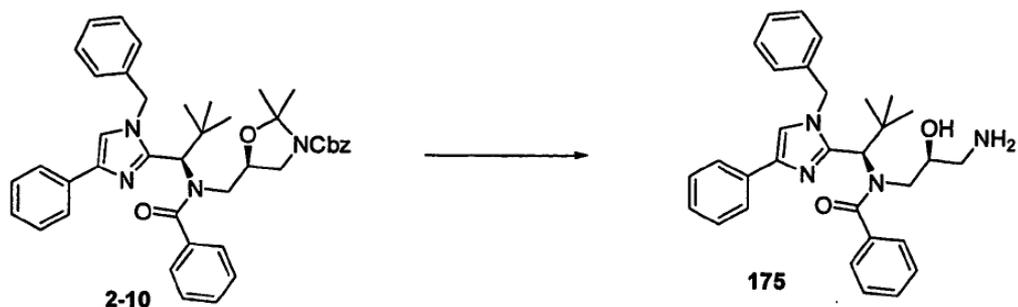
- 5 A una solución en agitación de la (R)-amina 2-5 de la etapa D (1.15 mmol) y el aldehído 2-8, (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó AcOH (1.15 mmol) seguido por la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (1.28 mmol). Una vez que la reacción terminó, la mezcla fue concentrada in vacuo, se sometió a partición entre EtOAc y NaOH 1M. Las capas orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaOH 1 M (x2), H_2O (x1), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4) filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo 2-9 el cual fue usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa H: Acilación



- 15 A una solución en agitación de la amina 2-9 (0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se agregó DIPEA (0.5 mmol) seguida por el cloruro de ácido apropiado, por ejemplo, cloruro de benzoilo (0.27 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y lavadas con H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 2-10 el cual fue utilizado directamente en la etapa siguiente.

Etapa I: Desprotección final:



- 20 Una solución de la amina 2-10 protegida con Cbz de la etapa H (0.25 mmol) en MeOH fue hidrogenada en presencia de una cantidad catalítica de Pd/C al 10% bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 horas, la solución fue

filtrada (Celite) luego concentrada bajo presión reducida. El residuo fue tratado con TFA/CH₂Cl₂ al 10% (5 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue evaporada bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto puro 175 de la Tabla 2.

Ejemplo 3

- 5 Preparación de (R)-9-((R)-1-[1-(3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-6-oxa-2,9-diaza-espiro[4.5]decan-8-ona (Compuesto 404)

Etapa A: Formación de enol éteres



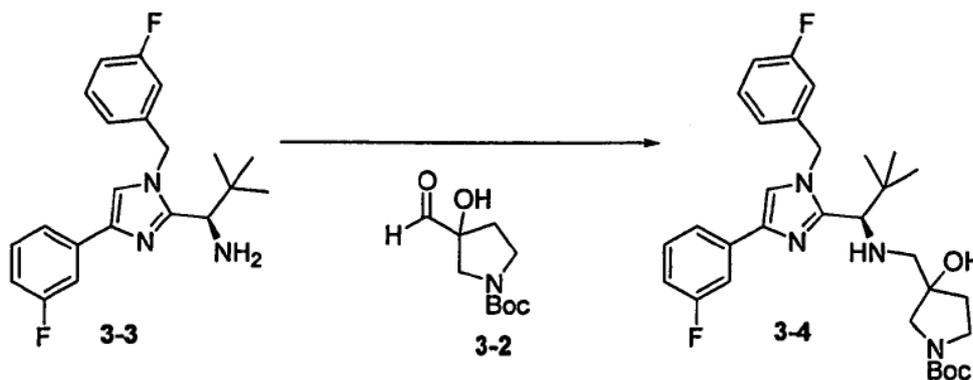
- 10 Una mezcla de N-Boc-3-formilo pirrolidina (50 mmol), TMSCl (125 mmol) y Et₃N (250 mmol) en DMF (60 ml) fue calentada durante 6 horas. La mezcla fue diluida entonces con hexanos y filtrada (Celite). El filtrado fue evaporado entonces bajo presión reducida para dar los TMS enol éteres 3-1 como una mezcla de los isómeros E y Z que fueron utilizados directamente en la etapa siguiente.

Etapa B Formación del aldehído



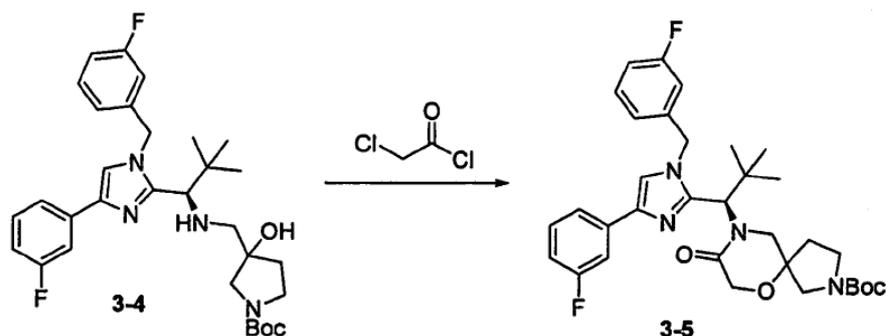
- 15 A una solución del TMS enol éter 3-1 (3.7 mmol) en acetona (8 ml) se agregó una solución de N-metil morfolina N-óxido (5.5 mmol) en H₂O (1.2 ml). A esta solución agitada con rapidez se agregó OsO₄ (0.074 mmol). Después de 3 horas, la mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida generando un azeótropo con benceno (3 x 5 ml) para dar el hidroxi aldehído crudo. La purificación por cromatografía en sílica gel produjo el hidroxi aldehído 3-2 puro.

Etapa C: Aminación reductiva



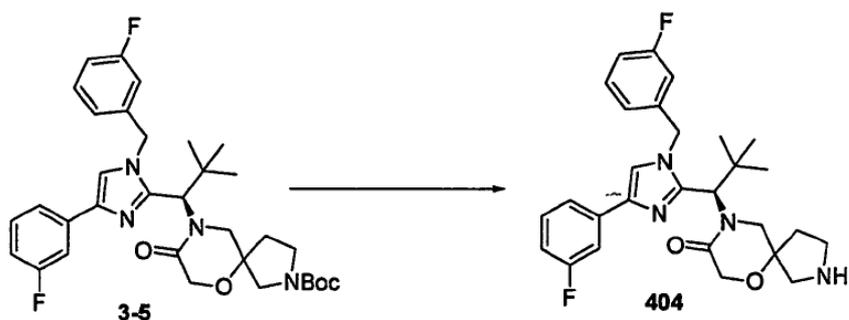
- 5 A una solución en agitación de la (R)-amina 3-3 (0.282 mmol) y el aldehído 3-2, (0.3 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se agregó AcOH (0.31 mmol) seguido por la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (0.31 mmol). El compuesto 3-3 fue sintetizado de manera similar al Ejemplo 1, utilizando los materiales de partida fluoro-sustituídos apropiadamente. Después de 18 horas, se agregó tris-acetoxiborohidruro de sodio (0.157 mmol) adicional. Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición entre EtOAc y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaOH 1 M (x2), H₂O (x1), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía en sílica gel produjo un diastereómero 3-4 individual, del cual se desconocía si era el diastereoisómero R,R o R,S.

Etapa D: Ciclación al compuesto 5,6-espiro



- 10 A una solución en agitación del amino alcohol 3-4 (0.115 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 ml) se agregó DIPEA (0.575 mmol) seguida por cloruro de cloroacetilo (0.127 mmol). Después de 1 hora, se agregó cloruro de cloroacetilo adicional (0.075 mmol) seguido por DIPEA (0.287 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue evaporada bajo presión reducida para dar el compuesto espiro 3-5 el cual fue utilizado directamente en la etapa siguiente.

- 15 Etapa E: Desprotección final



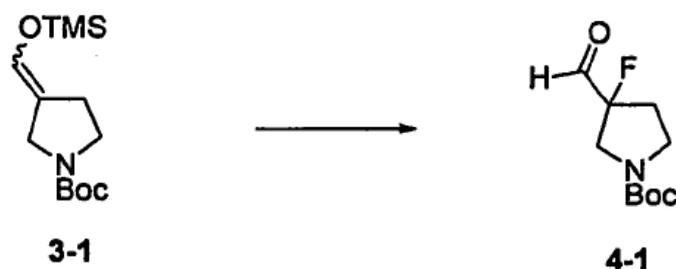
La amina protegida con Boc 3-5 (0.115 mmol) fue tratada con TFA/CH₂Cl₂ al 10% (3 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue evaporada bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto puro 404 en la Tabla 3.

20 Ejemplo 4

Preparación de N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 257) y

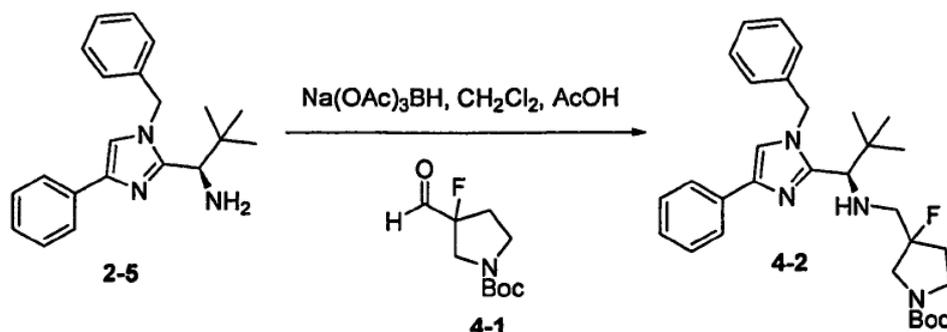
N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 258)

- 25 Etapa A



5 A una solución de TMS enol éter 3-1 de la Etapa A del Ejemplo 3 (42 mmol) en CH₃CN (400 ml) se agregó SelectFluor® (disponible de Air Products and Chemicals, Inc.) (43.2 mmol). Una vez que se termina la reacción, la mezcla se evaporó bajo presión reducida y el sólido/aceite remanente fue extraído con Et₂O (x5). Los extractos etéreos fueron evaporados bajo presión reducida para dar el aldehído crudo. La purificación por cromatografía en sílica gel produjo el aldehído deseado 4-1.

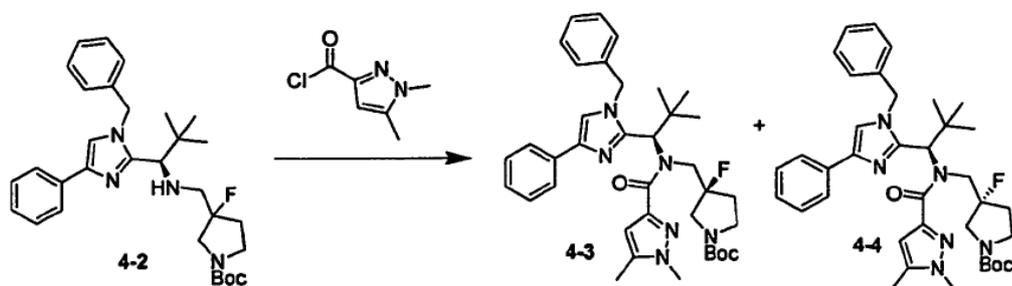
Etapa B: Aminación reductiva



10 A una solución en agitación de la (R)-amina 2-5 (2.0 mmol) y el aldehído 4-1 (2.2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agregó AcOH (2.0 mmol) seguido por la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (3.0 mmol). Después de 19 horas, se agregó trisacetoxiborohidruro de sodio adicional (1.0 mmol). Una vez que la reacción se terminó, la mezcla se concentró in vacuo, se sometió a partición entre EtOAc y NaOH 1M. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 1M NaOH (x2), H₂O (x1), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo.

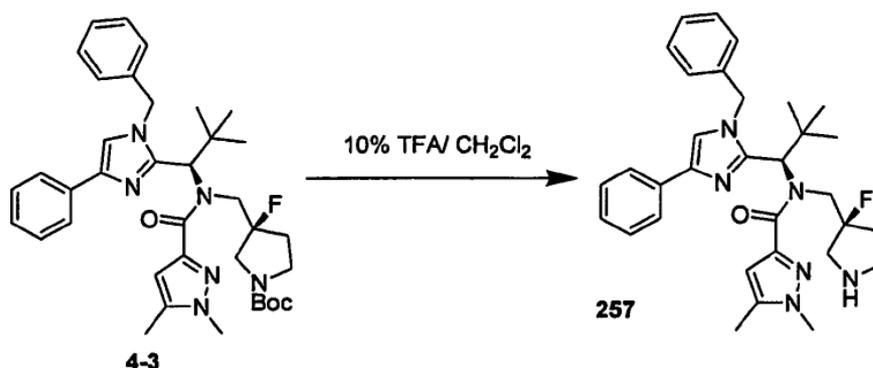
15 como una mezcla de diastereómeros (R,R) y (R,S).

Etapa C: Acilación



20 A una solución de la (R)-amina 4-2 (0.069 mmol) en THF (0.5 ml) se agregó DIPEA (0.138 mmol) seguida por 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonilo cloruro (0.076 mmol). La mezcla fue calentada a 50°C. Una vez que la reacción se terminó, la mezcla fue concentrada in vacuo, y luego purificada por HPLC preparativa en fase reversa la cual separó los diastereómeros (R,R) 4-4 y (R,S) 4-3.

Etapa D: Desprotección final



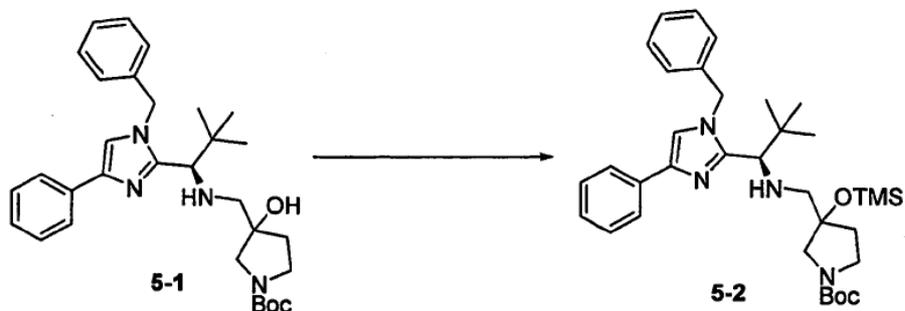
La amina 4-3 protegida con Boc (0.004 mmol) fue tratada con TFA/CH₂Cl₂ al 10% (1 ml). Una vez que la reacción se terminó, la reacción fue evaporada bajo presión reducida y purificada por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto 257 puro en la Tabla 2. El Compuesto 258 (no mostrado) de la Tabla 2 fue sintetizado utilizando procedimientos similares utilizando 47 como material de partida en la etapa D.

Ejemplo 5

Preparación de (5S)-3- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona (Compuesto 319) y

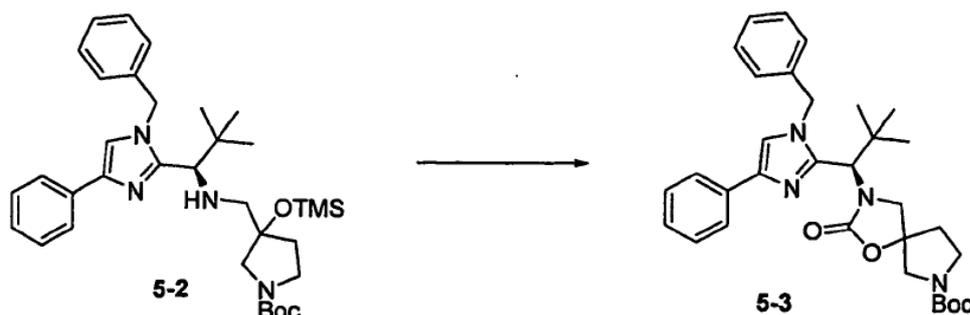
(5R)-3- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona (Compuesto 320)

Etapa A



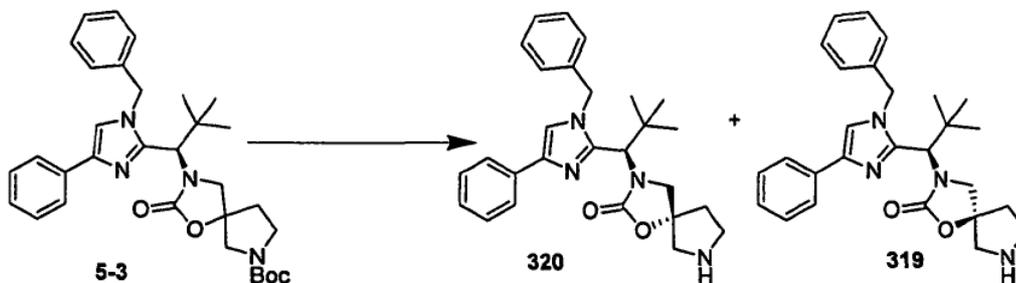
A una solución en agitación del amino alcohol 5-1 (0.96 mmol) en DMF (0.4 ml) se agregó imidazol (0.482 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y TMSCl. Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x1), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía en sílica gel produjo el silil éter 5-2.

Etapa B: Ciclización al compuesto 5,5-espiro



A una solución de silil éter 5-2 (0.073 mmol) en CH_2Cl_2 (0.8 ml) se agregó DIPEA (0.876 mmol) seguido por fosgeno (0.584 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, y luego purificada por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto espiro 5-3 puro como mezcla de diastereómeros (R,R) y (R,S).

Etapa C: Desprotección final



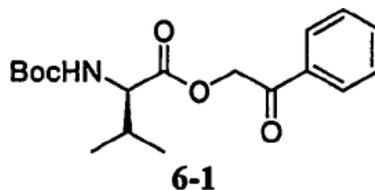
5

La Boc-amina 5-3 (0.0135 mmol) fue tratada con TFA/ CH_2Cl_2 al 10% (0.3 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue evaporada bajo presión reducida y purificada por HPLC preparativa en fase reversa para dar los diastereómeros separados 320 (R,R) y 319 (R,S).

Ejemplo 6

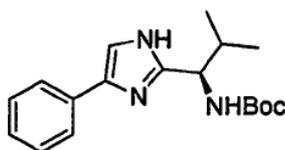
- 10 Preparación de N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida (Compuesto 1)

Etapa A: Síntesis del ceto éster



- 15 Una solución en agitación de D-Boc-Valina (4.605 mmol) en EtOH (10 ml) fue tratada con C_{25}CO_3 (0.75 g, 2.30 mmol). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redissuelta en DMF (15 ml) y luego tratada con 2-bromo-acetofenona (0.916 g, 4.605 mmol) y agitada a temperatura ambiente hasta terminar la reacción. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O , y las capas orgánicas fueron separadas, luego lavadas con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el ceto-éster 6-1 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.
- 20

Etapa B: Síntesis del fenil imidazol

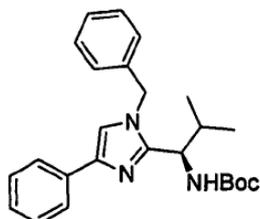


6-2

- 25 A una solución en agitación del producto de la Etapa A el ceto éster 6-1 (1.589 g, 4.743 mmol) en xilenos (50 ml) se agregó acetato de amonio (1.82 g, 23.7 mmol). Se agregó una trampa de Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C . Una vez que la reacción se terminó, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se sometió

a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenil imidazol 6-2 que fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

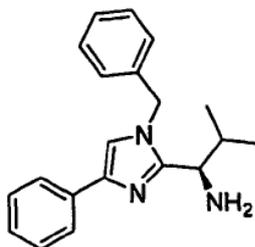
5 Etapa C: Bencilación del fenil imidazol



6-3

10 A una solución/ suspensión en agitación del producto de la Etapa B, el compuesto 6-2 (1.00 g, 3.17 mmol) y K₂CO₃ (0.876 g, 6.34 mmol) en DMF (10 ml) se agregó bromuro de bencilo (0.415 ml, 3.49 mmol). Una vez que la reacción se terminó, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica fue separada y lavada con H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo. El material de reacción crudo fue cristalizado entonces (EtOAc, hexanos) para dar el compuesto 6-3 como producto puro. El rendimiento regioquímico fue verificado por ¹H nOe NMR.

Etapa D: Desprotección a la amina libre

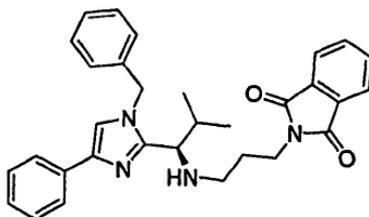


6-4

15 El compuesto amina 6-3 protegido con Boc de la Etapa C (0.406 g, 1.0 mmol) fue tratado con TFA en CH₂Cl₂ al 10% (5 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada in vacuo y luego sometida a partición entre EtOAc y sat.aq. NaHCO₃. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el compuesto de amina libre 6-4 de fenil imidazol el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

20

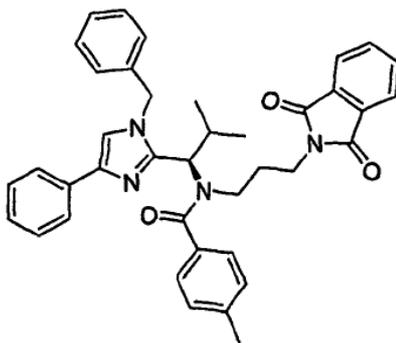
Etapa E: Aminación reductiva



6-5

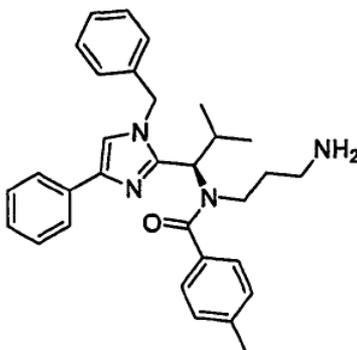
- 5 A una solución en agitación de la amina 6-4 de la Etapa D (59 mg, 0.193 mmol) y 2-(3-oxopropil)benzo[c]azolina-1,3-diona (39 mg, 0.193 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se agregó AcOH (11 μL, 0.193 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (45 mg, 0.212 mmol). Después de 1 hora, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición repartió entre EtOAc y 2 M aq. Na₂CO₃. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 2 Maq. Na₂CO₃ (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 6-5 el cual fue lo suficientemente puro como para ser usado directamente en la etapa siguiente.

Etapa F: Acilación



6-6

- 10 A una solución en agitación de la amina 6-5 de la Etapa E (42 mg, 0.085 mmol) en CH₂Cl₂ (1.2 ml) se agregó DIPEA (30 μl, 0.170 mmol) seguida por cloruro de byp-toluoilo (12.4 L, 1.0 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y lavadas con H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 6-6 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.
- 15 Etapa G: Desprotección final



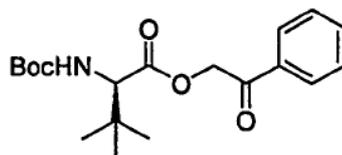
1

- 20 A una solución no agitada del compuesto ftalimido 6-6 de la etapa F, (52 mg, 0.085 mmol) en EtOH (1.5 ml) se agregó hidrazina anhidra (26 ml, 0.85 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue filtrada, y el filtrado evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el producto puro 1 en la Tabla 1.

Ejemplo 7

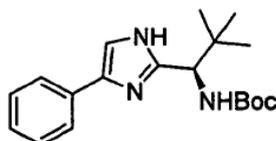
Preparación de N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 99)

Etapa A: Síntesis del ceto éster

**2-2**

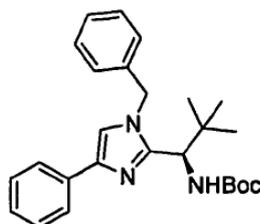
5 Una solución en agitación del ácido N-Boc (10.0 g, 43.2 mmol 1.0 eq.) en EtOH (150 ml) fue tratada con Cs_2CO_3 (7.04 g, 21.6 mmol, 0.5 eq.). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redisuelta en DMF (150 ml) y luego tratada con 2-bromo-acetofenona (8.60 g, 43.2 mmol, 1.0 eq.) y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue sometida entonces a partición entre EtOAc y H_2O , y las fases orgánicas se separaron, luego se lavaron con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el ceto-éster 2-2 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Formación del fenil imidazol

**2-3**

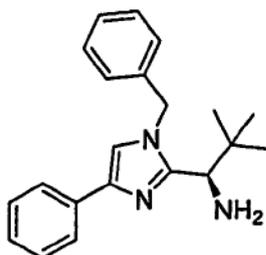
10 A una solución en agitación del ceto-éster 2-2 de la Etapa A (15.1 g, 43.2 mmol, 1.0 eq.) en xilenos (500 ml) se agregó acetato de amonio (16.6 g, 216.2 mmol, 5.0 eq.). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a $140^\circ C$ durante 1 hora. Después de que la reacción se completó, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, luego se sometió a partición entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con $NaHCO_3$ saturado acuoso (x2), H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenil imidazol 2-3 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Bencilación

**2-4**

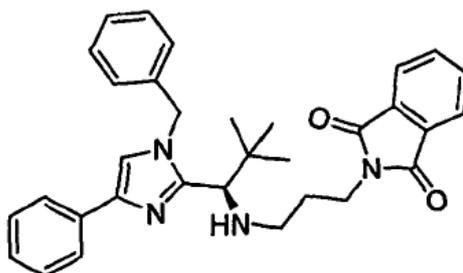
20 A una solución/ suspensión en agitación del imidazol 2-3 de la Etapa B (14.26 g, 43.2 mmol, 1.0 eq.) y K_2CO_3 (12.00 g, 86.4 mmol, 2.0 eq.) en DMF (150 ml) se agregó el bromuro de bencilo (5.65 ml, 47.53 mmol, 1.1 eq.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica fue separada y lavada con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo 2-4, el cual fue lo suficientemente puro para pasar directamente a la siguiente etapa.

Etapa D: Desprotección de la amina libre

**2-5**

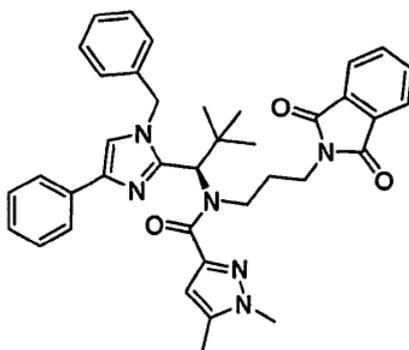
- 5 La amina 2-4 protegida con Boc de la Etapa C (5.0 g, 11.93 mmol) fue tratada con TFA al 15% en CH₂Cl₂ (35 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada in vacuo y luego sometida a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar la amina libre 2-5 de fenil imidazol la cual era lo suficientemente pura para ser usada directamente en la etapa siguiente.

Etapa E: Aminación reductiva

**7-1**

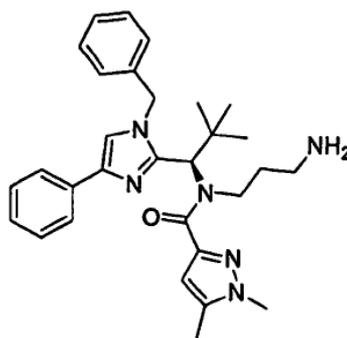
- 10 A una solución en agitación de la amina 2-5 de la Etapa D (1.00 g, 3.13 mmol, 1.0 eq.) y la 2-(3-oxopropil)benzo[c]azolina-1,3-diona 25 (0.51 g, 2.51 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (10 ml), se agregó AcOH (0.18 ml, 3.13 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (0.73 g, 3.44 mmol, 1.1 eq.). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición entre EtOAc y 2 M aq. Na₂CO₃. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 2 M aq. Na₂CO₃ (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 7-1 el cual fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

Etapa F: Acilación

**7-2**

- 5 A una solución en agitación de la amina 7-1 de la Etapa E (0.04 g, 0.08 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (0.3 ml) se agregó el ácido (0.024 g, 0.17 mmol, 2.2 eq.), el HOAT (0.24 g, 0.17 mmol, 2.2 eq.) y TEA (0.05 ml, 0.33 mmol, 4.2 eq.). Después de 5 minutos se agregó EDC (0.04 g, 0.18 mmol, 2.3 eq.) y la reacción se calentó a 55°C durante 24 horas. La mezcla fue sometida entonces a partición entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y lavadas con H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 7-2.

Etapa G: Síntesis de 99



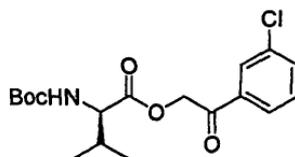
99

- 10 A una solución sin agitación del compuesto ftalimido 7-2 de la Etapa F (0.02 g, 0.03 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (0.1 ml) se agregó hidrazina anhidra (0.005 g, 0.15 mmol, 5.0 eq.). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue filtrada, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el producto 99 puro.

Ejemplo 8

- 15 Preparación de N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (Compuesto 71)

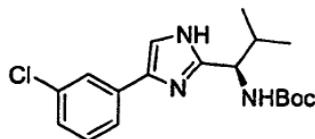
Etapa A: Síntesis del ceto éster



8-1

- 20 Una solución en agitación del ácido N-Boc (8.0 g, 36.8 mmol 1.0 eq.) en EtOH (130 ml) fue tratada con C_{s2}CO₃ (6.0 g, 18.4 mmol, 0.5 eq.). Después de 45 min, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redisuelta en DMF (130 ml) y la 2-bromacetofenona sustituida con cloro (8.60 g, 36.84 mmol, 1.0 eq.) y agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue sometida entonces a partición entre EtOAc y H₂O, y las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el ceto-éster 8-1 el cual fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

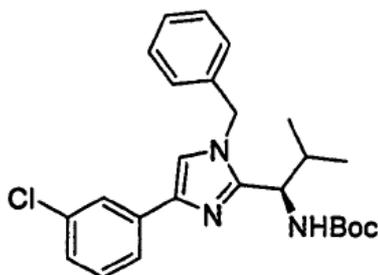
- 25 Etapa B: Formación de fenil-imidazol



8-2

5 A una solución en agitación de ceto-éster 8-1 de la Etapa A (13.5 g, 36.8 mmol, 1.0 eq.) en xilenos (450 ml) se agregó acetato de amonio (14.2 g, 185.0 mmol, 5.0 eq.). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C durante 1 hora. Una vez terminada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenilo imidazol 8-2 el cual fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

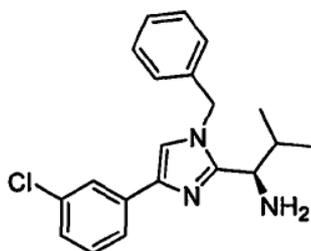
Etapa C: Bencilación



8-3

10 A una solución/suspensión en agitación de imidazol 8-2 de la Etapa B (12.85 g, 36.8 mmol, 1.0 eq.) y K₂CO₃ (10.17 g, 73.6 mmol, 2.0 eq.) in DMF (122 ml) se agregó el bromuro de bencilo (5.20 ml, 40.49 mmol, 1.1 eq.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H₂O. Las capas orgánicas fueron separadas y lavadas con H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenilo imidazol 8-3 bencilado crudo, el cual fue suficientemente puro para avanzar a la siguiente etapa.

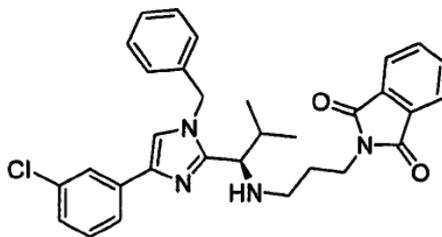
Etapa D: Desprotección de la amina



8-4

20 La amina 8-3 protegida con Boc de la Etapa C (5.0 g, 11.40 mmol) fue tratada con 15% TFA in CH₂Cl₂ (35 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada *in vacuo* y luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenilo imidazol amina libre 8-4 el cual fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

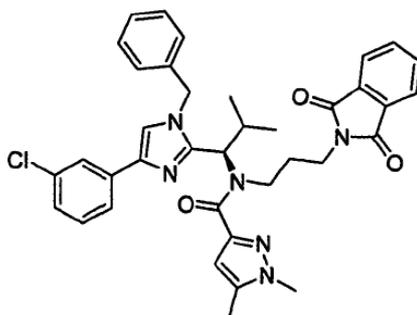
Etapa E: Aminación reductiva



8-5

- 5 A una solución en agitación de amina 8-4 de la Etapa D (3.86 g, 11.40 mmol, 1.0 eq.) y 2-(3-oxopropil)benzo[c]azolina-1,3-diona (2.31 g, 11.40 mmol, 1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (40 ml) se agregó AcOH (0.65 ml, 11.40 mmol, 1.0 eq.). La mezcla se dejó en agitación durante 5 min antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (2.65 g, 12.52 mmol, 1.1 eq.). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue concentrada *in vacuo*, sometida a partición entre EtOAc y 2 M aq. Na_2CO_3 . Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 2 M aq. Na_2CO_3 (x2), H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 8-5 el cual fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

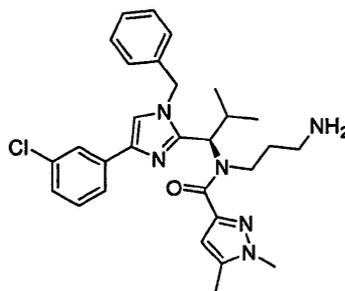
10 Etapa F: Acilación



8-6

- 15 A una solución en agitación de amina 8-5 de la Etapa E (0.05 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.) en CH_2Cl_2 (0.3 ml) se agregó el ácido (0.02 g, 0.11 mmol, 1.0 eq.), HOAT (0.15 g, 0.10 mmol, 1.0 eq.), y TEA (0.03 ml, 0.20 mmol, 2.1 eq.). Después de 5 minutos se agregó EDC (0.22 g, 0.20 mmol, 2.0 eq.), y la reacción fue calentada a 55°C durante 24 horas. La mezcla se sometió luego a partición entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y se lavaron con H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 8-6.

Etapa G: Desprotección de la amina



71

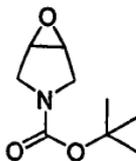
5 A una solución sin agitación del compuesto de ftalimido **8-6** de la Etapa F (0.01 g, 0.02 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (0.6 ml) se agregó hidrazina anhidra (0.003 g, 0.10 mmol, 5.0 eq.). Una vez terminada la reacción, la reacción fue filtrada, y el filtrado fue evaporado bajo presión reducida para dar el compuesto del título el cual fue purificado por HPLC en fase reversa para dar el producto puro **71**.

Ejemplo 9

Síntesis del intermediario (3R, 4S)-tert-butilo 3-formil-4-hidro-zipirrolidin-1-carboxilato

El compuesto del título es útil como intermediario en la síntesis de compuestos de la invención.

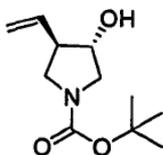
Etapa A:



9-1

10 5.0 g (29.5 mmol) de *tert*-Butilo 2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-carboxilato y 11.7 g (67.9 mmol) de ácido 3-cloroperoxibenzoico fueron agitados a 70 ml de DCM bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó NaOH 1N en exceso a la mezcla de reacción y la solución resultante fue extraída utilizando DCM (3x). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO₄, y el solvente fue eliminado in vacuo produciendo 5.2 g
15 (28.1 mmol, 95%) de 9-1 en forma de un aceite amarillo.

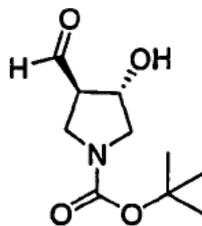
Etapa B:



9-2

20 Se enfriaron 4.3 g (23.3 mmol) del compuesto 9-1 y 0.21 g (2.33 mmol) de CuCN en 50 ml de THF anhidro hasta -78°C. Se agregó gota a gota bromuro de vinil magnesio (73.3 mmol) y la solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 7 horas. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa delgada y el producto fue eluido utilizando acetato de etilo y hexanos 1:2 y con tinción con ninhidrina. La reacción fue detenida con NH₄Cl saturado y extraída con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄ y el solvente fue eliminado in vacuo produciendo 4.75 g (22.3 mmol, 96%) de 9-2 en forma de un aceite color bronce.

Etapa C



9-3

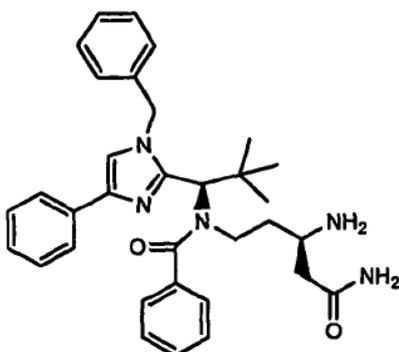
5 Se disolvieron 2.0 g (9.4 mmol) de 9-2 en 20 ml de THF y 10 ml de H₂O seguido por la adición de 3.51 g (16.4 mmol) NaIO₄ y 0.23 ml de tetróxido de osmio. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno produciendo un precipitado blanco después de 30 minutos. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa delgada y el producto fue eluido usando acetato de etilo y hexanos 1:1 y tinción con ninhidrina. La reacción se terminó después de aproximadamente 8 horas. Se agregó exceso de H₂O a la mezcla de reacción y la solución resultante se extrajo utilizando acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el solvente fue eliminado in vacuo produciendo 1.35 g (6.3 mmol, 67%) de 9-3 en forma de una espuma color bronce.

10

Los compuestos 297, 298, 299, 300, 307, 308, 309, 310, 326, y 327 fueron sintetizados utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 6, 7, y 8 utilizando un intermediario 9-3 como intermediario en la etapa de aminación reductiva.

Ejemplo 10

15 Preparación de N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3R)-3,5-diamino-5-oxopentil] benzamida (Compuesto 100)

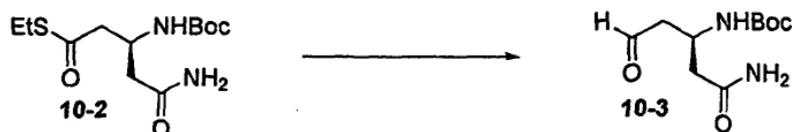


ETAPA A: Síntesis del Tioéster



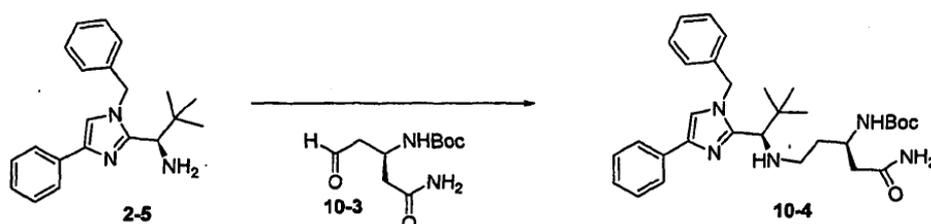
20 A una solución en agitación de Boc-L-β-homoasparagina 10-1 (8.0 mmol) y etanotiol (16 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 1,3-diciclohexilcarbodimida (8.8 mmol) y DMAP (0.8 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la reacción se terminó. El precipitado fue filtrado y lavado con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron combinadas y concentradas. La separación sobre una columna de sílica gel con acetato de etilo dio el tioéster deseado 10-2.

Etapa B: Síntesis del aldehído



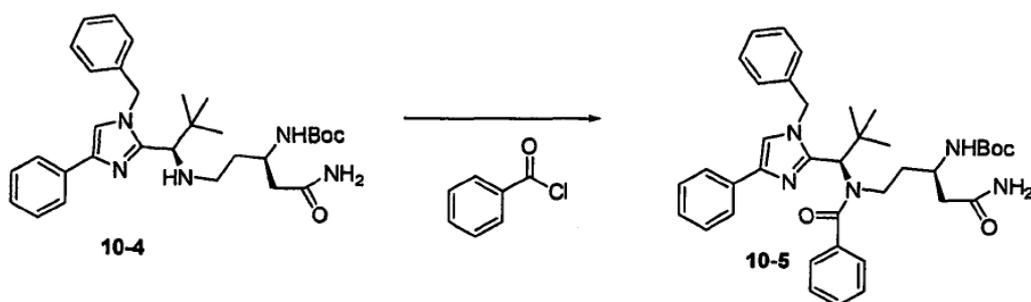
- 5 A una mezcla en agitación del etil tioéster 10-2 (0.1 mmol) y Pd al 10% sobre carbono (20% molar) en acetona (1 ml) se agregó Et_3SiH (4.4 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La agitación fue continuada a temperatura ambiente hasta que la reducción fue completa en aproximadamente 30 minutos. El catalizador fue filtrado a través de Celite y lavado con acetona. La evaporación bajo presión reducida produjo el aldehído 10-3, el cual fue utilizado directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Aminación reductiva para insertar la cadena lateral



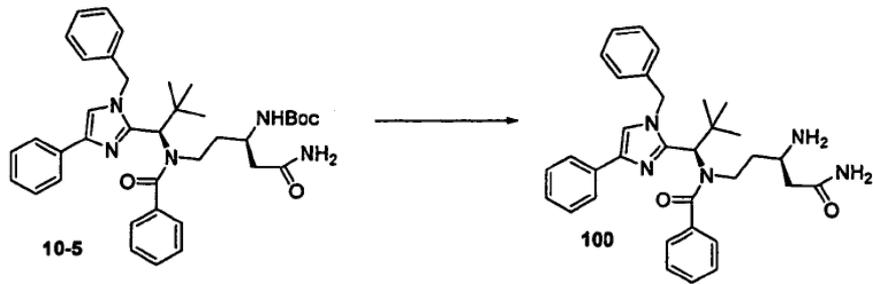
- 10 A una solución en agitación de la amina 2-5, del Ejemplo 2 anterior (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó el aldehído apropiado 10-3 (1.0 mmol) (7 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (1.0 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición entre EtOAc y 2M aq. Na_2CO_3 . Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con 2M aq. Na_2CO_3 (x2), H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 10-4 el cual fue usado directamente en la siguiente etapa.
- 15

Etapa D: Acilación



- 20 A una solución en agitación de la amina 10-4 (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se agregó Et_3N (2.0 mmol), el DMAP (10.1 mmol) seguido por cloruro de benzoilo (1.0 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas y lavadas con H_2O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar el producto 10-5, el cual fue purificado adicionalmente por HPLC en fase reversa.

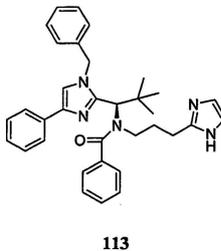
E: Desprotección final



El compuesto 10-5 protegido con Boc fue tratado con HCl en dioxano (4 N, 10 eq.) durante 30 minutos, y el solvente fue eliminado para dar el producto final 100 en forma de sal de HCl.

Ejemplo 11

- 5 Preparación de N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-(1H-imidazol-2-il)propil] benzamida (Compuesto 113)



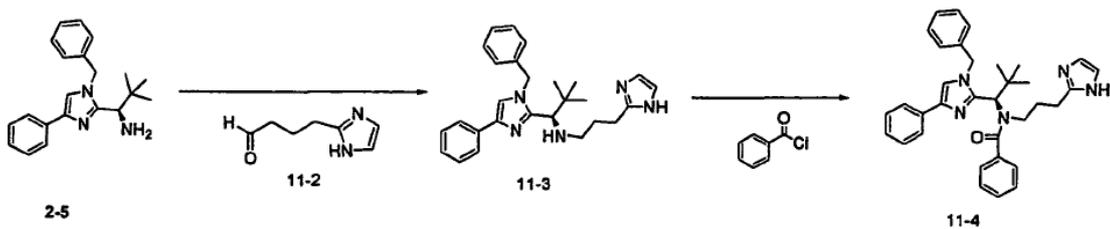
- 10 Utilizando procedimientos similares para hacer el tiol éster del ácido 3-(1H-imidazol-2-il)-propiónico, luego se reduce al aldehído. La aminación reductiva seguida por la acilación para formar el compuesto 113 final como se muestra en el siguiente esquema.

Etapa A: Formación del aldehído



El compuesto 11-2 fue sintetizado de manera similar al descrito en el Ejemplo 10, etapas A y B.

Etapa B: Aminación y acilación

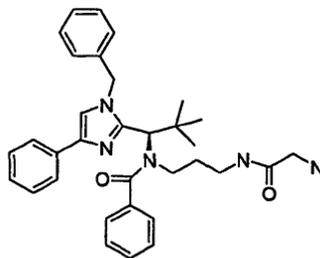


- 15

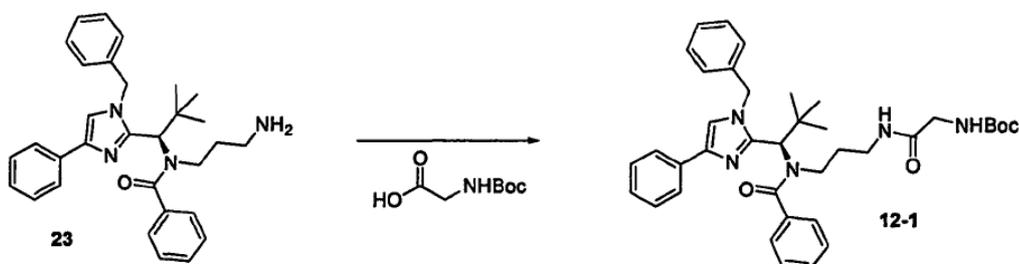
El compuesto 11-4 fue sintetizado utilizando procedimientos similares a los del Ejemplo 10, etapas C, D y E.

Ejemplo 12

Preparación de N-{3- [(aminoacetil)amino]propil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida (Compuesto 101)

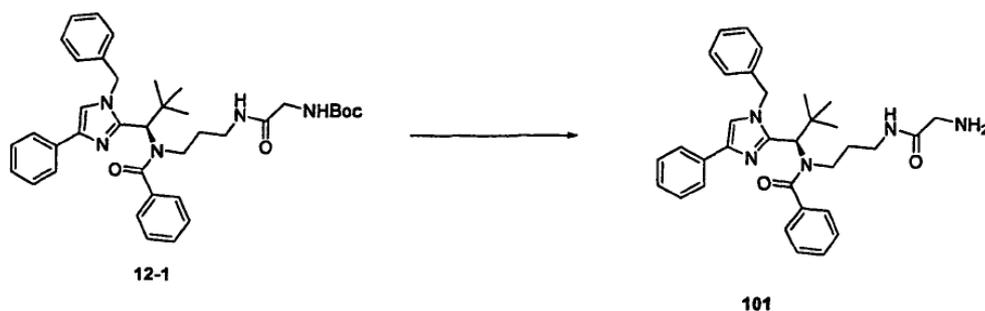
**101**

5 Etapa A: Acoplamiento de aminoácido



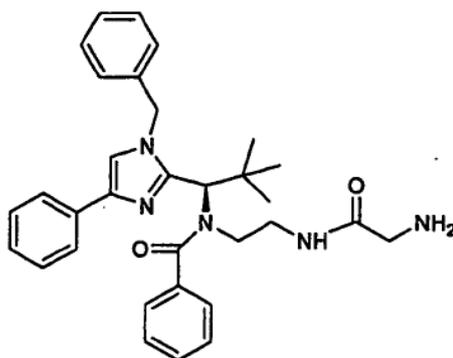
10 Una solución en agitación del ácido N-Boc apropiado, por ejemplo, N-Boc-glicina (0.15 mmol) y el compuesto de fenilimidazol amina 23 (0.1 mmol) en THF (3 ml) fue tratado con PiBOP (0.15 mmol) y Et₃N (0.3 mmol). El compuesto 23 fue preparado utilizando el método descrito en el Ejemplo 1. La reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta la terminación, y fue evaporado bajo presión reducida. La purificación por columna de sílica gel dio la amina protegida 12-1.

Etapa B: Desprotección final

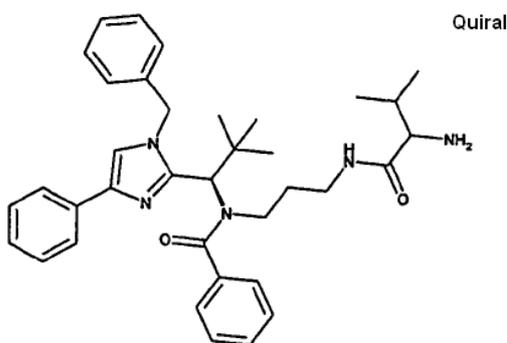


15 El compuesto 12-1 protegido con Boc fue tratado con HCl en dioxano (4 N, 10 eq.). Una vez que se terminó la reacción, el solvente fue eliminado para dar el producto final, compuesto 101, el cual fue purificado por HPLC preparativa en fase reversa.

Los siguientes compuestos fueron sintetizados utilizando procedimientos similares:



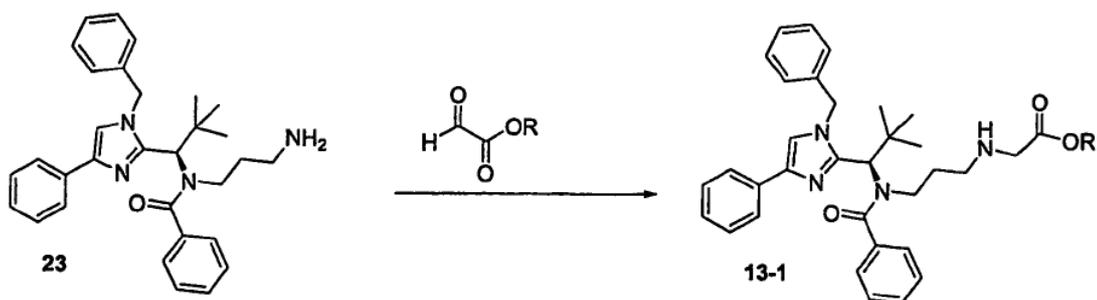
Compuesto 102



Compuesto 146

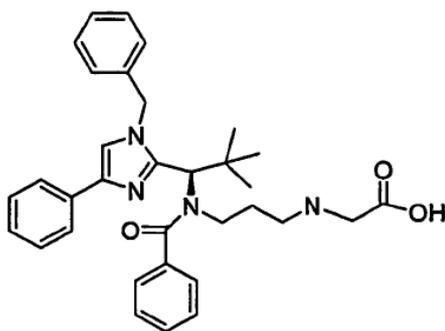
5 Ejemplo 13

Preparación de compuestos que contienen carboxilo y carboxil éster de la invención

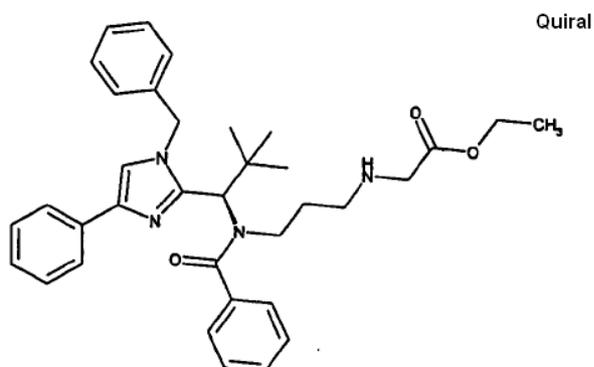


10 A una solución en agitación de la amina 23 (0.1 mmol) se agregó el aldehído apropiado por ejemplo, ácido glioxílico (0.1 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla se dejó en agitación durante 5 minutos antes de la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (0.1 mmol). Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título 13-1 en forma de sal de TFA.

Los siguientes compuestos fueron preparados por este procedimiento:



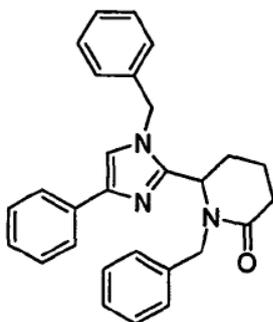
Compuesto 139



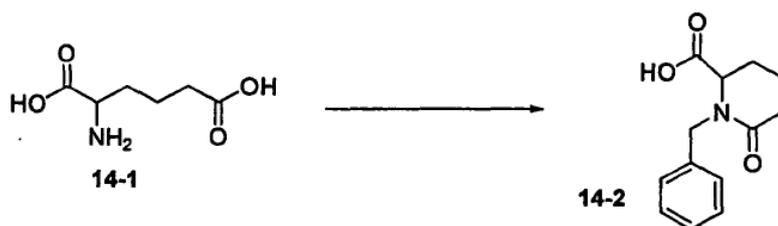
Compuesto 145

5 **Ejemplo 14**

Preparación de 1-bencil-6-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona (Compuesto 114)

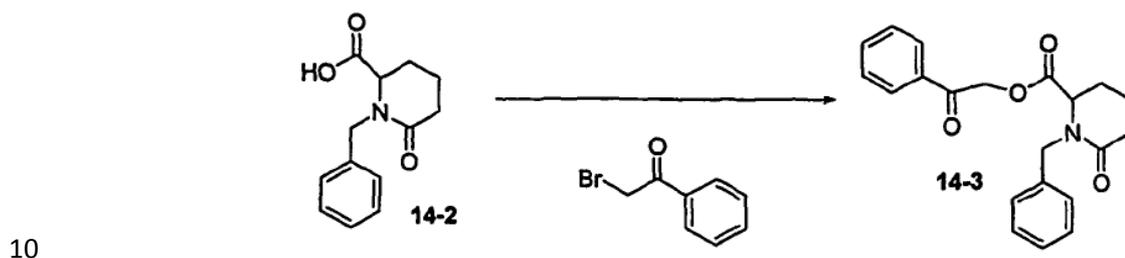


Etapa A: Formación de la lactama



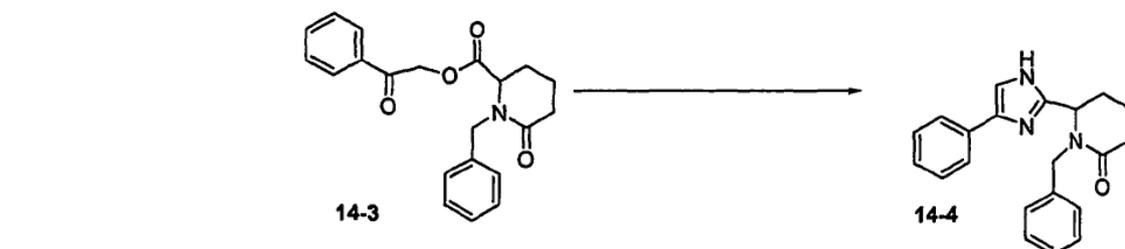
5 Se disolvió hidrato de ácido DL- α -aminoadípico 14-1 (2 g, 11 mmol) en NaOH 2 M (11 ml, 22 mmol). Se disolvió benzaldehído (1.4 ml, 11 mmol) en 3.0 ml de etanol y esta solución fue agregada a la primera solución. Después de 10 minutos la mezcla fue enfriada a 0°C y se agregó borohidruro de sodio (0.13 g, 3.3 mmol). Después de 1 hora, la reacción se terminó según se monitoreó por LCMS. La solución fue extraída 3 veces con porciones de 20 ml de éter, se enfrió a 0°C, se acidificó a pH 2 con HCl concentrado y el precipitado resultante fue filtrado para producir un sólido blanco. El sólido fue lavado una vez con una cantidad mínima de acetonitrilo (1 ml) y tres veces con éter. El sólido crudo fue disuelto en 55 ml de etanol y la solución fue sometida a reflujo durante la noche. La solución fue evaporada para proveer el producto lactama 14-2.

Etapa B: Formación del ceto éster

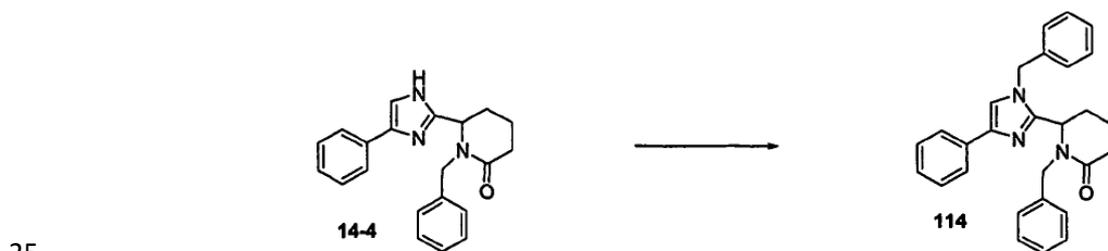


15 Una solución en agitación del ácido lactama 14-2 (4.0 mmol) en EtOH (10 ml) fue tratada con Cs_2CO_3 (2.0 mmol). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal residual de cesio fue redisuelta en DMF (15 ml) y luego tratada con 2-bromo-acetofenona (4.0 mmol) y agitada a temperatura ambiente hasta terminar la reacción. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O , y las fases orgánicas fueron separadas, lavadas con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas y evaporadas bajo presión reducida. El residuo fue purificado por columna de sílica gel para producir el ceto éster 14-3.

Etapa C: Formación del fenil imidazol



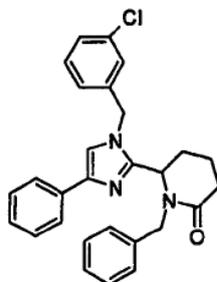
20 A una solución en agitación de ceto-éster 14-3 (4.0 mmol) en xilenos (40 ml) se agregó acetato de amonio (20 mmol). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C. Una vez terminada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a r.t., luego se sometió a partición entre EtOAc y $NaHCO_3$ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con $NaHCO_3$ saturado acuoso (x2), H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na_2SO_4), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenilo imidazol el cual fue purificado sobre una columna de sílica gel para dar el compuesto del título 14-4.



A una suspensión en agitación de imidazol 14-4 (4.0 mmol) y K_2CO_3 (8.0 mmol) in DMF (10 ml) se agregó el agente bencilante, bromuro de bencilo (4.40 mmol). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O . Las capas orgánicas fueron separadas y lavadas con H_2O (x3), salmuera (x3), luego son secadas

(Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo **114**. El material de reacción crudo fue purificado entonces por columna de sílica gel o HPLC en fase reversa.

El siguiente compuesto fue preparado también utilizando un procedimiento similar



Compuesto 115

5

Ejemplo 15

Preparación de N-(3-Amino-propil)-N-{1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -1-metiletil}-2-metoxi-acetamida (compuesto 393)

Etapa A: Síntesis de (tert-butoxi)-N-{1- [4-(3-fluorofenil)-imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida

- 10 Al ácido 2- [(tert-butoxi)carbonilamino]-2-metilpropanoico (1 eq.) en N,N-dimetilformamida se agregó carbonato de amonio (1 equivalente) y la mezcla fue calentada a 110°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a 60°C y se agregó 2-bromo-1- (3-fluorofenil)etan-1-ona (0.2 eq.) y la mezcla fue calentada a 125°C durante 3 horas. La LCMS mostró la formación de (tert-butoxi)-N-{1- [4-(3-fluorofenil)-imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida. La mezcla de reacción fue concentrada y sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada y lavada con solución saturada de cloruro de sodio y secada con sulfato de sodio. El producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en sílica gel para dar (tert-butoxi)-N-{1- [4-(3-fluorofenil)-imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida.

15

MS: MH⁺ = 320.

Etapa B: Síntesis de (tert-butoxi)-N{1- [4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida

- 20 A una solución/ suspensión en agitación de (tert-butoxi)-N-{1- [4-(3-fluorofenil)-imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida (1 eq.) y carbonato de potasio (2 eq.) en N,N-dimetilformamida se agregó 1- (bromometil)-3-fluorobenceno (1.1 eq.). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue separada y lavada con agua, solución saturada de cloruro de sodio, luego secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar el fenil imidazol bencilado crudo. El material de reacción crudo fue purificado por cromatografía en sílica gel.

25

MS: MH⁺ = 428.

Etapa C: Síntesis de 2-{4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il} prop-2-il-amina

- 30 A (tert-butoxi)-N{1- [4-(3-fluorofenil)-imidazol-2-il] -isopropil}carboxamida (1 eq.) se agregó ácido trifluoroacético al 10% en cloruro de metileno. Una vez que se terminó la reacción, la mezcla fue concentrada y sometida a partición entre carbonato de sodio saturado y acetato de etilo. La capa orgánica fue separada y lavada con solución saturada de cloruro de sodio, luego secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar 2-{4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il}prop-2-il-amina.

30

MS: MH⁺ = 328.

- 35 Etapa D: Síntesis de 2-13-1(1-14-(3-fluorofenil)-1-1(3-fluorofenil)metil]imidazol-2-il)-isopropil)amino]propil}benzo[C]azolina-1,3-diona

5 A una solución en agitación de 2-{4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il}prop-2-il-amina amina (1 eq.) y 2-(3-oxopropil)benzo[C]azolina-1,3-diona (1 eq.) en cloruro de metileno a 0°C se agregó ácido acético (1 eq.) seguido por la adición de tris-acetoxiborohidruro de sodio (1.5 eq.). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada y lavada con bicarbonato saturado y agua seguidos por solución saturada de cloruro de sodio, luego secada con sulfato de sodio, filtrada, y evaporada bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en sílica gel.

MS: MH^+ = 515.

10 Etapa E: Síntesis de N- [3-(1-3-dioxobenzo[C]azolina-2-il)propil] -N-(1- (4-(3-fluorofenil)-1- [3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il)-isopropil)-2-metoxiacetamida

15 A una solución en agitación de 2-((1S)-1- (fluorometil)-3[(1- (4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il)-isopropil)amino]propil)benzo[C]azolina-1,3-diona) (1 eq.) en cloruro de metileno se agregó cloruro de metoxi acetilo (3 eq.) y trietilamina (3 eq.). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue concentrada in vacuo, sometida a partición entre acetato de etilo y solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue separada y lavada con bicarbonato saturado y agua seguido por solución de cloruro de sodio saturado, luego secada con sulfato de sodio, filtrada y evaporada bajo presión reducida para dar N- [3-(1,3-dioxobenzo[C]azolina-2-il)propil] -N-(1-{4-(3-fluorofenil)-1- [3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il)-isopropil)-2-metoxiacetamida

MS: MH^+ = 587.

20 Etapa F: Síntesis de N-(3-Amino-propil)-N-{1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-y]-1-metil-etil}-2-metoxi-acetamida

25 A una solución en agitación de 2-((1S)-1- (fluorometil)-3[(1-{4-(3-fluorofenil)-1- [(3-fluorofenil)metil] imidazol-2-il)-isopropil)amino]propil)benzo[C]azolina-1,3-diona) en etanol se agrega hidrazina (1.5 eq.). Una vez que se completa la reacción, se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Se purifica sobre HPLC preparativa para dar N-(3-Amino-propil)-N-{1- [1- (3-fluorobencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -1-metil-etil}-2-metoxiacetamida

MS: MH^+ = 457.

Ejemplo 16

Preparación alternativa de N- ((S)-3-amino-4-metoxibutil)-N- ((R)-1- (1-bencil-4- (2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida (Compuesto 422)

Etapa A: Síntesis de tert-butilo (S)-1- ((benciloxi) carbonil) -3-metoxipropan-2-ilcarbamato

30 A tert-butilo (S)-1((benciloxi)carbonil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamato (1 eq.) en diclorometano se agrega 2,6-di-t-butilo 4-metilpiridina (2.5 eq.) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1.25 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con bicarbonato de sodio saturado frío, agua y salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 25% / hexano) provee el producto puro en forma de un líquido viscoso incoloro.

35 MS: MH^+ = 324.1

Etapa B: Síntesis de tert-butilo (S)-1-formil-3-metoxipropan-2-ilcarbamato

40 Azeótropo de tert-butilo (S)-1- ((benciloxi) carbonil)-3-metoxi propan-2-ilcarbamato (1 eq.) con tolueno (x=3). Se disuelve en diclorometano y se enfría a -78°C. Se agrega entonces gota a gota solución 1 M de DIBAL en tolueno (2 eq.) bajo atmósfera de N_2 y se agita a -78°C durante 2 horas. La reacción se detiene con metanol y concentra. Al residuo concentrado se agrega solución 2 M de tartrato de potasio y sodio a 0°C y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se somete a partición entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra, se evapora y se seca bajo vacío a alta presión para proveer el producto en forma de un líquido viscoso incoloro.

45 MS: MH^+ = 218.2

Etapa C: Síntesis de tert-butilo (S)-4-((R)-1- (1-bencil-4-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropilamino)-1-metoxibutan-2-ilcarbamato

5 A (R)-1- (1-bencil-4- (2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina (1eq) en diclorometano se agrega tert-butilo (S)-1-formil-3-metoxipropan-2-ilcarbamato (1.5 eq) y ácido acético (1eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega triacetoxiborohidruro de sodio (2 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. Se concentra el solvente y el crudo se somete a

MS: $MH^+ = 557.2$

10 Etapa D: Síntesis de tert-butilo (S)-4-((R)-1- (1-bencil-4-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamido)-1-metoxibutan-2-ilcarbamato

15 A tert-butilo (S)-4-((R)-1- (1-bencil-4-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropilamino)-1-metoxibutan-2-ilcarbamato (1 eq.) en THF se agrega trietilamina (2 equivalentes) y metoxiacetalcloruro (10 eq.). Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca sobre sulfato de sodio. Se filtra, evapora y seca bajo presión reducida para proveer un producto en forma de un semisólido incoloro.

MS: $MH^+ = 629.2$

Etapa E: Síntesis de N- ((S)-3-amino-4-metoxibutil)-N- ((R)-1- (1-bencil-4- (2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida

20 A tert-butilo (S)-4-((R)-1- (1-bencil-4-(2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamido)-1-metoxibutan-2-ilcarbamato se agrega TFA al 30% / DCM. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente fue evaporado.

La purificación por cromatografía preparativa proveyó el producto en forma de un sólido blanco.

MS: $MH^+ = 529.1$

Ejemplo 17

25 Preparación de (R)-1- (1-bencil-4-(pirazin-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropan-1-amina

Este intermediario es útil en la preparación de los compuestos de la invención que tienen un sustituyente pirazina, tal como los Compuestos 328, 331 y similares.

Etapa A: Síntesis de TMS-enol éter



30 A una solución en agitación de acetilpirazina 17-1 (24.6 mmol) y TMSCl (24.6 mmol) en THF (12.3 ml) en un baño a -78°C de acetona / hielo seco se agregó LiHMDS (24.6 mmoles, solución 1.0 M en THF) gota a gota a través de un embudo de adición. Después de 90 minutos, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A la reacción se agregó EtOAc frío y las fases orgánicas fueron lavadas con solución NaHCO₃ saturado acuoso (x3) y salmuera fría (x1), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas in vacuo para proveer un líquido amarillo.

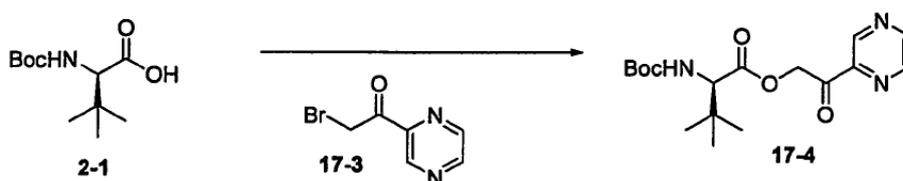
35 El líquido fue purificado por cromatografía instantánea (EtOAc a 5% / hexanos) para dar 85% de producto puro 17-2 (siendo el resto 15% de pirazina de partida).

Etapa B: Síntesis α-Bromocetona



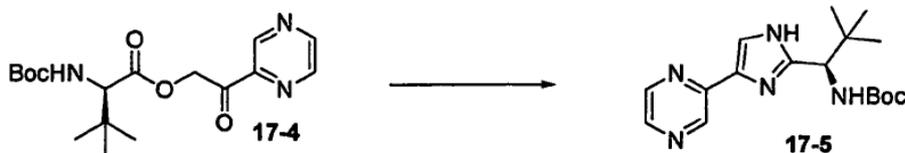
5 A una solución en agitación de TMS enol éter 17-2 (6.5 mmol) en pentano frío (15.2 ml), se agregó una solución de bromo (6.8 mmol) en pentano (5.3 ml) gota a gota. Después de 1 hora, la reacción fue diluida con EtOAc. Las fases orgánicas fueron lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x3) y salmuera (x1), secadas (Na₂SO₄), filtradas y evaporadas bajo presión reducida para dar un sólido color marrón.

Etapa C: Síntesis del cetoéster



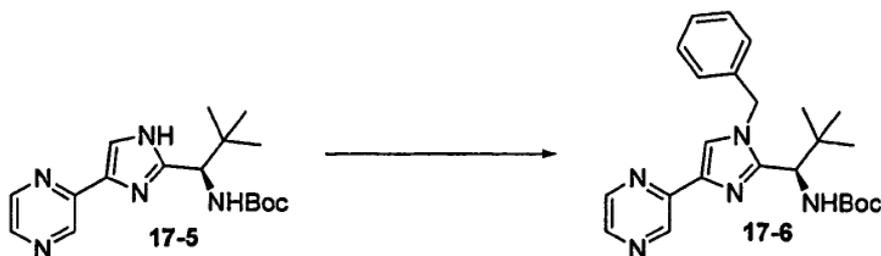
10 Una solución en agitación de tert-butilo leucina 2-1 (4.5 mmol), en EtOH (15 ml) fue tratada con Cs₂CO₃ (2.25 mmol). Después de 45 minutos, el EtOH fue eliminado por evaporación bajo presión reducida. La sal de cesio residual fue redisuelta en DMF (15 ml) y luego tratada con α -bromo cetona 17-3 (4.5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se terminó la reacción. La mezcla de reacción fue entonces sometida a partición entre EtOAc y H₂O y se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el ceto-éster 17-4 que fue lo suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

15 Etapa D: Formación del pirazin-imidazol



20 A una solución en agitación del ceto-éster 17-4 (4.4 mmol) en xileno (44 ml) se agregó acetato de amonio (22 mmol). Se agregó una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a 140°C. Una vez terminada la reacción, la mezcla se dejó enfriar a r.t., luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el pirazina-imidazol 17-5 el cual fue suficientemente puro para ser usado directamente en la siguiente etapa.

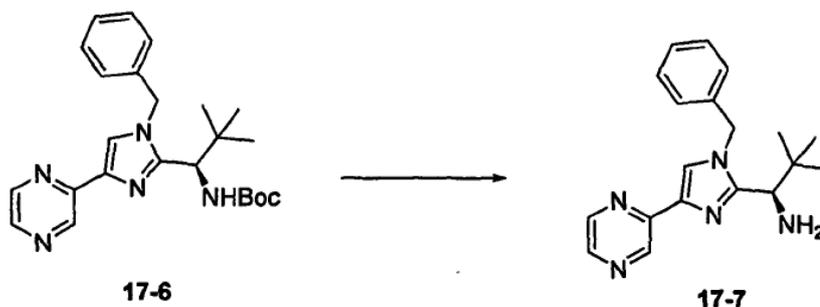
Etapa E: Bencilación del pirazin imidazol



25 A una solución/suspensión en agitación de imidazol 17-5 (0.9 mmol) y K₂CO₃ (1.8 mmol) in DMF (3 ml) se agregó bromuro de bencilo (0.95 mmol). Una vez terminada la reacción, la mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y

H₂O. Las capas orgánicas fueron separadas y lavadas con H₂O (x3), salmuera (x3), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el imidazol bencilado crudo. El material de reacción crudo fue purificado entonces por cromatografía instantánea (15% EtOAc/hexanos) para dar el producto puro 17-6.

Etapa F: Desprotección de la amina libre



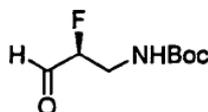
5

La amina protegida con Boc 17-6 (0.5 mmol) fue tratada con 20% TFA in CH₂Cl₂ (5 ml). Una vez que se terminó la reacción, la reacción fue concentrada *in vacuo* y luego se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO₃ saturado acuoso. Las fases orgánicas fueron separadas, luego lavadas con NaHCO₃ saturado acuoso (x2), H₂O (x2), salmuera (x2), luego son secadas (Na₂SO₄), filtradas, y evaporadas bajo presión reducida para dar el imidazol amina libre 17-7 que fue suficientemente puro para ser usado como intermedio en la síntesis de compuestos de la invención con la sustitución pirazina.

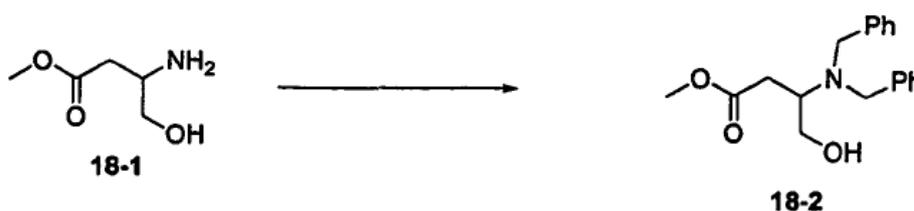
10

Ejemplo 18

Preparación para el intermediario de la cadena lateral de β-fluoro aldehído



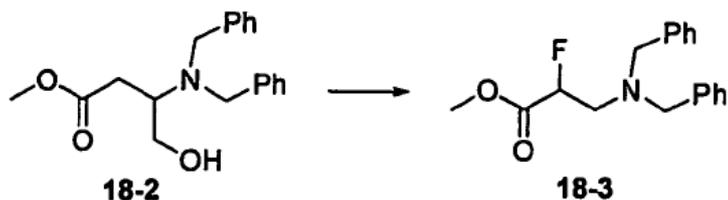
15 Etapa A: Protección de la amina



20

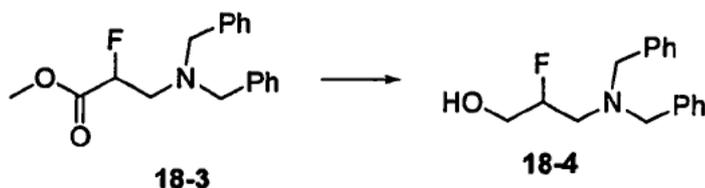
A una solución en agitación de K₂CO₃ anhidro (46.53 g, 0.3371 moles) en N,N-dimetilformamida (500 ml), se agregan de un solo golpe clorhidrato de D-serina metil éster (35.0 g, 0.2250 mol), KI (18.66 g, 0.1124 mol) y bromuro de bencilo (96.18 g, 0.5623 mol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de terminar la reacción, los contenidos se vierten sobre mezcla hielo agua y se extraen con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua, salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para dar un producto crudo 18-2. La purificación fue llevada a cabo por cromatografía de columna para producir el compuesto puro (61.7 g, 91.7%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa B: fluoración



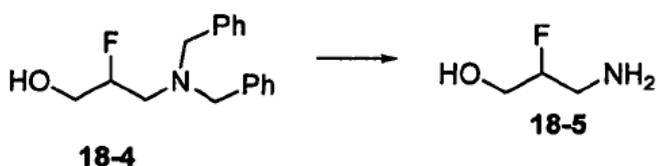
5 A una solución en agitación de trifluoruro de dietilamina azufre (32.3 ml, 0.2006 moles) en THF (400 ml), alcohol (100.0 g, 0.3344 moles) en THF (400 ml) se agrega gota a gota el compuesto 18-2 durante el intervalo de 3 horas a temperatura ambiente. Después de terminar la adición, se continúa con la agitación durante 1 hora adicional. La mezcla se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO₃. La eliminación del solvente bajo vacío lleva a un producto crudo el cual fue purificado por cromatografía de columna utilizando hexano en gradiente hasta 3% de EtOAc en hexano lo que produjo el producto 18-3 (70.4 g, 69.9%) en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa C: Reducción



10 A una solución agitada mecánicamente de LiBH₄ (230.8 ml, 0.4651 moles) en THF (2,0 L), metil éster (100.0 g, 0.3322 mol) en THF (1.0 L) se agregó gota a gota 18-3 a través de un embudo de adición durante el transcurso de 3 horas a -15°C bajo N₂. Después de terminar la adición, se continuó la agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregó solución saturada de NH₄Cl (500 ml) gota a gota a la mezcla anterior y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada fue lavada con agua, salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada bajo vacío. El aceite residual fue disuelto en HCl 1N (200 ml), se extrajo con dietil éter y el pH de la capa acuosa fue ajustado a 10 con la ayuda de NH₄OH (50%, 3 00 ml). El resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados fueron concentrados bajo vacío para dar el producto (86.2 g, 95.0%) en forma de un aceite marrón pálido.

Etapa D: Desprotección



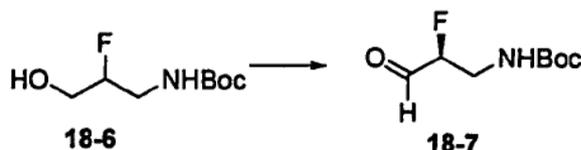
20 Una mezcla de alcohol 18-4 (50.g, 0.18315 mol) y Pd(OH)₂ sobre carbono (20%, 6.26 g, 0.04395 mol) en etanol absoluto (500 ml) fue agitado durante 7 horas bajo la presencia de hidrógeno a 50-60 psi. Después de la reacción, se eliminó el carbón por filtración y el residuo fue concentrado sobre un evaporador rotativo para obtener el producto 18-5 (15.8 g, 92.7%) en forma de un aceite marrón pálido.

25 Etapa E: Protección con Boc

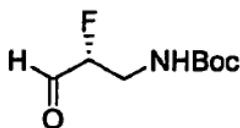


- 5 A una mezcla en agitación del amino alcohol 18-5 (15,0 g, 0.16129 mol) y K₂C₀₃ (33.39 g, 0.24195 mol) en dioxano acuoso (~ 25%, 375 ml dioxano en 125 ml de agua), se agregó (Boc)₂O (38.66 g, 0.17733 mol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente después de la adición. Se agregó solución saturada de KHSO₄ a la mezcla anterior para ajustar el pH entre 3-4 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica fue concentrada bajo vacío para dar el producto puro (27.7 g, 89.0%) en forma de un aceite marrón pálido.

Etapa F: Oxidación a Aldehído

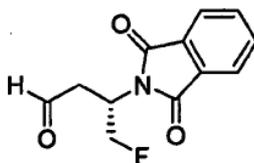


- 10 A una solución en agitación enfriada (-78°C) de cloruro de oxalilo (84 mmol) en CH₂Cl₂ (180 ml) se agregó una solución de DMSO (168 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml). Después de 1 hora, se agregó una solución del alcohol 18-6 (56 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml). Después de 1 hora, se agregó trietilamina (281 mmol) y se agitó durante una hora adicional. Luego se agregó una solución de NH₄Cl acuoso saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con H₂O (x2), salmuera saturada (x2), luego se secaron, filtraron y evaporaron bajo presión reducida para dar el aldehído crudo. La purificación por cromatografía de columna produjo el (S)-aldehído puro.
- 15 Partiendo del otro enantiómero, (L)-serina metil éster se llega al enantiómero (R).

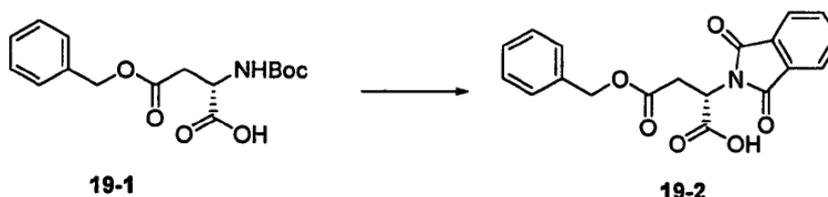


Ejemplo 19

Preparación para el intermedio de la cadena lateral aldehído de β-Fluorometilo



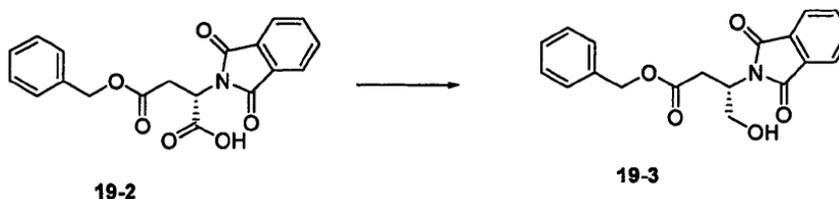
- 20 Etapa A: Ácido (S)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico



- 25 A una solución en agitación de Boc-Asp(Obzl)-OH 19-1 (10.0 mmol) en 20 ml de DCM se agregaron 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. El avance de la reacción fue seguido por LCMS. Después de su terminación, el solvente y el TFA fueron eliminados por evaporación bajo presión reducida y liofilización para obtener un sólido blanco en forma de sales de TFA. El sólido crudo fue suspendido en 50 ml de THF y se agregaron N-carboetoxi ftalimida (10.5 mmol), Et₃N (10 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo bajo N₂ durante 18 horas. Luego la reacción fue enfriada y los solventes evaporados. Se agregó DCM y se lavó con agua,

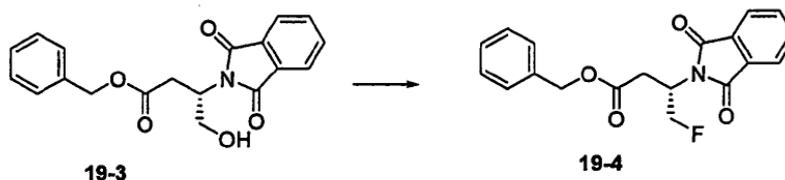
salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía sobre columna de sílica gel (Hexano/Acetato de etilo) dio 2.68 g de un aceite incoloro 19-2, rendimiento 76%.

Etapa B: (S)-bencilo 4-hidroxi-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato



- 5 A una solución en agitación de ácido (S)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (19-2, 6.07 mmol) en 30 ml de THF seco a -15°C se agregaron sucesivamente N-metilmorfolina (6.07 mmol), isobutilcloroformiato (6.07 mmol). Después de agitar durante 5 minutos a -15°C , se agregó una solución de NaBH_4 (689 mg, 18.21 mmol) en 2.73 ml de agua de una sola vez. La reacción se agitó a -15°C durante 2 minutos, luego se hidrolizó con agua (30 ml). Se extrajo con EtOAc (x 3), se lavaron con agua (x 3), salmuera (x1), se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró. La purificación por cromatografía sobre columna de sílica gel (Hexano/Acetato de etilo) dio 1.9 g de un aceite incoloro 19-3, rendimiento 92%.
- 10

Etapa C: (S)-bencilo 4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato



- 15 A una solución en agitación de (S)-bencilo 4-hidroxi-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato (19-3, 5.6 mmol) en acetonitrilo (28 ml) se agregaron fluoruro de perfluoro-1-butano sulfonilo (44.8 mmol), diisopropiletilamina (44.8 mmol), y trihidrofluoruro de diisopropiletilamina (134 mmol). La mezcla fue agitada a 50°C durante la noche. El avance de la reacción fue seguido por LCMS. Después de su terminación, la reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, evaporada bajo presión reducida. La mezcla fue sometida a partición en DCM, lavada con agua (x 3), salmuera (x2), fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, concentrada. La purificación por cromatografía sobre columna de sílica gel (Hexano/Acetato de etilo) dio un aceite amarillo pálido 19-4, rendimiento 40%.
- 20

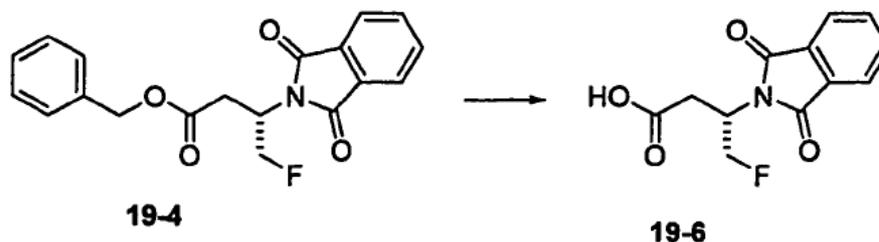
Etapa D: (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanal



- 25 A una solución en agitación de (S)-bencilo 4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato (19-4, 0.5 mmol) en éter seco (5 ml) se agregó gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en tolueno, 1.5 mmol) a -78°C . La reacción fue agitada a -78°C durante aproximadamente 30 minutos monitoreada por LC-MS. Después de su terminación, la reacción fue detenida agregando agua (10 ml) a -78°C . Se extrajo con acetato de etilo, se lavaron con agua (x3), salmuera (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El producto crudo 19-5 fue utilizado en la siguiente etapa de la reacción.
- 30

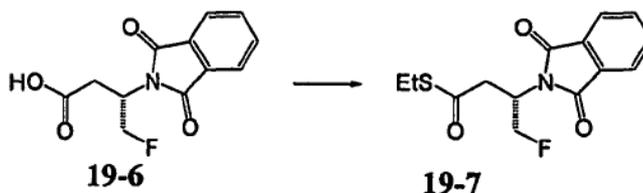
Se presenta más abajo una ruta alternativa para preparar 19-5.

- Etapa A-1: Ácido (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoico



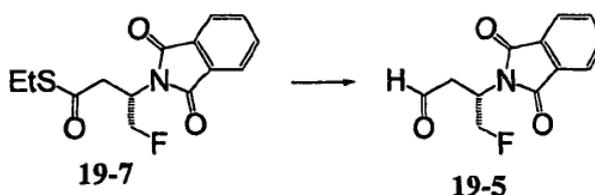
5 Se disolvió ácido (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoico 19-4 (0.20 mmol) en etanol (5 ml). Esta solución fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, luego se agregó paladio al 10% sobre carbono (0.02 mmol de paladio) bajo una atmósfera de nitrógeno. El hidrógeno fue burbujeadado entonces rápidamente a través de la solución, con agitación, durante aproximadamente 1 hora. El avance de la reacción fue seguido con LCMS. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celite para eliminar el paladio. La celite fue enjuagada dos veces con cloruro de metileno. El filtrado fue concentrado entonces para dar el producto crudo. El producto crudo 19-6 fue utilizado para la siguiente etapa de reacción.

Etapa A-2: (S)-S-etil 4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanetioato



10 19-6 (0.20 mmol), 1,3 dicitclohexil carbodiimida (0.30 mmol), etanotiol (0.6 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0.10 mmol) fueron disueltos en DMF (5 ml). La mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La terminación de la reacción fue determinada con LCMS. Se agregó EtOAc a la mezcla de reacción. Esta fue lavada entonces con agua (2x) y salmuera (2X). La capa de EtOAc fue secada entonces sobre sulfato de sodio, filtrada y
15 concentrada. El producto crudo fue purificado entonces utilizando cromatografía instantánea.

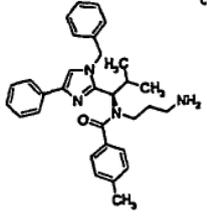
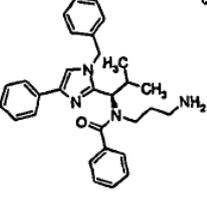
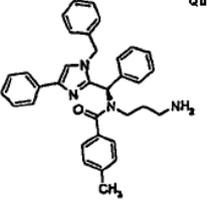
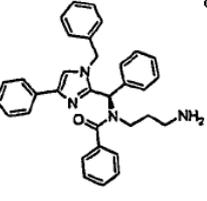
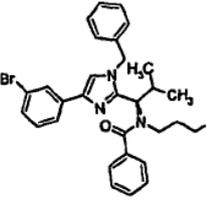
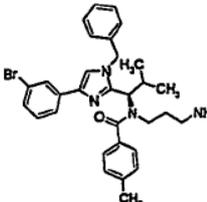
Etapa A-3: (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanal.



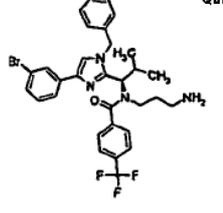
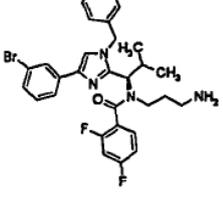
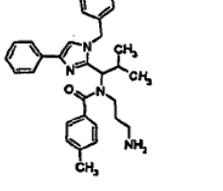
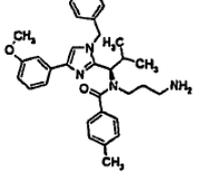
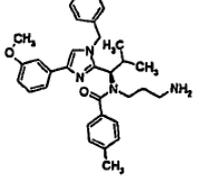
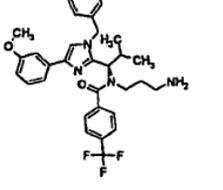
20 Se disolvió 19-7 (0.20 mmol) en acetona seca (10ml). Se agregó entonces paladio al 10% (0.02mmol) sobre carbono bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó entonces trietilsilano (0.5 mmol)). El burbujeo se presentó después de aproximadamente 10 segundos, y la reacción se dejó continuar hasta que el burbujeo cesó (30 minutos). La terminación de la reacción fue determinada utilizando el LCMS. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de celite. El tapón fue lavado dos veces con cloruro de metileno, y el filtrado fue concentrado entonces para dar el producto crudo. El producto crudo fue utilizado en la siguiente reacción.

25 Partiendo del otro enantiómero (R), el ácido (R)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico, llevé al otro enantiómero.

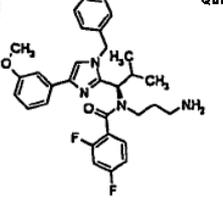
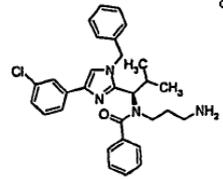
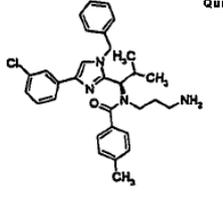
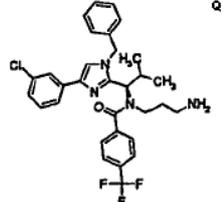
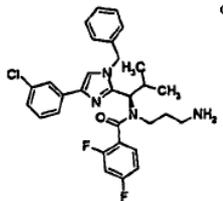
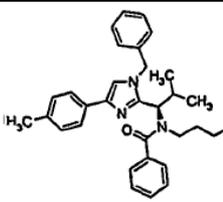
Los compuestos en la tabla a continuación fueron preparados utilizando la metodología descrita en los Ejemplos y Métodos anteriores. Las siguientes tablas incluyen también compuestos descritos en la parte experimental. Los materiales de partida utilizados en la síntesis son reconocibles por una persona experimentada en la técnica y están comercialmente disponibles o pueden ser preparados utilizando métodos conocidos. Los compuestos fueron nombrados utilizando ACD/Name Batch Version 5.04 (Advanced Chemistry Development Inc.; Toronto, Ontario; www.acdlabs.com).

No.	Compuesto	MH+	Nombre
1.		481.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida
2.		467.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida
3.		515.3	N-(3-aminopropil)-N- [(R)-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil] -4-metilbenzamida
4.		501.3	N-(3-aminopropil)-N- [(R)-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil] benzamida
5.		545.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil] benzamida
6.		559.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-4-metilbenzamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
7.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	613.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida
8.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	581.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida
9.		495.3	N-(3-aminopropil)-4-metil-N-{2-metil-1- [1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil} benzamida
10.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	497.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil} benzamida
11.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	511.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida
12.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	565.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida

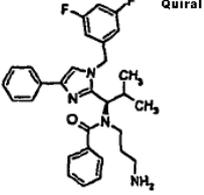
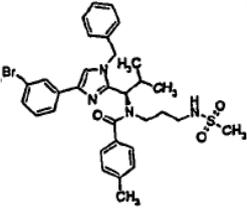
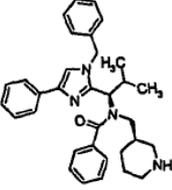
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
13.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	533.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida
14.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	501.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil) benzamida
15.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	515.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida
16.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	569.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil] -4-(trifluorometil)benzamida
17.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	537.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida
18.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	481.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil) benzamida

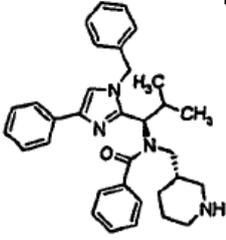
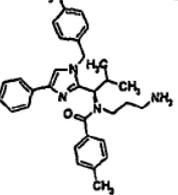
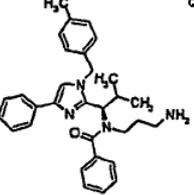
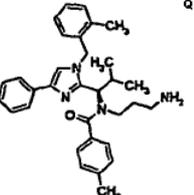
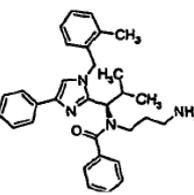
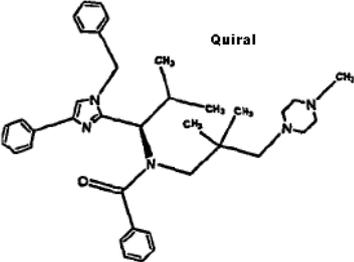
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
19.	<p>Quiral</p>	495.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-4-metilbenzamida
20.	<p>Quiral</p>	549.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida
21.	<p>Quiral</p>	517.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida
22.	<p>Quiral</p>	495.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida
23.	<p>Quiral</p>	481.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil) benzamida
24.	<p>Quiral</p>	517.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3,5-difluorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-4-metilbenzamida

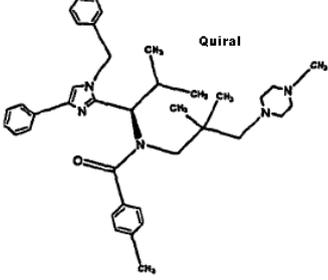
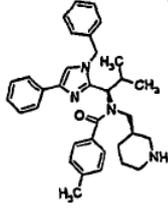
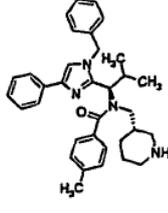
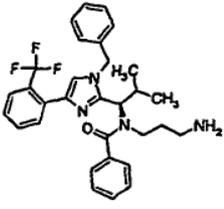
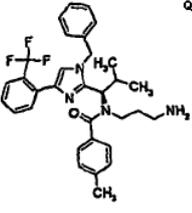
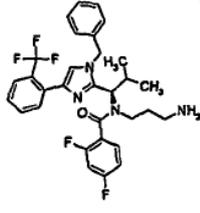
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
25.		503.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3,5-difluorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)benzamida
26.		637.2	N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-4-metil-N-(3-(metilsulfonyl)amino)propil)benzamida
27.		507.3	N-(((1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-N-((3R)-piperidin-3-ilmetil)benzamida

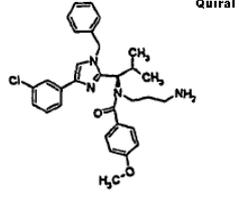
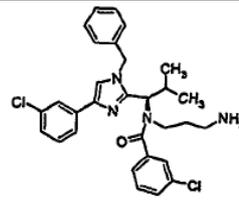
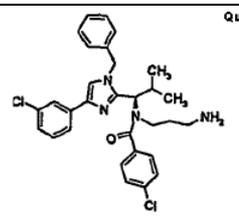
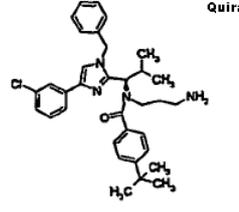
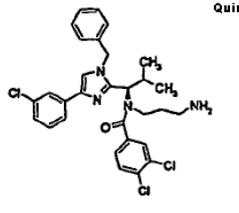
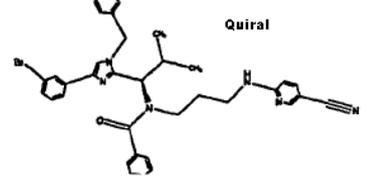
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
28.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	507.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [(3S)-piperidin-3-ilmetil] benzamida
29.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	495.3	N-(3-aminopropil)-4-metil-N-((1R)-2-metil-1- [1- (4-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil) benzamida
30.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	481.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2-metil-1- [1- (4-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil) benzamidc
31.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	495.3	N-(3-aminopropil)-4-metil-N-((1R)-2-metil-1- [1- (2-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil) benzamida
32.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	480.65	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2-metil-1- [1- (2-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil) benzamida
33.	 <p style="text-align: right; margin-right: 10px;">Quiral</p>	578.4	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] benzamida

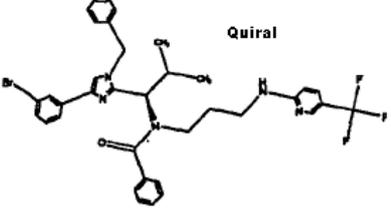
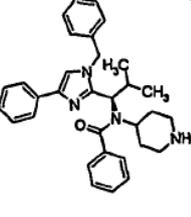
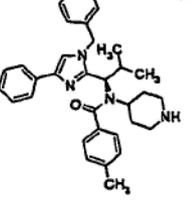
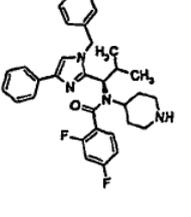
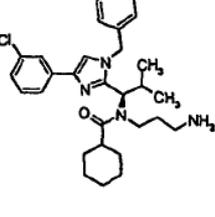
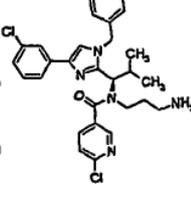
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
34.		592.4	N- [[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] -4-metilbenzamida
35.		521.3	N- [[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metil-N- [(3R)-piperidin-3-ilmetil] benzamida
36.		521.3	N- [[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metil-N- [(3S)-piperidin-3-ilmetil] benzamida
37.		535.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4-(trifluorometil)fenil} -1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)benzamida
38.		549.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4-(trifluorometil)fenil} -1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamida
39.		571.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4-(trifluorometil)fenil} -1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida

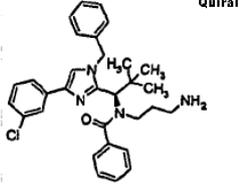
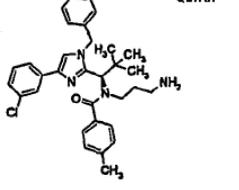
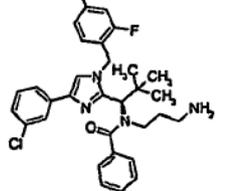
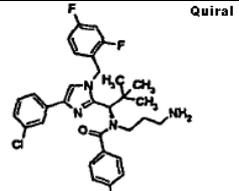
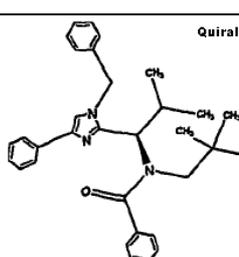
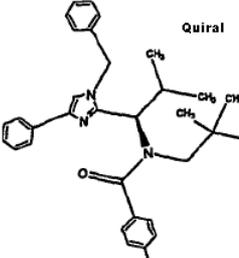
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
40.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	531.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metoxibenzamida
41.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	535.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-3-clorobenzamida
42.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	535.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-4-clorobenzamida
43.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	557.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-tert-butilbenzamida
44.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	569.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-3,4-diclorobenzamida
45.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	647.2	N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-N-(3-[[5-cianopiridin-2-il]amino]propil)benzamida

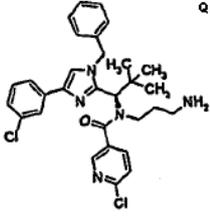
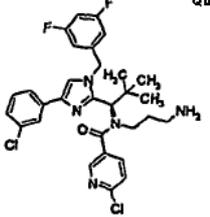
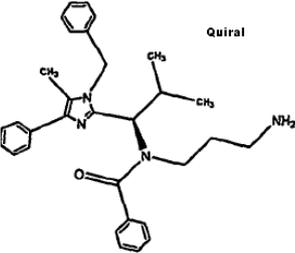
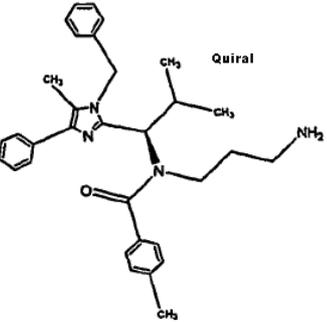
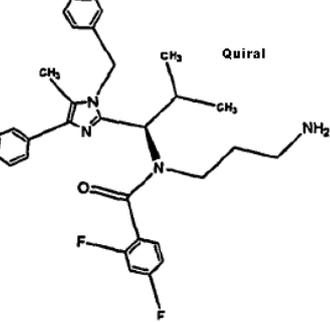
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
46.		690.2	N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-N-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il] amino]propil)benzamida
47.		493.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N-piperidin-4-ilbenzamida
48.		507.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metil-N-piperidin-4-ilbenzamida
49.		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -2,4-difluoro-N-piperidin-4-ilbenzamida
50.		507.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil} ciclohexano carboxamida
51.		536.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-6-cloronicotinamida

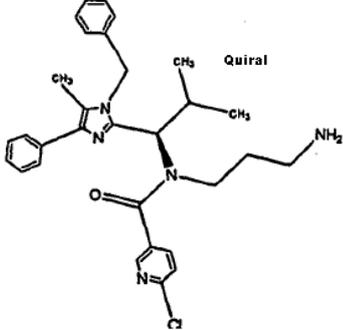
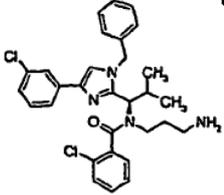
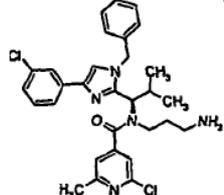
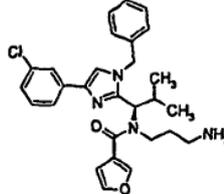
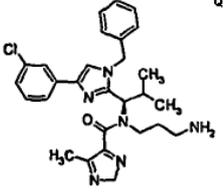
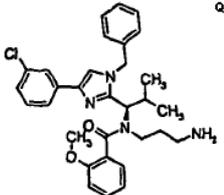
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
52.		515.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil) benzamida
53.		529.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil) -4-metilbenzamida
54.		551.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil) benzamida
55.		565.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida
56.		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] benzamida
57.		537.4	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] -4-metilbenzamida

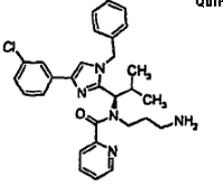
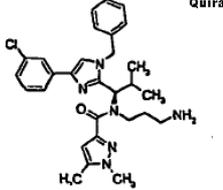
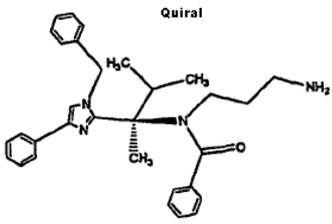
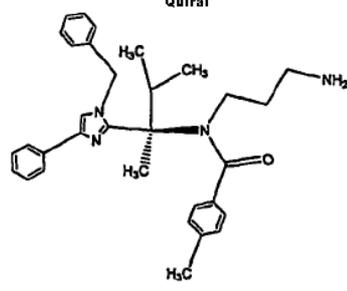
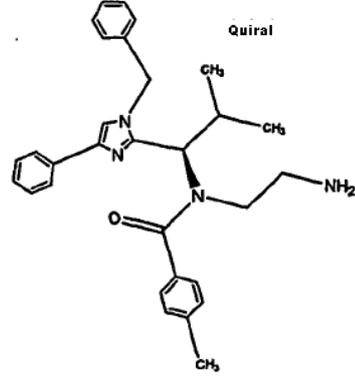
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
58.		550.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-6-cloronicotinamida
59.		586.2	N-(3-aminopropil)-6-cloro-N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)nicotinamida
60.		481.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)benzamida
61.		495.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamida
62.		617.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida

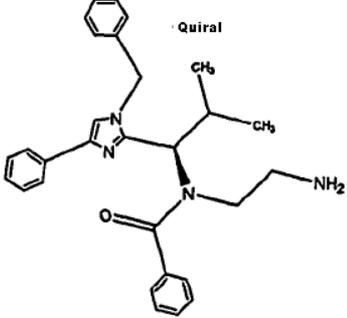
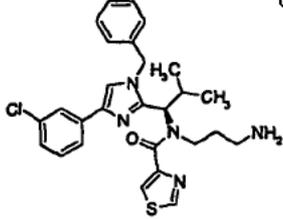
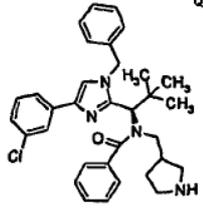
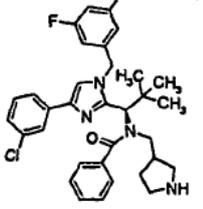
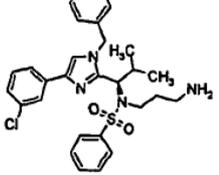
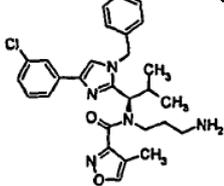
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
63.		516.2	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -6-cloronicotinamida
64.		535.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-clorobenzamida
65.		550.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-cloro-6-metilisonicotinamida
66.		491.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-3-furamida
67.		505.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-5-metil-2H-imidazol-4-carboxamida
68.		531.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-metoxibenzamida

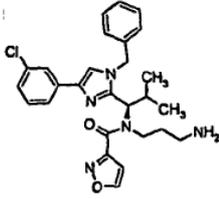
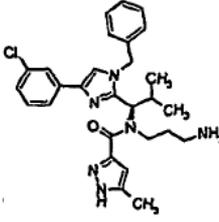
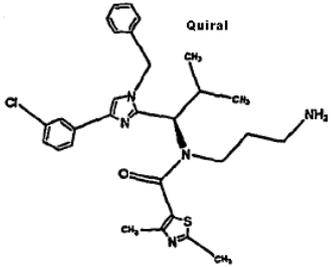
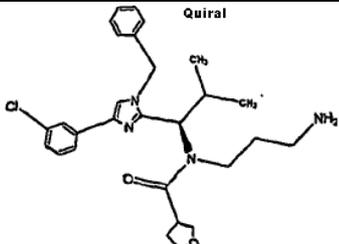
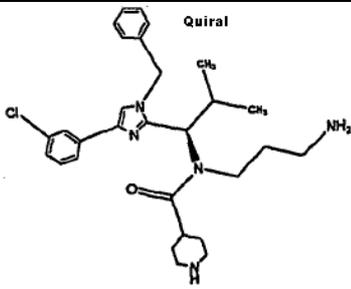
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
69.		502.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil) piridina-2-carboxamida
70.		519.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
71.		481.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2-dimetilpropil] benzamida
72.		495.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2-dimetilpropil] -4-metilbenzamida
73.		467.3	N-(2-aminoetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida

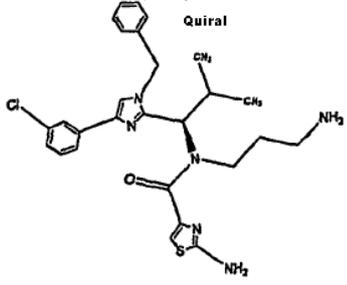
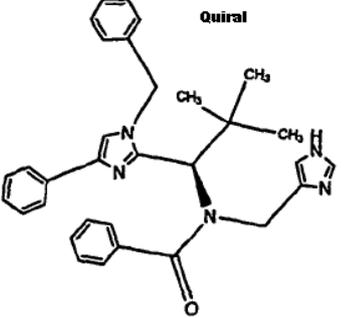
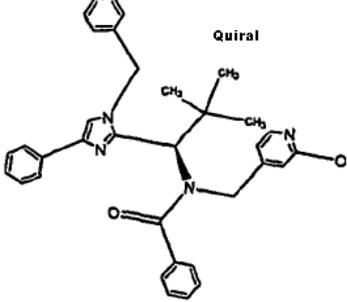
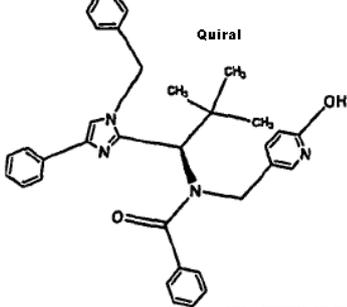
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
74.		153.3	N-(2-aminoetil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida
75.		508.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil]-1,3-tiazol-4-carboxamida
76.		541.3	N-[(1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil) benzamida
77.		577.2	N-[(1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil) benzamida
78.		537.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil] benzenosulfonamida
79.		506.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil]-4-metilisoxazol-3-carboxamida

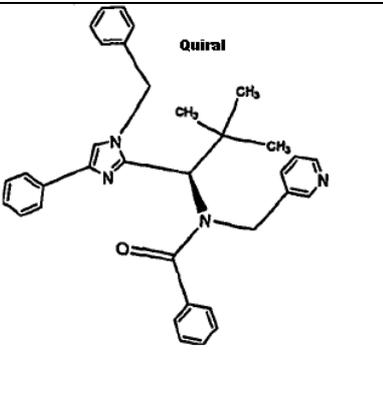
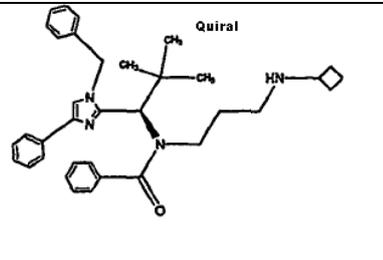
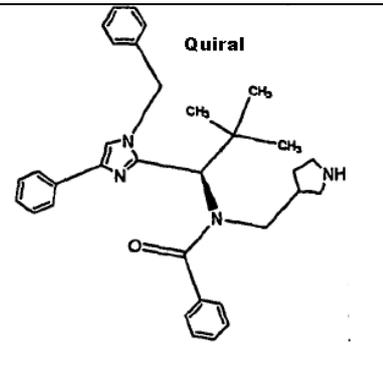
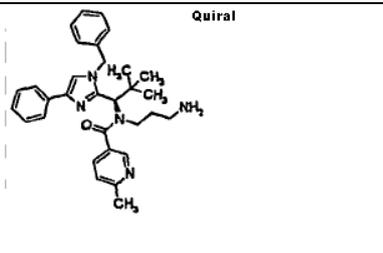
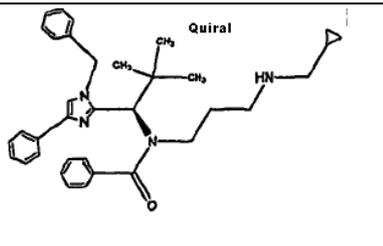
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
80.	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	492.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida
81.	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	505.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
82.	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	536.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida
83.	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	495.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)tetrahidrofuran-3-carboxamida
84.	 <p style="text-align: right; margin-right: 20px;">Quiral</p>	508.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida

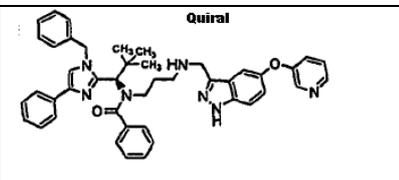
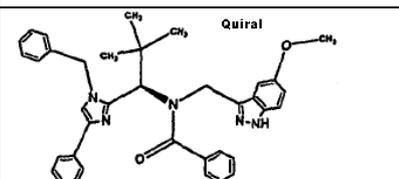
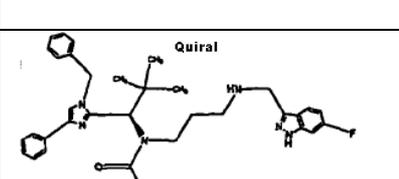
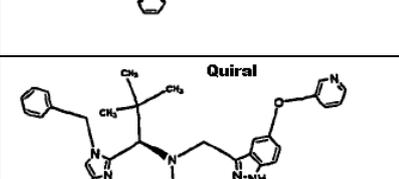
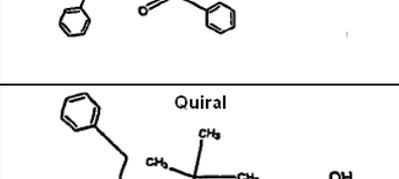
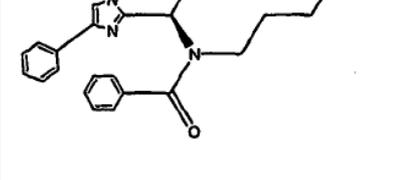
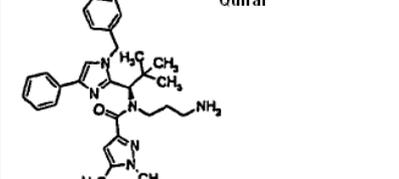
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
85.		523.2	2-amino-N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxamida
86.		504.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(1H-imidazol-4-ilmetil)benzamida
87.		531.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(2-hidroxipiridin-4-il)metil] benzamida
88.		531.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-diinetilpropil] -N- [(6-hidroxipiridin-3-il)metil] benzamida

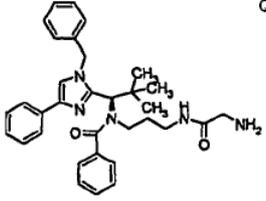
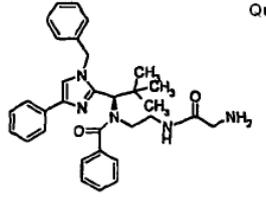
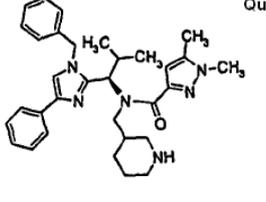
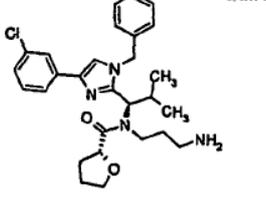
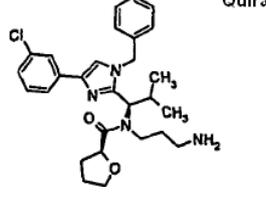
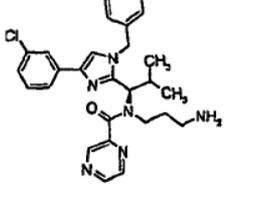
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
89.		515.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(piridin-3-ilmetil)benzamida
90.		535.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(ciclobutilamino)propil] benzamida
91.		507.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida
92.		496.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metilnicotinamida
93.		535.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [(ciclopropilmetil)amino] propil} benzamida

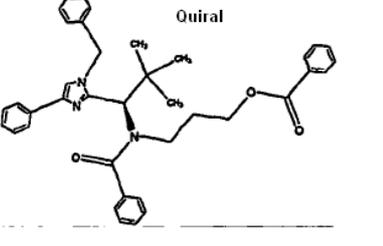
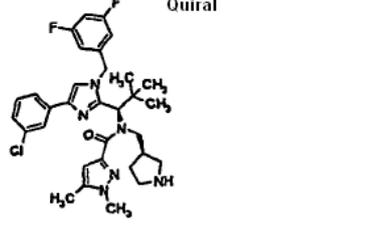
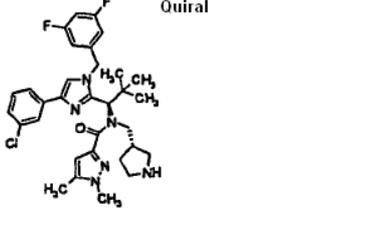
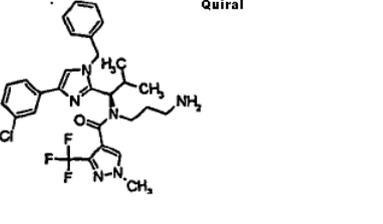
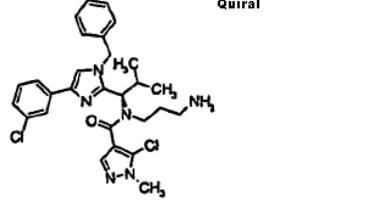
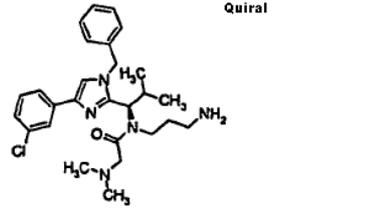
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
94.		704.4	N- ((1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-((5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)metil)amino)propil] ben zamida
95.		584.3	N- ((1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(5-metoxi-1H-indazol-3-il)metil] benzamida
96.		629.3	N-((1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-((6-fluoro-1H-indazol-3-il)metil)amino)propil)benzamida
97.		647.3	N- ((1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-((5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)metil)benzamida
98.		482.3	N- ((1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-hidroxipropil)benzamida
99.		499.3	N-(3-aminopropil)-N- ((1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
100.		538.3	N- ((1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-((3R)-3,5-diamino-5-oxopentil) benzamida

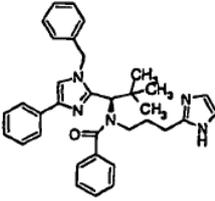
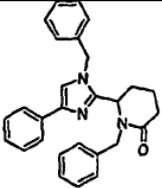
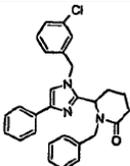
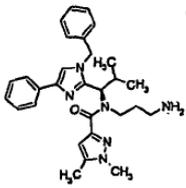
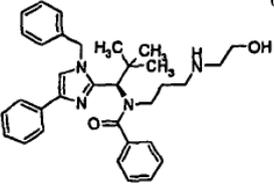
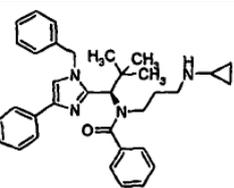
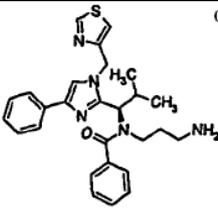
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
101.	<p>Quiral</p> 	538.3	N-{3- [(aminoacetyl)amino]propil }-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
102.	<p>Quiral</p> 	524.3	N-{2- [(aminoacetyl)amino]etil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
103.	<p>Quiral</p> 	525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-1,5-dimetil-N-(piperidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida
104.	<p>Quiral</p> 	495.2	(2R)-N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)] tetrahidrofuran-2-carboxamida
105.	<p>Quiral</p> 	495.2	(2S)-N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)]-2-metilpropil} tetrahidrofuran-2-carboxamida
106.	<p>Quiral</p> 	503.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il)]-2-metilpropil} pirazina-2-carboxamida

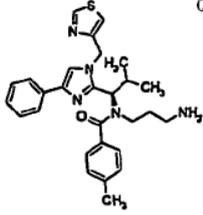
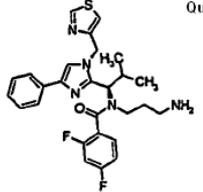
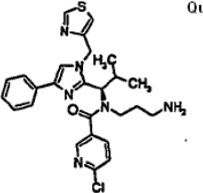
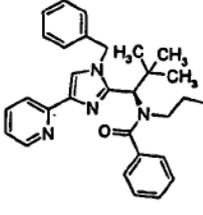
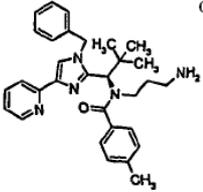
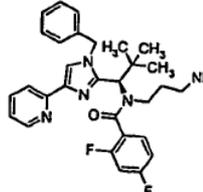
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
107.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	586.3	3-(benzoil[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino)propilo benzoato
108.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	595.3	N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-1,5-dimetil-N-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-carboxamida
109.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	595.3	N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-1,5-dimetil-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]-1H-pirazol-3-carboxamida
110.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	573.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida
111.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	539.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
112.	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	482.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-(dimetilamino)acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
113.	<p>Quiral</p> 	532.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(1H-imidazol-2-il)propil] benzamida
114.		422.2	1-bencil-6-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il) piperidin-2-ona
115.		456.2	1-bencil-6- [1- (3-clorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] piperidin-2-ona
116.	<p>Quiral</p> 	485.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
117.	<p>Quiral</p> 	525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [(2-hidroxi)etil]amino}propil} benzamida
118.	<p>Quiral</p> 	521.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(ciclopropilamino)propil]benzamida
119.	<p>Quiral</p> 	474.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2-metil-1- [4-fenil-1- (1,3-tiazol-4-il)metil]-1H-imidazol-2-il] propil}benzamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
120.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	488.2	N-(3-aminopropil)-4-metil-N-((1R)-2-metil-1-[4-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]propil}benzamida
121.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	510.2	N-(3-aminopropil)-2,4-difluoro-N-((1R)-2-metil-1-[4-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]propil}benzamida
122.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	509.2	N-(3-aminopropil)-6-cloro-N-((1R)-2-metil-1-[4-fenil-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il]propil}nicotinarnida
123.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	482.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil}benzamida
124.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	496.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil}-4-metilbenzamida
125.	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	518.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-(1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil}-2,4-difluorobenzamida

(continuación)

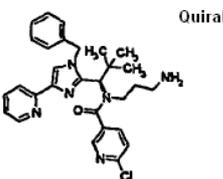
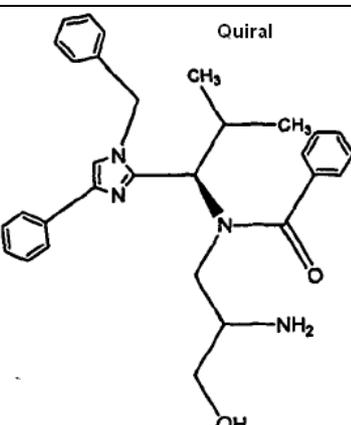
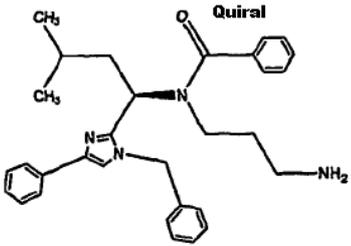
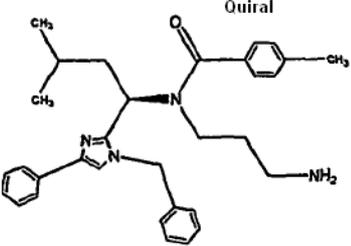
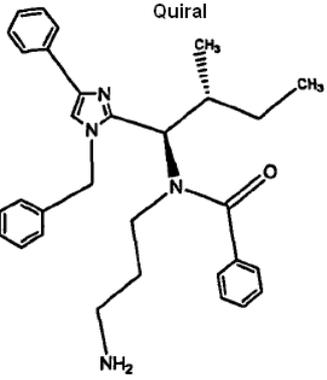
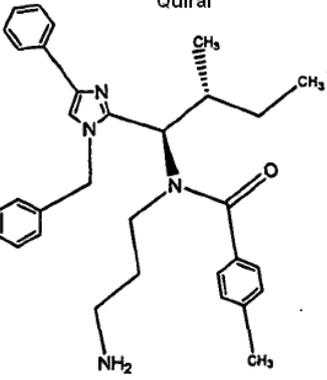
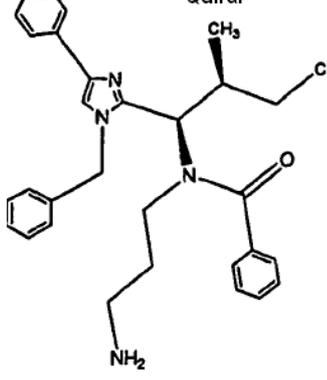
No.	Compuesto	MH+	Nombre
126.		517.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-cloronicotinamida

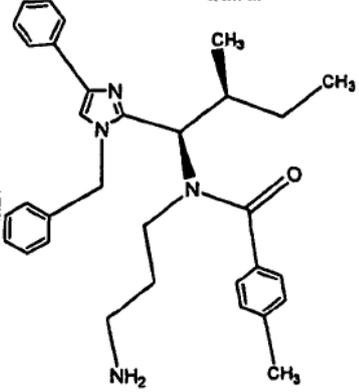
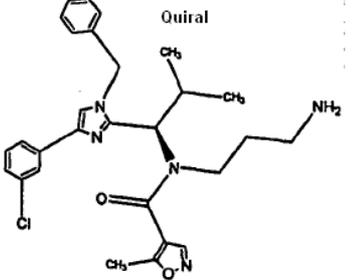
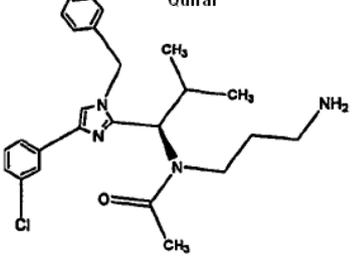
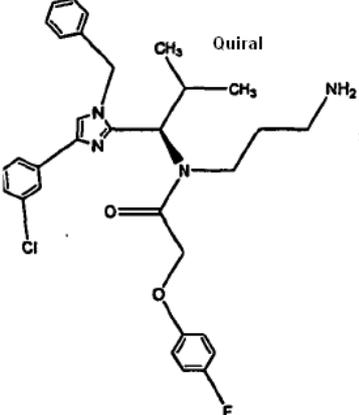
Tabla 2

No.	Compuesto	MH+	Nombre
127		483.2	N-(2-amino-3-hidroxiopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida
128		481.2	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-metilbutil] benzamida
129		495.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-metilbutil] -4-metilbenzamida

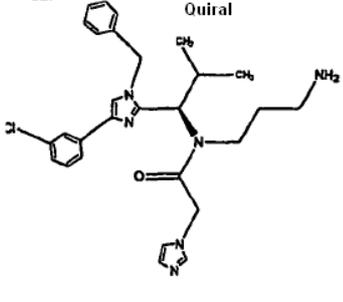
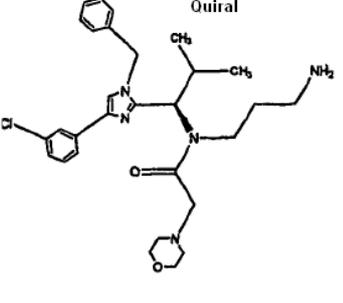
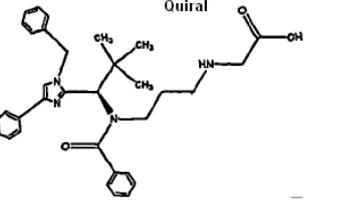
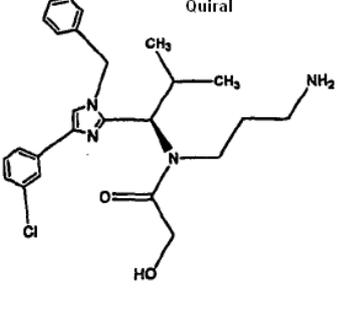
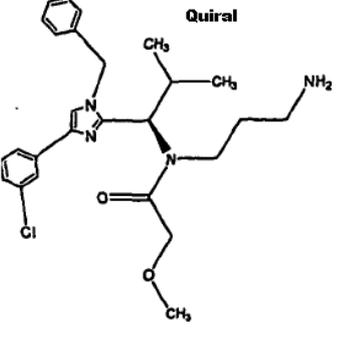
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
130	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	481.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] benzamida
131	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	495.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] -4-metilbenzamida
132	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	481.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] benzamida

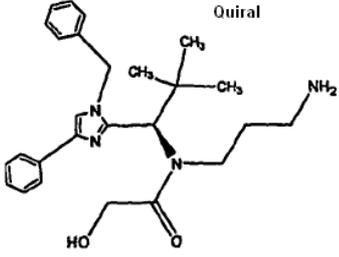
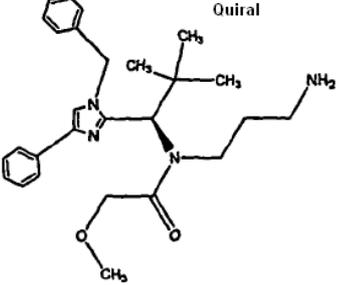
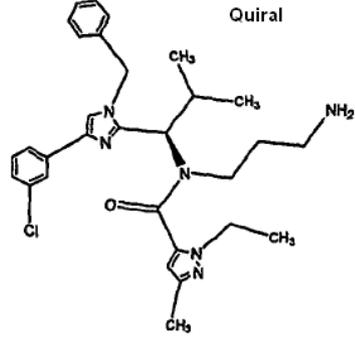
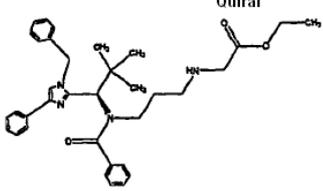
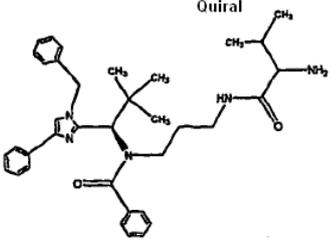
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
133	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	495.2	N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] -4-metilbenzamida
134	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	506.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida
135	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	439.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil) acetamida
136	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	519.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida

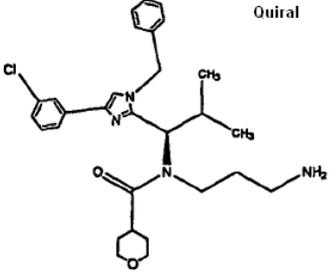
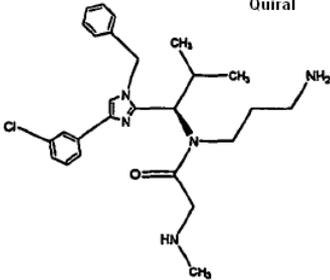
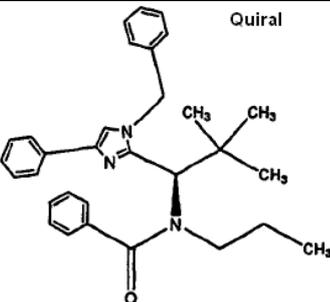
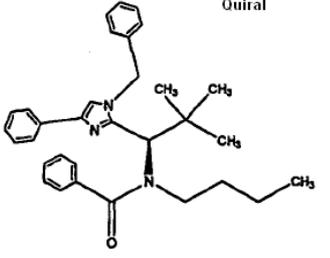
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
137		506.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida
138		525.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-morfolin-4-ilacetamida
139		539.3	ácido [(3-(benzoil[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino propil)amino]acético
140		155.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-hidroxiacetamida
141		469.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-metoxiacetamida

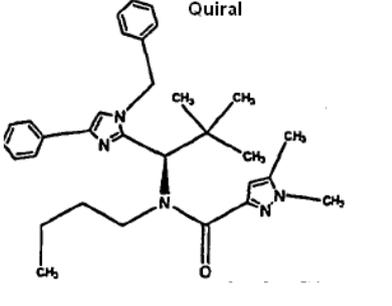
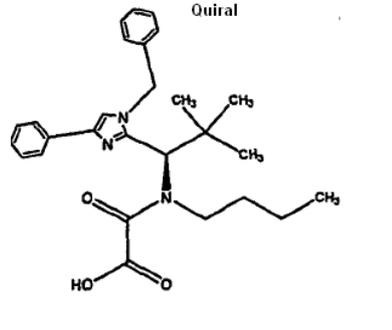
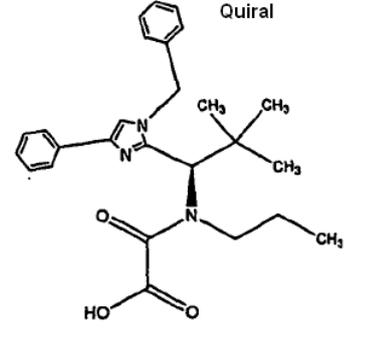
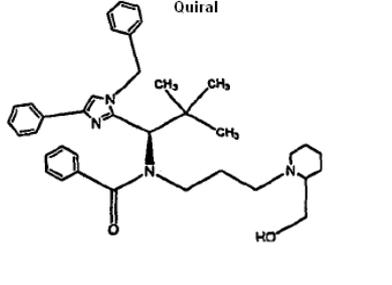
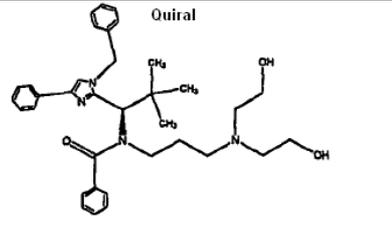
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
142	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	435.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida
143	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	449.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
144	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	533.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida
145	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	167.3	etil[(3-{benzoil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino}prop il)amino] acetato
146	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>	580.2	N-{3- [(2-amino-3-metilbutanoil)amino] propil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida

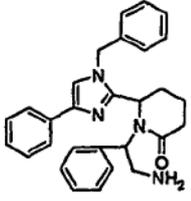
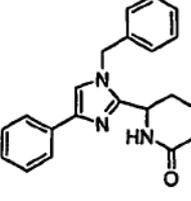
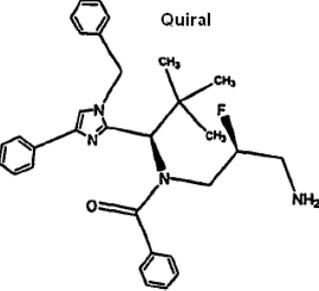
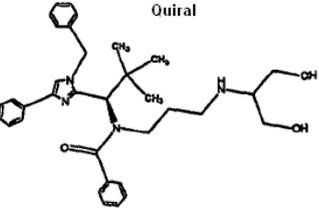
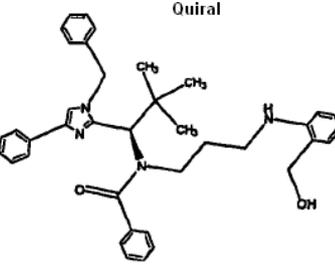
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
147	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	509.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil} tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida
148	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	469.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(metilamino)acetamida
149	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	166.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-propilbenzamida
150	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	480.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-butylbenzamida

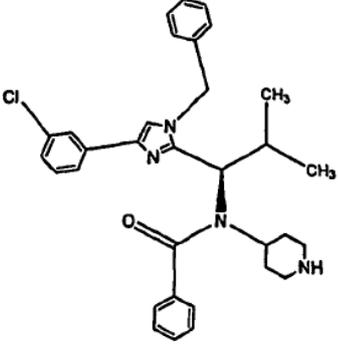
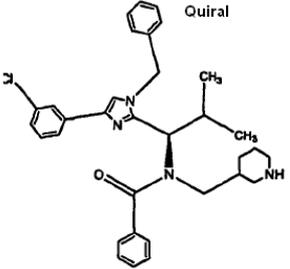
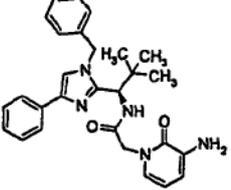
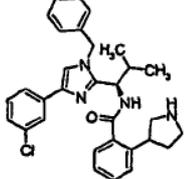
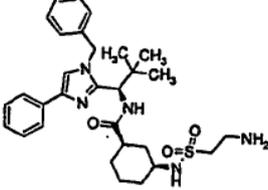
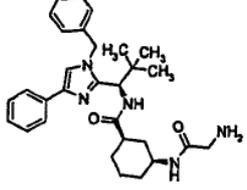
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
151	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	498.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-butil-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
152	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	448.2	ácido [[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] (butil)amin o](oxo)acético
153	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	434.2	ácido [[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] (propil)amino](oxo)acético
154	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	579.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3-[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]propil}benzamida
155	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	569.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3-[bis(2-hidroxietil)amino]propilo}benzamida

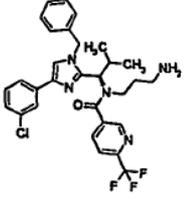
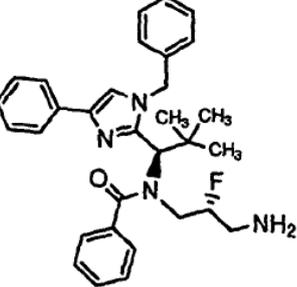
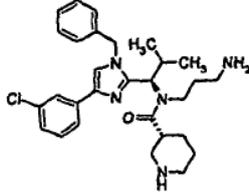
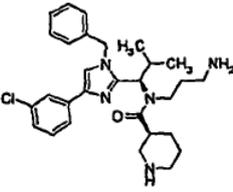
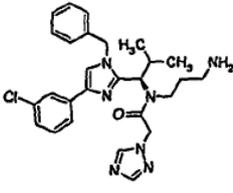
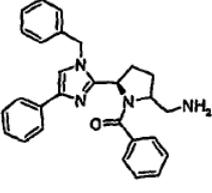
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
156		451.2	1-(2-amino-1-phenylethyl)-6-(1-benzil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona
157		332.2	-6-(1-benzil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona
158		499.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-benzil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
159		555.3	N- [(1R)-1- (1-benzil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-{[2-hidroxi-1- (hidroximetil) etil] amin o}propil)benzamida
160		587.3	N- [(1R)-1- (1-benzil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-{[2-(hidroximetil)fenil] amino}propil)benzamida

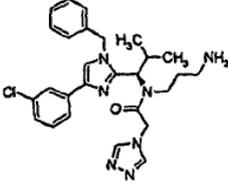
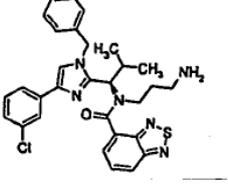
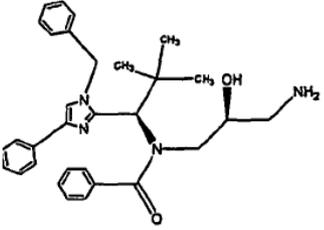
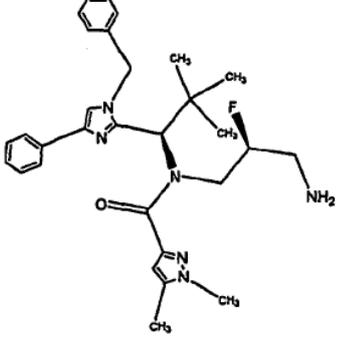
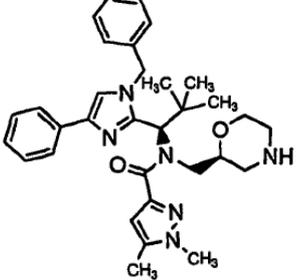
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
161	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	527.3	N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] - 2-metilpropil)-N-piperidin-4-ilbenzamida
162	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 	527.3	N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] - 2-metilpropil)-N-(piperidin-3-ilmetil)benzamida
163		470.2	2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] acetamida
164		513.2	N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] - 2-metilpropil)-2-pirrolidin-3-ilbenzamida
165		552.3	(1R,3S)-3-[[2-(aminoetil)sulfonil] amino]-N- [(1 R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] ciclohexano carboxamida
166		502.3	(1R,3S)-3- [(aminoacetil)amino]-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] ciclohexano carboxamida

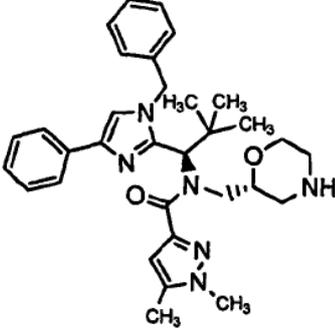
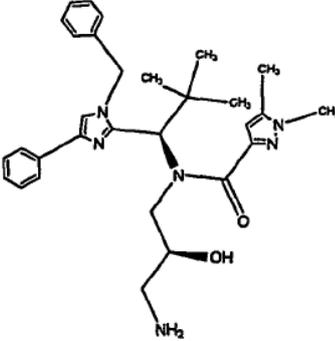
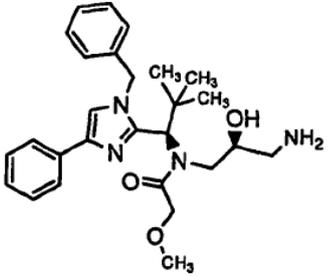
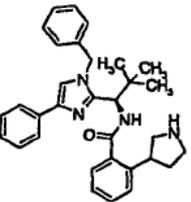
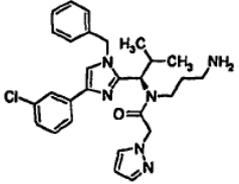
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
167		570.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-2-metilpropil]-6-(trifluorometil)nicotinamida
168		499.2	N-[(2R)-3-amino-2-fluoropropil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
169		508.2	(3R)-N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropilo piperidina-3-carboxamida
170		508.2	(3S)-N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil} piperidina-3-carboxamida
171		506.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida
172		437.2	[(5R)-1-benzoil-5-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-2-il] metilamina

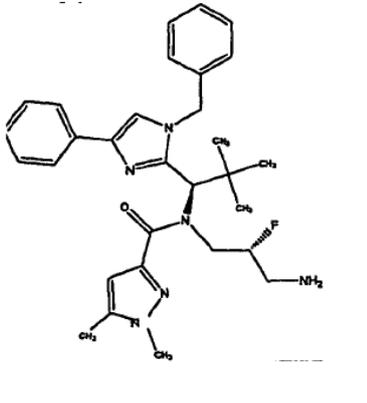
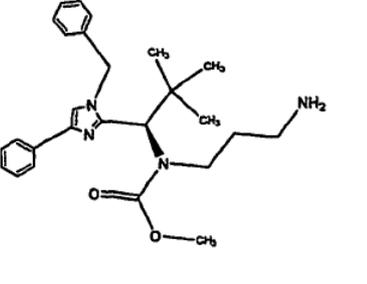
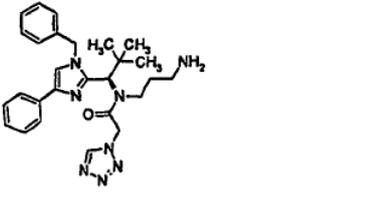
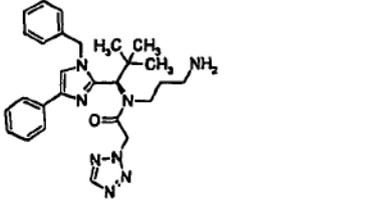
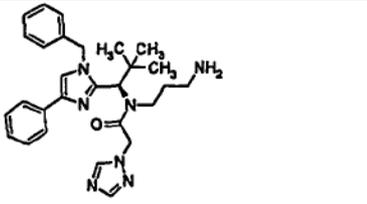
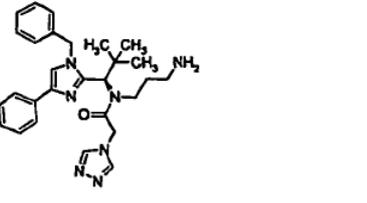
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
173		506.05	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamida
174		559.2	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2,1,3-benzotiadiazol-4-carboxamida
175		497.3	N-[(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
176		517.3	N-[(2S)-3-amino-2-fluoropropil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
177		541.3	N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-N-[(2S)-morfolin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-carboxamida

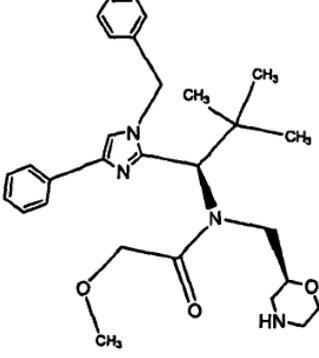
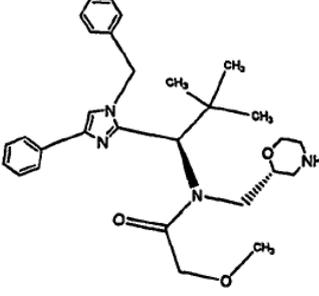
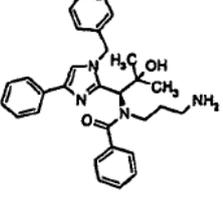
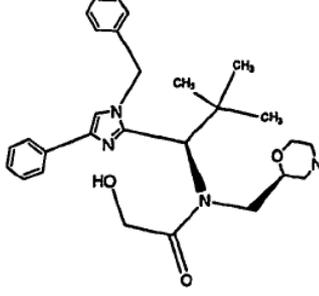
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
178		541.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida
179		515.3	N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
180		465.3	N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
181		493.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-pirrolidin-3-ilbenzamida
182		505.2	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil]-2-(1H-pirazol-1-il)acetamida

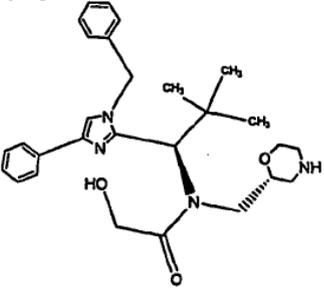
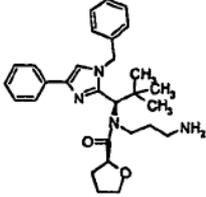
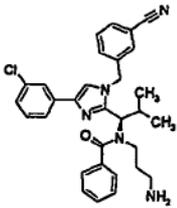
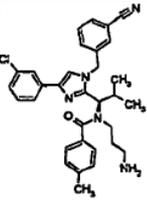
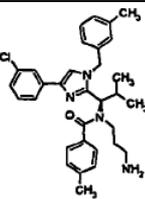
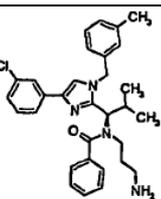
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
183		517.2	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
184		435.2	metil 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato
185		487.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il) acetamida
186		487.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il) acetamida
187		486.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida
188		486.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamida

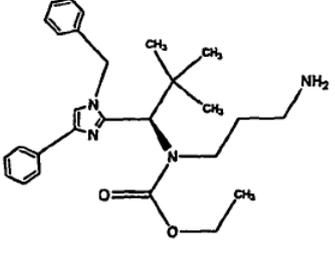
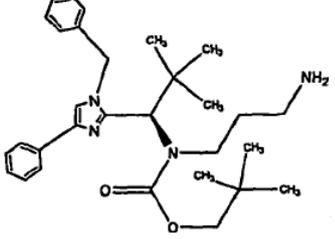
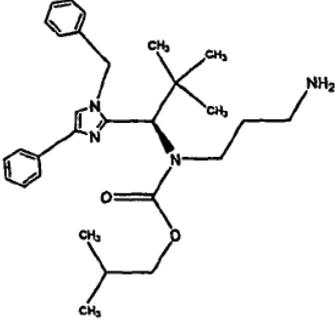
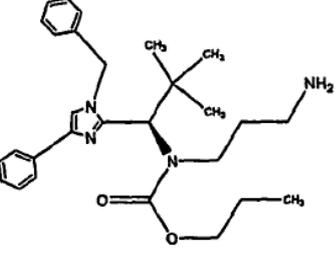
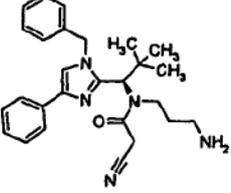
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
189		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxi-N- [(2S)-morfolin-2-ilmetil] acetamida
190		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxi-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] acetamida
191		483.2	N-(3-aminopropil)-N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] benzamida
192		477.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(2S)-morfolin-2-ilmetil] acetamida

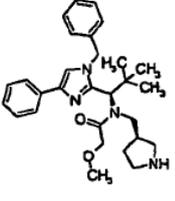
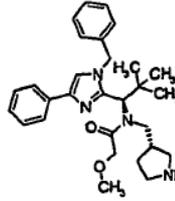
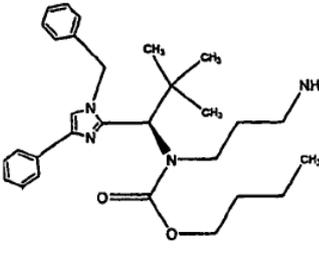
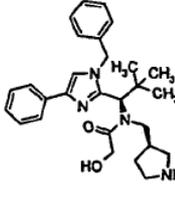
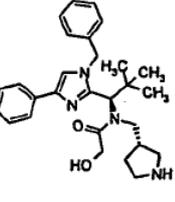
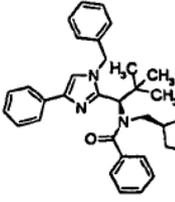
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
193		477.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] acetamida
194		475.3	(2S)-N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] tetrahidrofuran-2-carboxamida
195		526.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-cianobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil] benzamida
196		540.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-cianobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-4-metilbenzamida
197		529.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-metilbencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-4-metilbenzamida
198		514.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-metilbencil)-1-imidazol-2-il] -2-metilpropil] benzamida

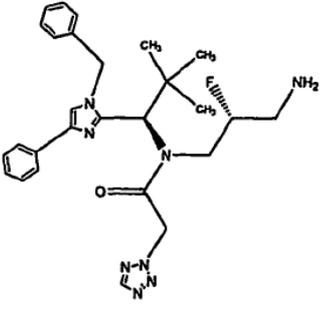
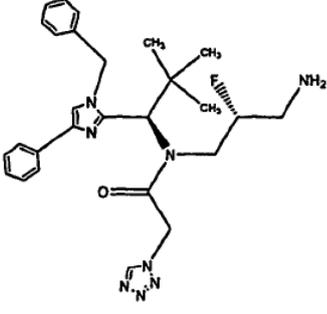
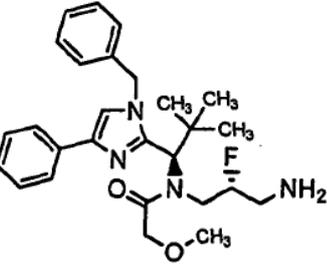
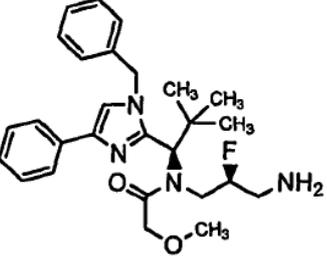
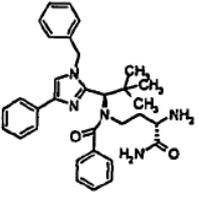
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
199		149.3	etil 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato
200		191.4	neopentilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato
201		477.3	isobutilo 3-aminopropilo [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato :
202		444.2	propilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato
203		444.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-cianoacetamida

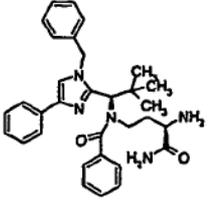
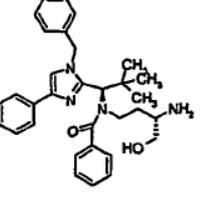
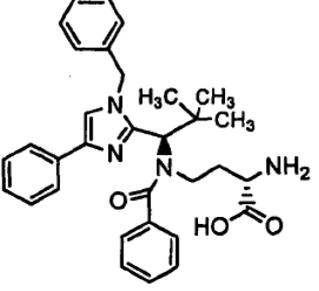
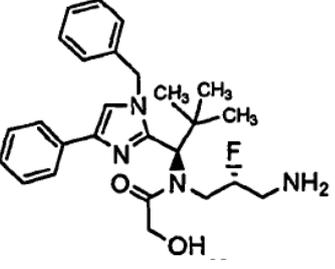
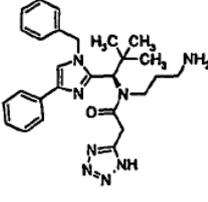
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
204		475.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
205		475.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
206		477.3	butilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato
207		461.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
208		461.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
209		507.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] benzamida

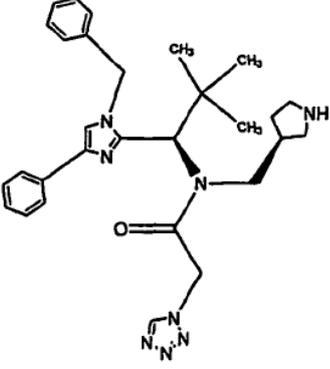
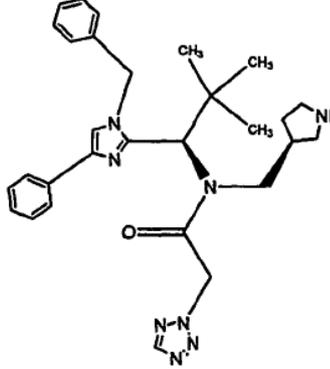
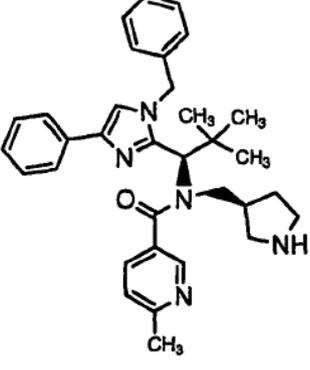
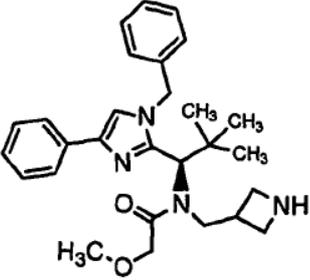
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
210		505.2	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
211		505.3	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
212		467.2	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
213		467.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
214		524.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-3,4-diamino-4-oxobutil] benzamida

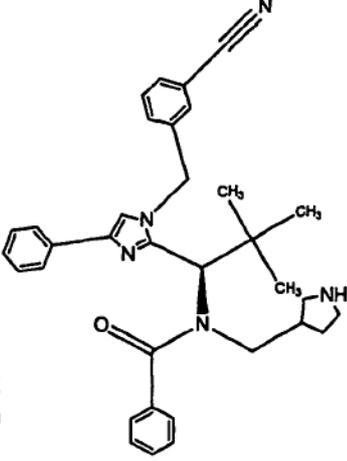
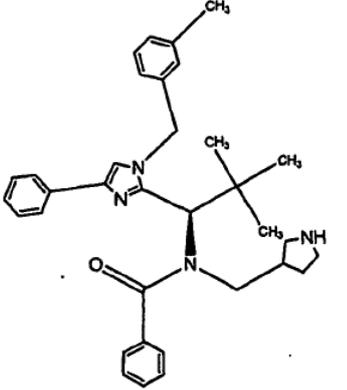
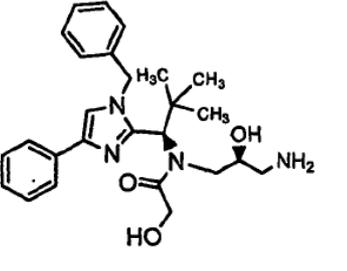
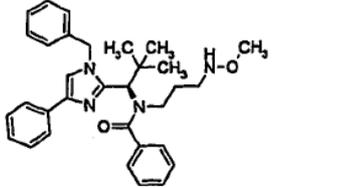
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
215		524.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3R)-3,4-diamino-4-oxobutil] benzamida
216		511.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxiutil]-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
217		525.3	ácido (2S)-2-amino-4-{benzoil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino}butanoico
218		453.2	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil]-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida
219		487.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-5-il) acetamida

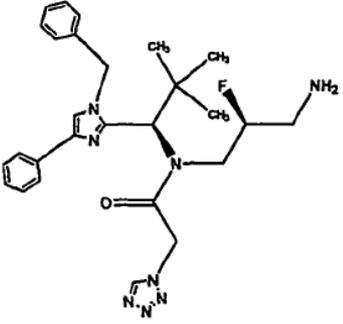
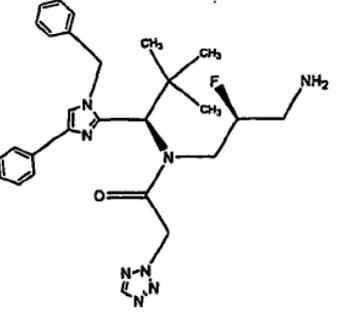
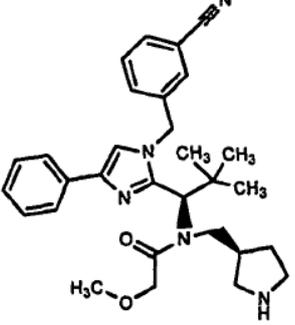
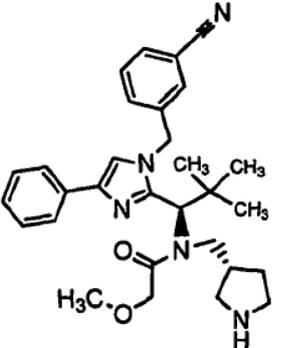
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
220		513.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
221		513.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
222		522.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metil-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] nicotinamida
223		461.3	N-(azetidin-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida

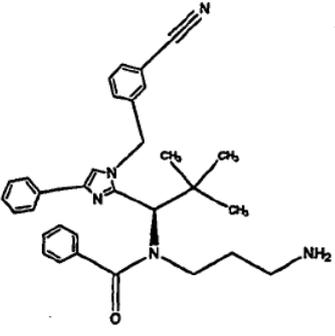
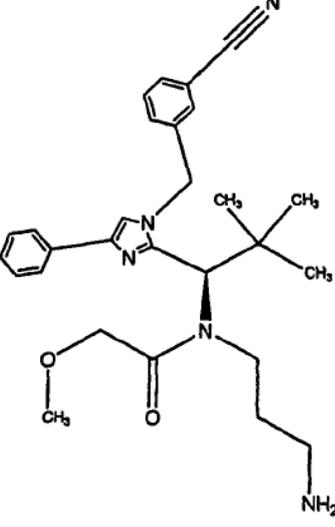
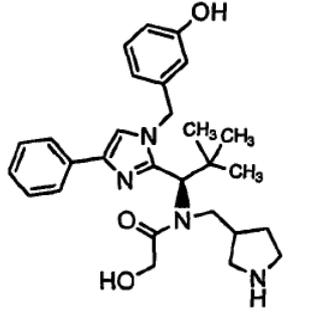
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
224		532.3	N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil) benzamida
225		521.3	N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]propil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil) benzamida
226		451.3	N-[(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-2-hidroxiacetamida
227		511.2	N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-N-[3-(metoxiamino)propil] benzamida

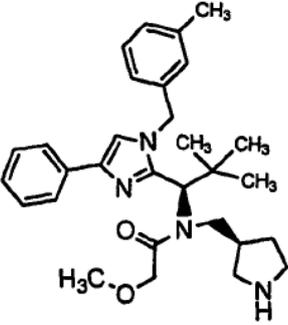
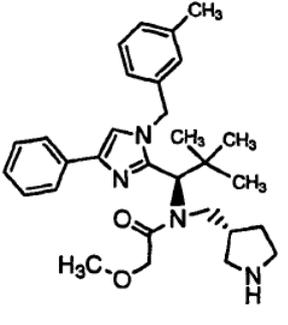
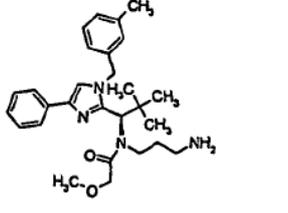
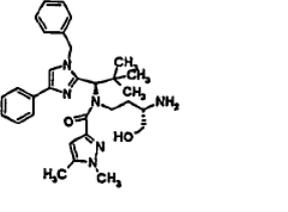
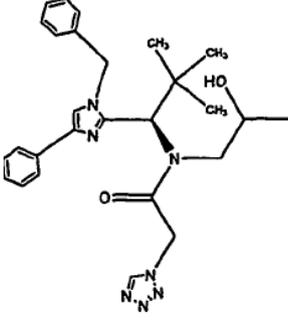
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
228		505.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
229		505.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
230		500.3	N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
231		500.3	N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida

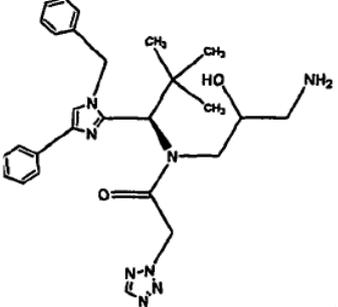
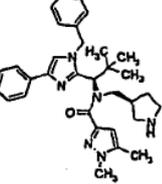
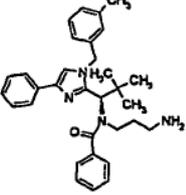
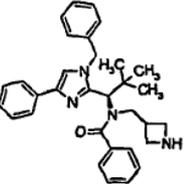
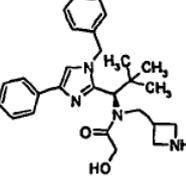
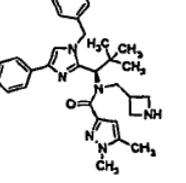
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
232		506.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil) benzamida
233		474.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida
234		477.3	2-hidroxi-N-((1R)-1-[1-(3-hidroxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida

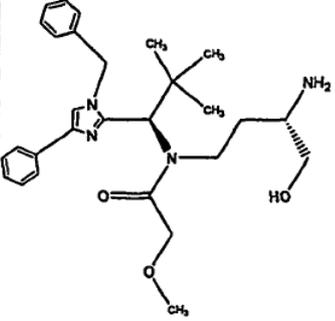
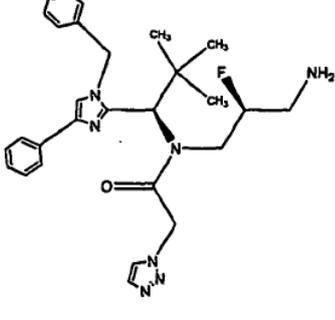
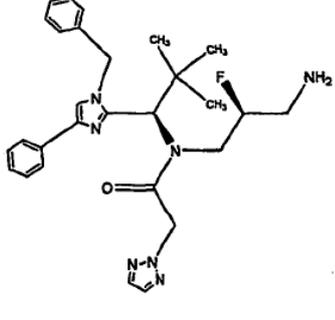
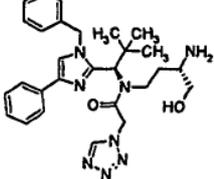
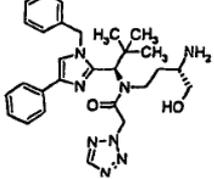
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
235		489.3	N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]propil)-2-metoxi-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
236		489.3	N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]propil)-2-metoxi-N-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
237		463.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]propil)-2-metoxiacetamida
238		529.3	N-[(3S)-3-amino-4-hidroxibutil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
239		503.2	N-(3-amino-2-hidroxiopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
240		503.2	N-(3-amino-2-hidroxipropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
241		525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida
242		495.3	N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil} benzamida
243		493.3	N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
244		447.3	N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida
245		511.3	N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida

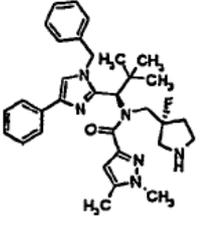
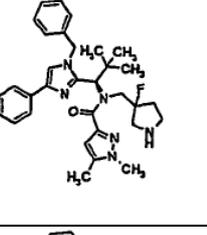
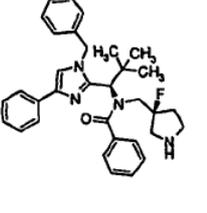
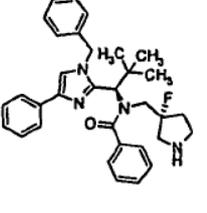
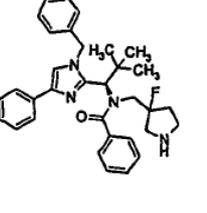
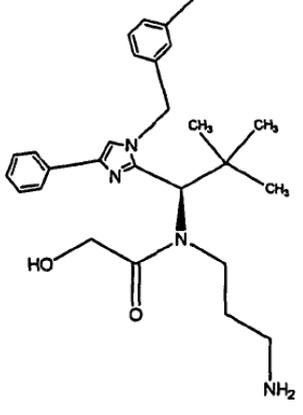
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
246		479.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
247		504.3	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida
248		504.3	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetamida
249		517.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
250		517.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida

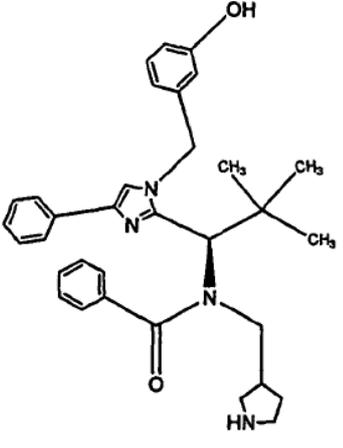
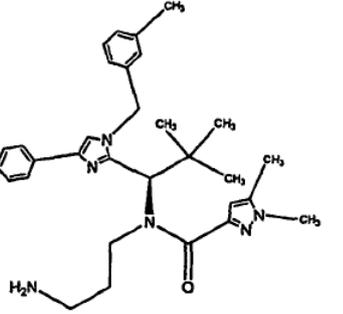
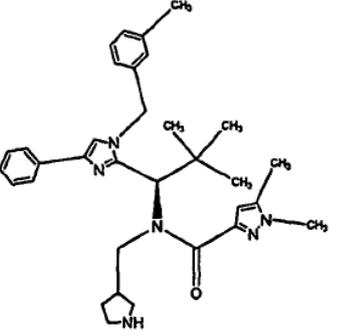
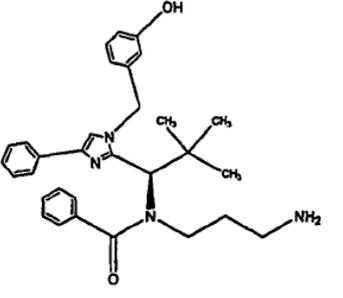
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
251		516.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxiutil] -N- [(1 R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida
252		421.3	N- [(1R)-1- (1-bencil4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] amina
253		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil}-2-metoxiacetamida
254		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil}-2-metoxiacetamida
255		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxi-pirrolidin-3-il)metil] -2-metoxiacetamida
256		508.3	N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metilnicotinamida
257		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil}-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida

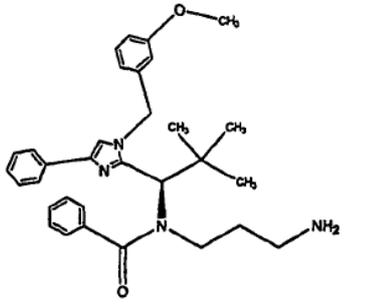
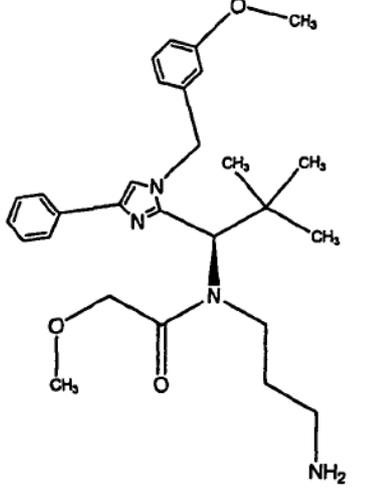
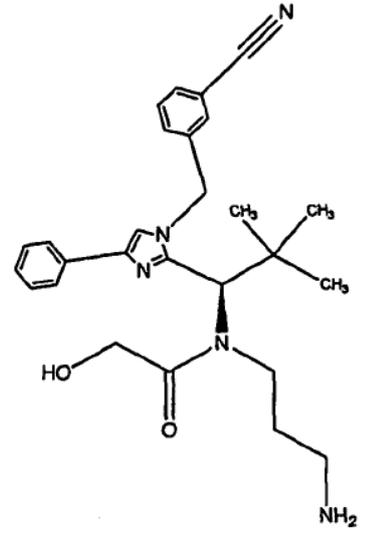
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
258		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
259		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
260		525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil)benzamida
261		525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil)benzamida
262		525.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] benzamida
263		451.3	N-(3-aminopropil)-2-hidroxi-N-((1R)-1- [1- (3-hidroxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
264		523.3	N-((1R)-1-[1-(3-hidroxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil) benzamida
265		513.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
266		539.3	N-((1R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)-1,5-dimetil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida
267		497.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-hidroxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropilo benzamida

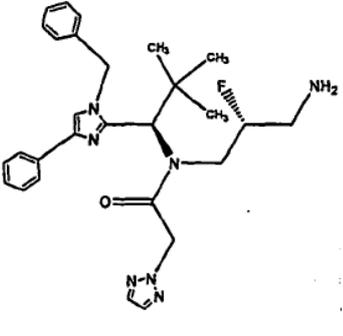
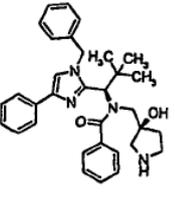
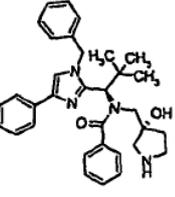
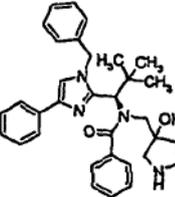
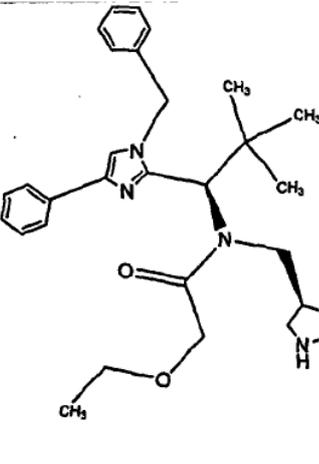
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
268		511.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil} benzamida
269		479.3	N-(3-aminopropil)-2-metoxi-N-((1R)-1-[1-(3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil}acetamida
270		460.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil}-2-hidroxiacetamida

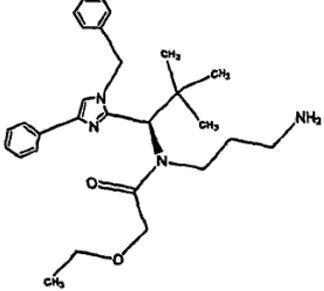
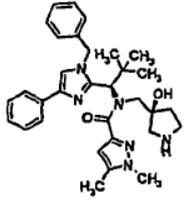
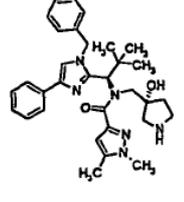
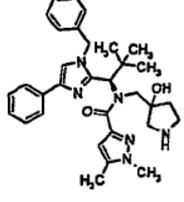
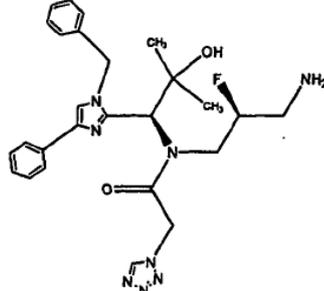
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
271		529.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
272		525.3	N-[(3S)-3-amino-4-metoxibutil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida
273		524.3	N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
274		550.3	N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-1,5-dimetil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida
275		486.3	N-((1R)-1-[1-(3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxi-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida
276		504.3	N-[(2R)-3-amino-2-fluoropropil]-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil]-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida

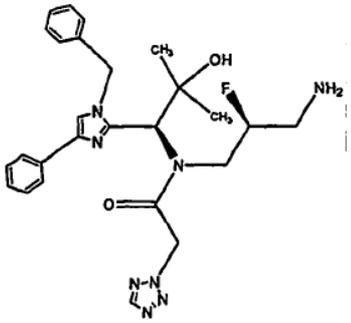
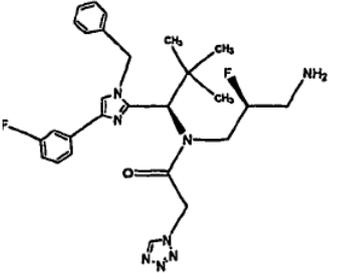
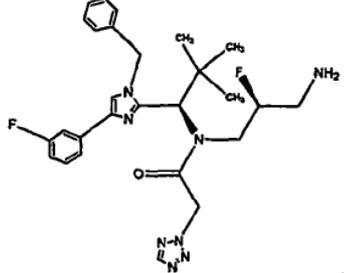
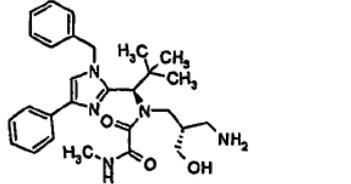
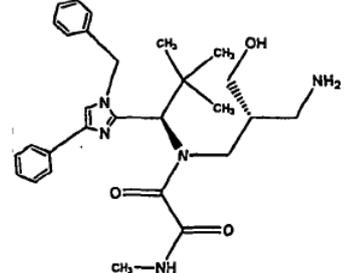
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
277		504.3	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetamida
278		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]benzamida
279		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]benzamida
280		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]benzamida
281		489.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-etoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil]acetamida

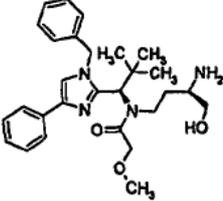
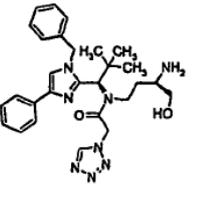
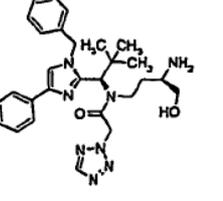
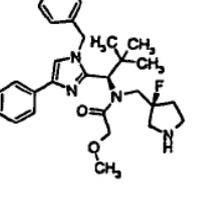
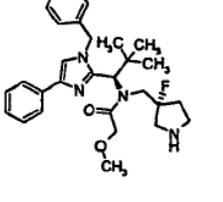
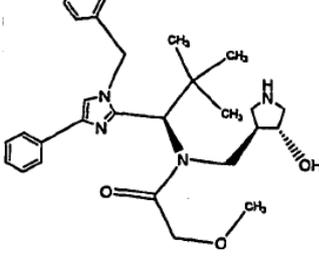
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
282		463.3	N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-etoxiacetamida
283		527.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
284		527.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
285		527.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida
286		507.3	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

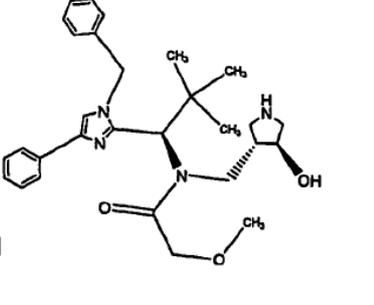
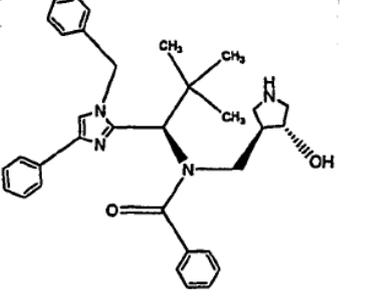
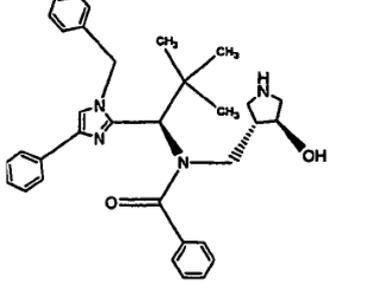
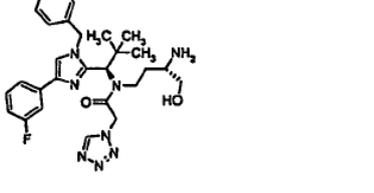
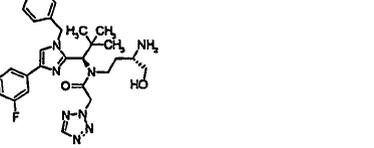
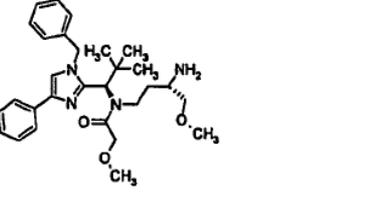
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
287		507.3	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
288		523.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
289		523.2	N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
290		492.3	N- [(2S)-3-amino-2-(hidroximetil)propil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N'-metiletanediaamida
291		492.3	N- [(2R)-3-amino-2-(hidroximetil)propil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N'-metiletanediaamida

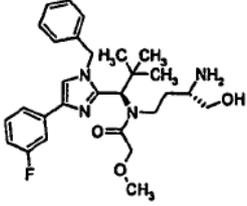
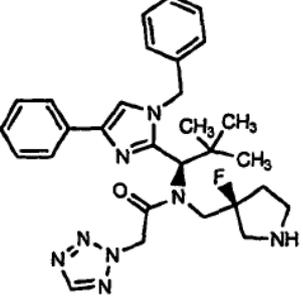
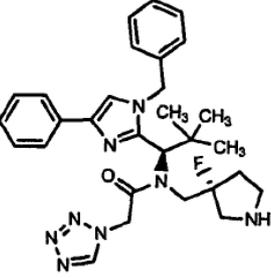
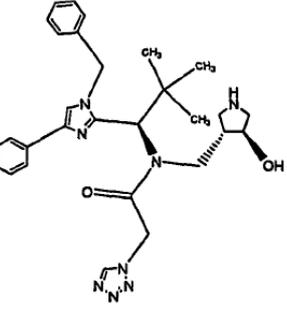
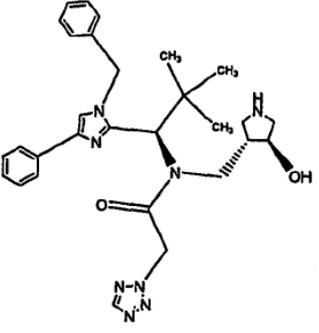
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
292		479.3	N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
293		517.2	N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
294		517.2	N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
295		493.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil}-2-metoxiacetamida
296		493.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil}-2-metoxiacetamida
297		491.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il] metil}-2-metoxiacetamida

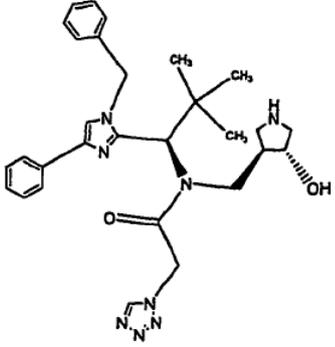
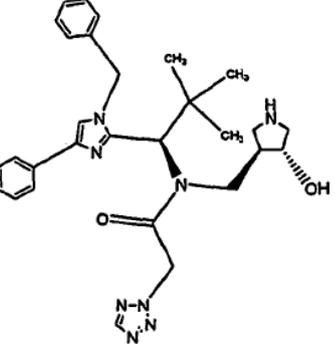
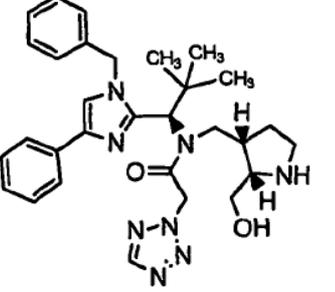
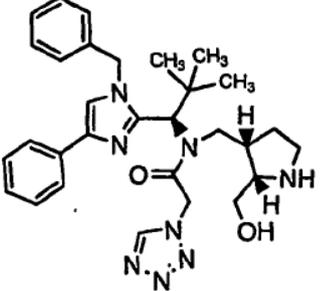
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
298		191.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida
299		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida
300		523.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida
301		535.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
302		535.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
303		497.3	N- [(3S)-3-amino-4-metoxibutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida

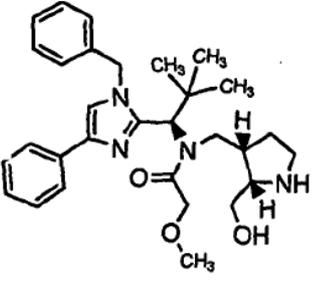
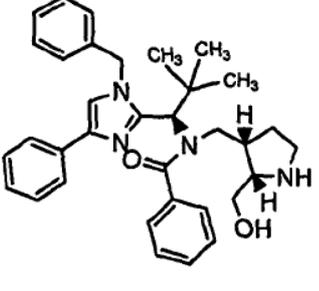
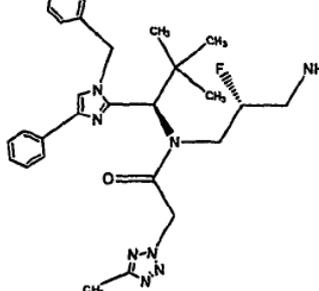
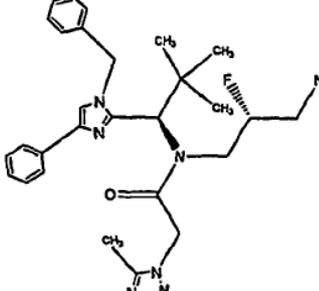
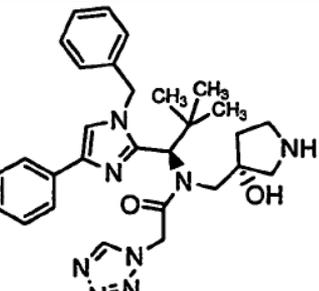
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
304		497.3	N- [(3S)-3-amino-4-hidroxibutil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxiacetamida
305		531.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
306		531.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
307		529.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
308		529.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida

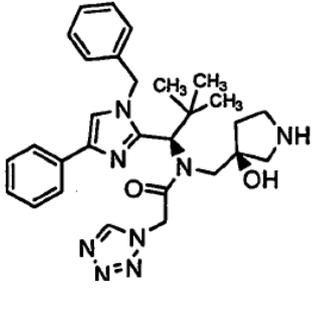
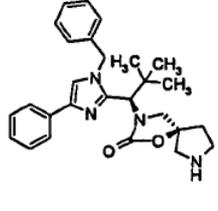
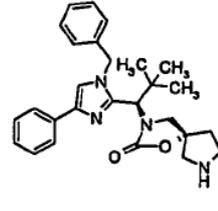
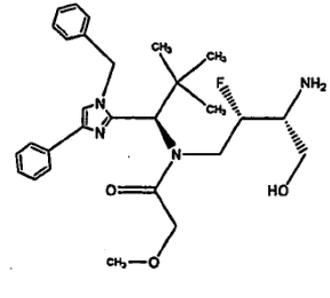
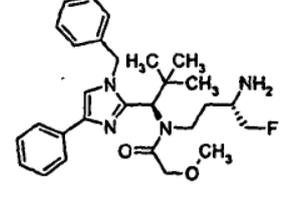
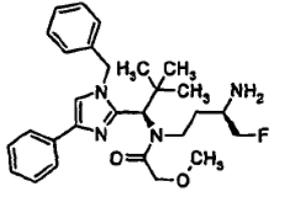
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
309		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
310		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
311		543.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-3-il]metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida
312		543.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-3-il]metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
313		505.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metil]-2-metoxiacetamida
314		537.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]metil}benzamida
315		519.3	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)acetamida
316		519.2	N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamida
317		529.3	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-3-il]metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
318		529.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil}-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida
319		445.2	(5S)-3- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona
320		445.2	(5R)-3- (1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-[2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-dimietione
321		497.3	N- [(2S,3R)-3-amino-2-fluoro-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
322		481.2	N- [(3S)-3-amino-4-fluorobutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida
323		481.2	N- [(3R)-3-amino-4-fluorobutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida

(continuación)

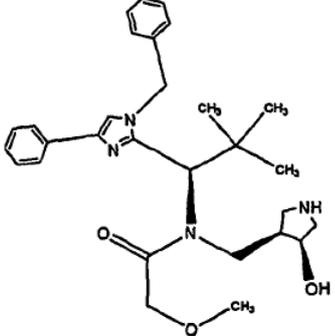
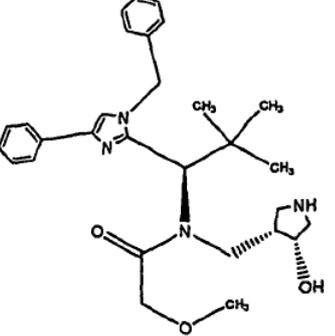
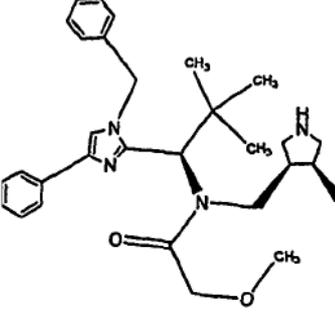
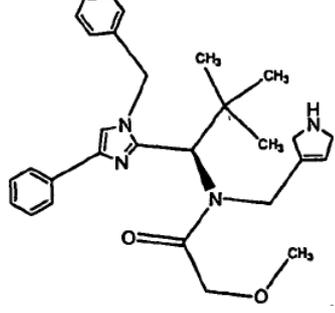
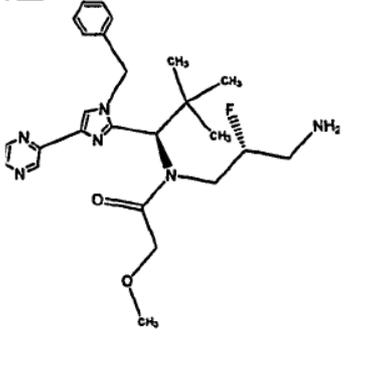
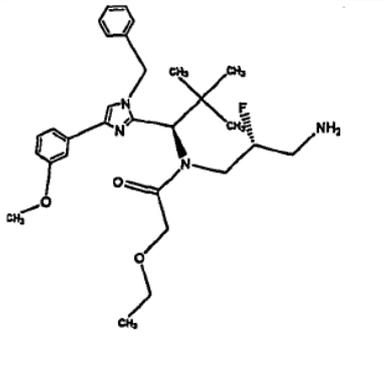
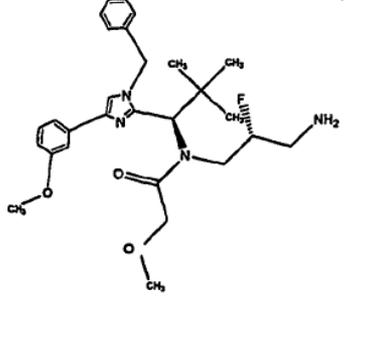
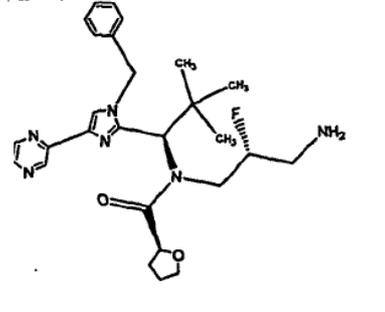
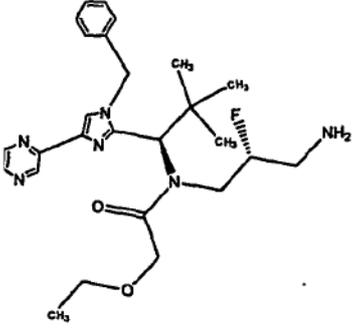
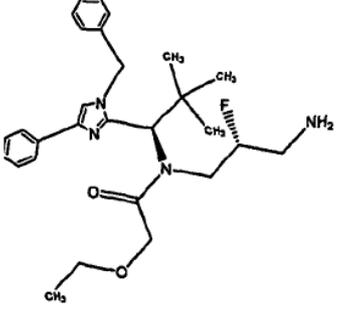
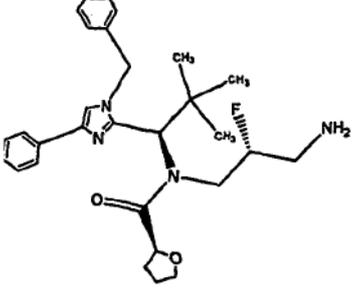
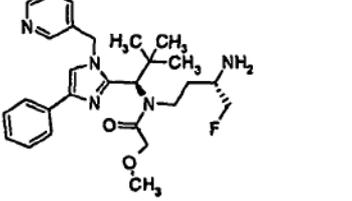
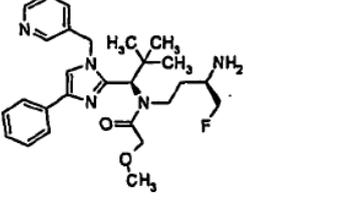
No.	Compuesto	MH+	Nombre
324		491.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]-2-metoxiacetamida
325		491.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]metil]-2-metoxiacetamida
326		493.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]metil]-2-metoxiacetamida
327		473.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)-2-metoxiacetamida

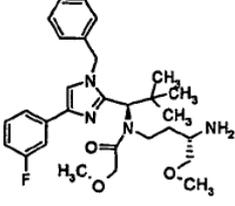
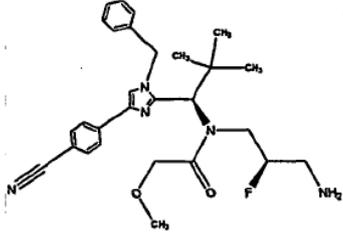
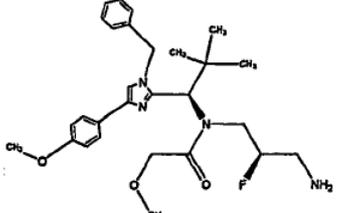
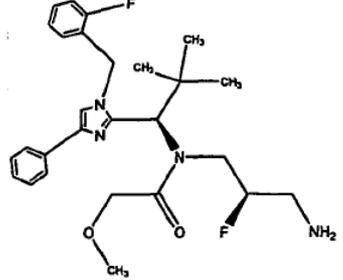
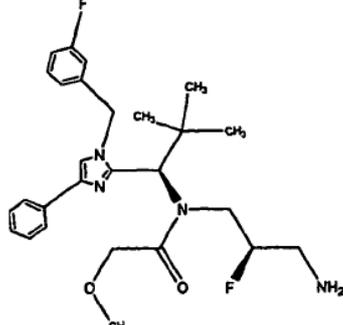
Tabla 3

No.	Compuesto	MH+	Nombre
328		469.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1-(1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida
329		511.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-etoxi-acetamida
330		497.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(3-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
331		495.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1-(1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida

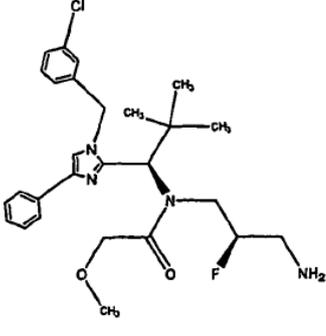
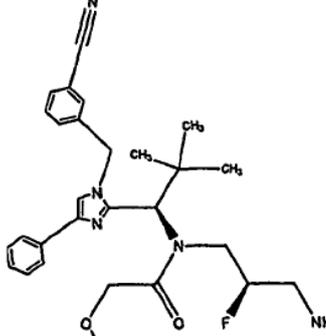
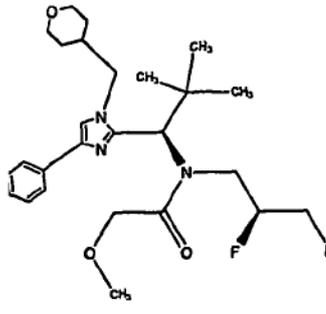
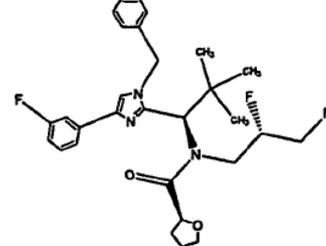
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
332		483.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1-(1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-etoxi-acetamida
333		481.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-etoxi-acetamida
334		493.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida
335		482.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-3-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida
336		482.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-3-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
337		511.1	N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
338		492.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
339		497.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
340		485.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-(2-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
341		485.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-(3-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida

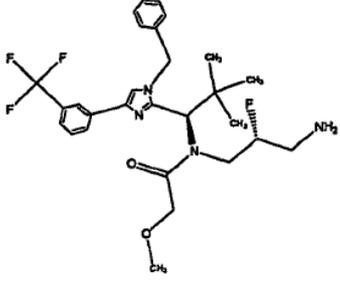
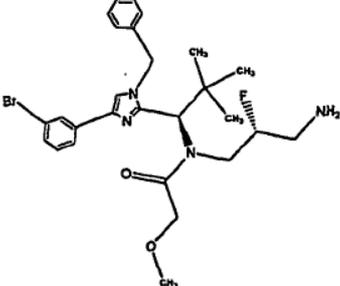
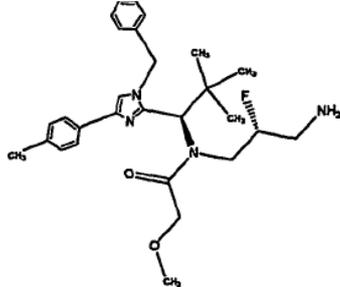
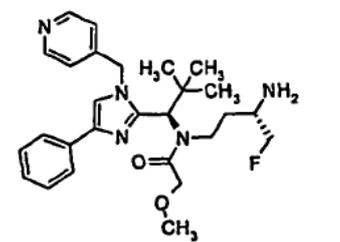
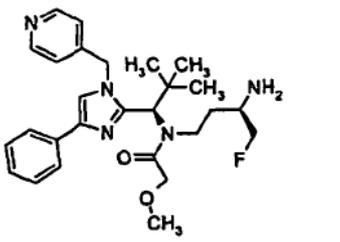
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
342		501.2	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-(3-cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
343		492.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-(3-ciano-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
344		475.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[4-fenil-1-(tetrahydro-piran-4-imetil)-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
345		511.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1-[1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-amida

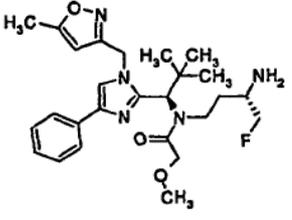
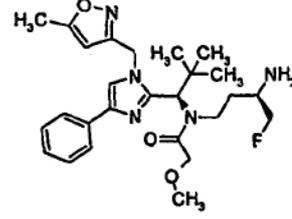
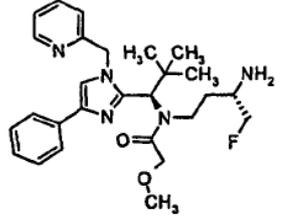
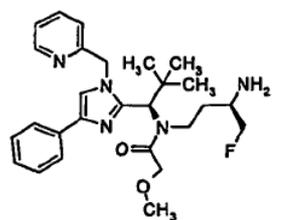
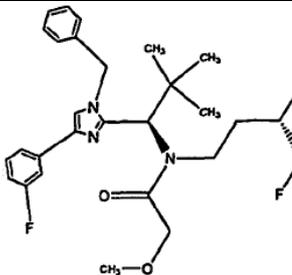
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
346		523.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-{(R)-1-[1-bencil-4-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil}-amida
347		561.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-{(R)-1-[1-bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil}-amida
348		571.2	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-{(R)-1-[1-bencil-4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil}-amida
349		485.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-{(R)-1-[1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil}-2-metoxi-acetamida
350		497.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-{(R)-1-[1-bencil-4-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] - 2,2-dimetil-propil}-2-metoxi-acetamida

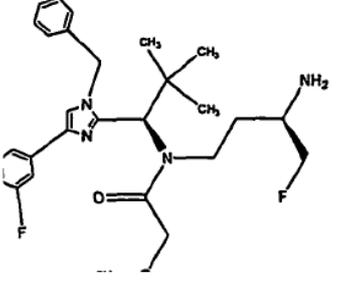
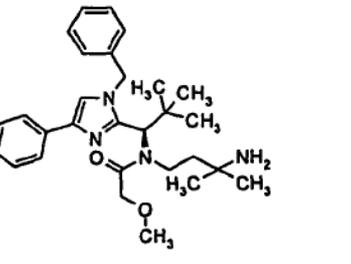
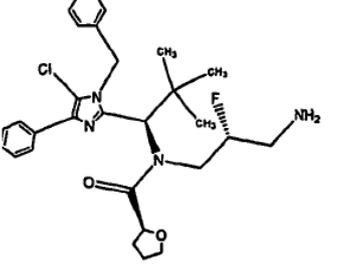
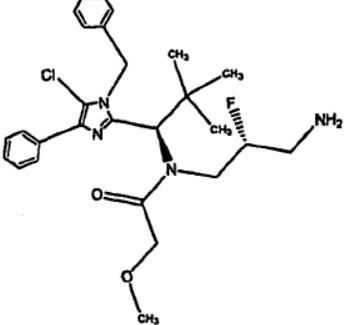
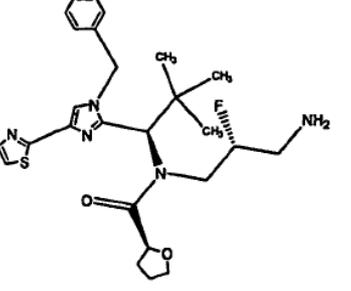
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
351		535.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
352		545.2	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-(1-bencil-4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
353		481.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- ((R)-1-(1-bencil-4-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida
354		482.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- ((R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida
355		482.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- ((R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida

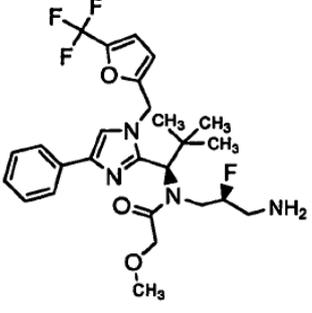
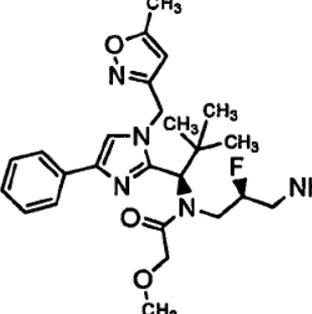
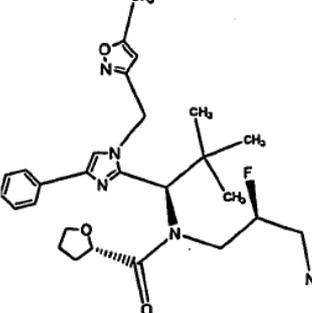
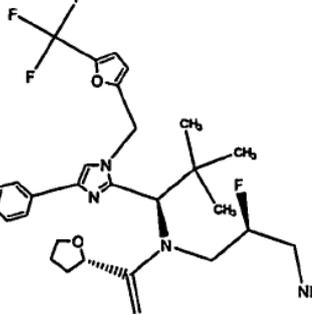
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
356		486.1	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
357		486.1	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
358		482.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil)-2-metoxi-acetamida
359		482.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-2,2-dimetil-1-(4-fenil-1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil)-2-metoxi-acetamida
360		499.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida

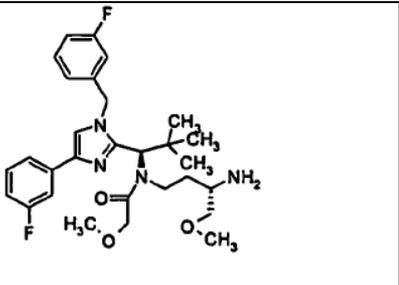
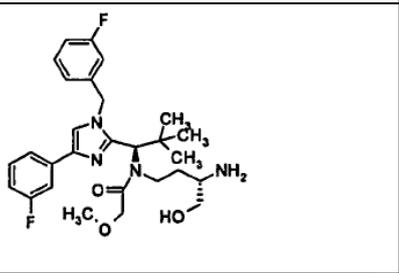
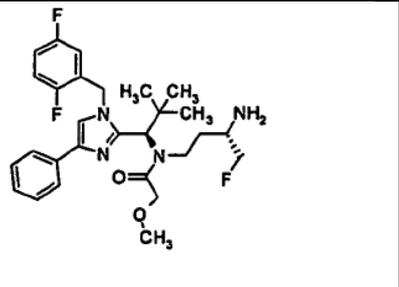
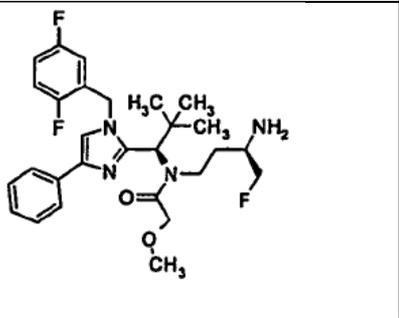
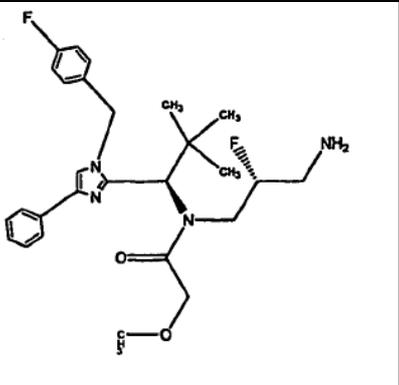
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
361		499.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1-(1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
362		477.2	N-(3-Amino-3-metil-butyl)-N-((R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
363		527.2	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1-(1-bencil-5-cloro-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-amida
364		501.2	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-(1-bencil-5-cloro-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
365		500.2	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1-(1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-amida

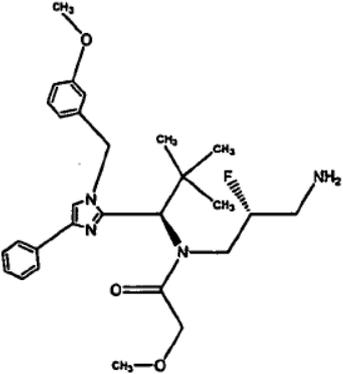
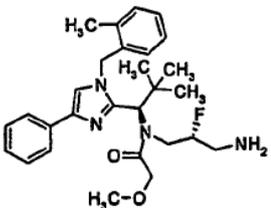
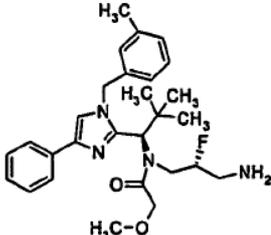
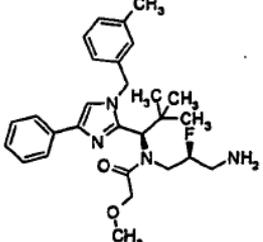
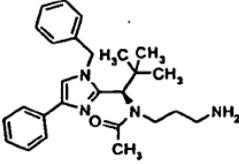
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
366		525.2	N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [4-fenil-1- (5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida
367		472.3	N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida
368		498.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-amida
369		551.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-2,2-dimetil-1- [4-fenil-1- (5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] -propil)-amida

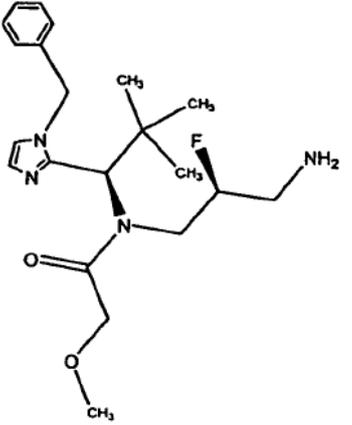
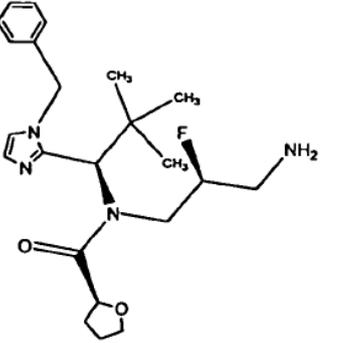
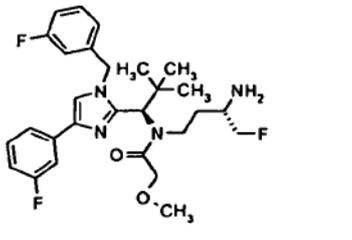
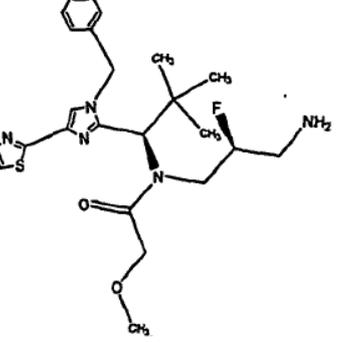
(continuación)

370		529.2	N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
371		515.1	N-((S)-3-Amino-4-hidroxi-butil)-N-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
372		517.1	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-(2,5-difluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
373		517.1	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-(2,5-difluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
374		485.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-[1-(4-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida

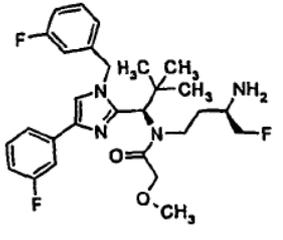
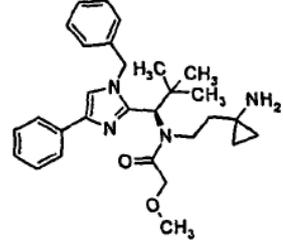
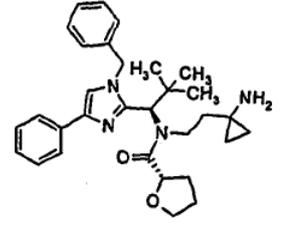
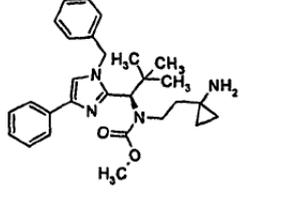
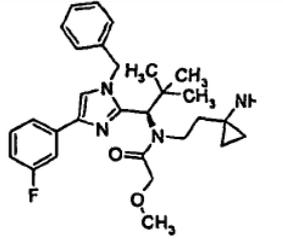
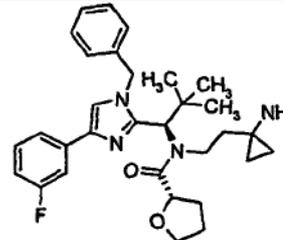
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
375		497.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-2-metoxi-N-((R)-1-[1-(3-metoxi-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-acetamida
376		581.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[1-(2-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
377		581.3	N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
378		581.3	N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1-[1-(3-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il]-propil)-2-metoxi-acetamida
379		419.2	N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil)-acetamida

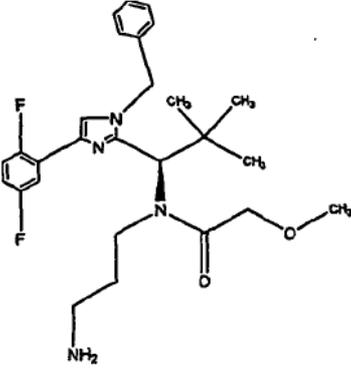
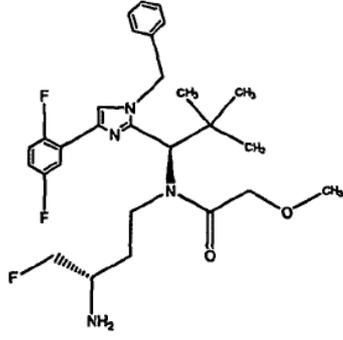
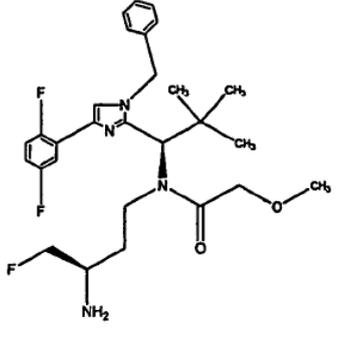
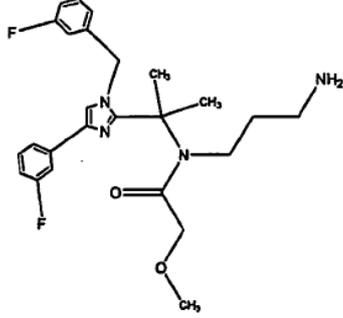
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
380-Ejemplo de referencia		391.2	N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil) -2-metoxi-acetamida
381 -Ejemplo de referencia		417.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1-(1-bencil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil) - amida
382		517.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il) -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
383		474.2	N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1-(1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil) -2-metoxi-acetamida

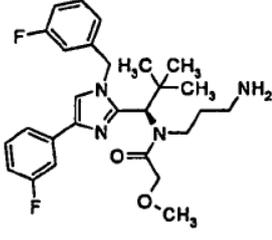
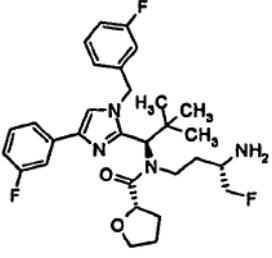
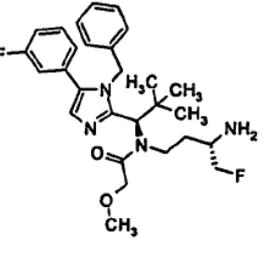
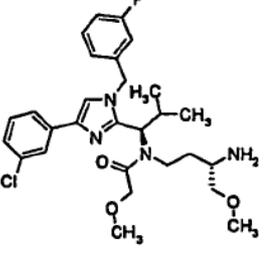
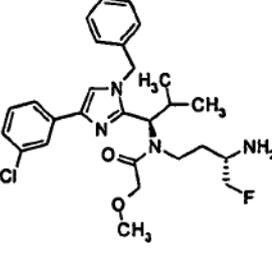
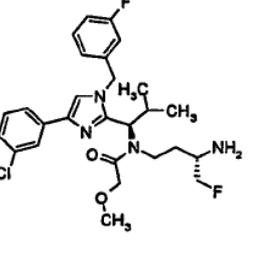
(continuación)

384		517.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
385		475.3	N- [2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] -N- [(R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida
386		501.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico [2-(1-amino-ciclopropil)-etil] - [(R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] - amida
387		461.3	ácido [2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] - [(R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -carbámico metil éster
388		493.3	[2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] -N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
389		519.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico [2-(1-amino-ciclopropil)-etil] -((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida

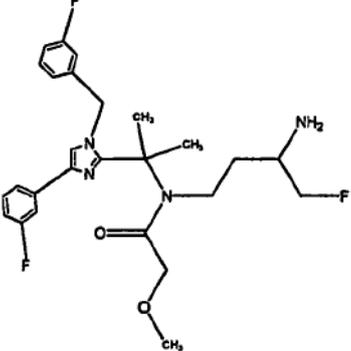
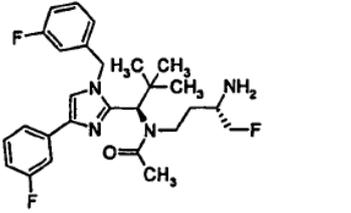
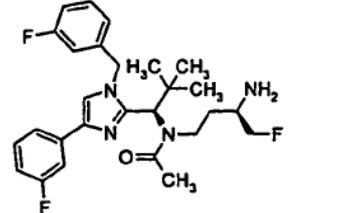
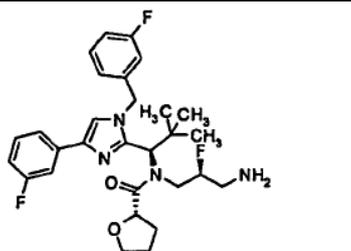
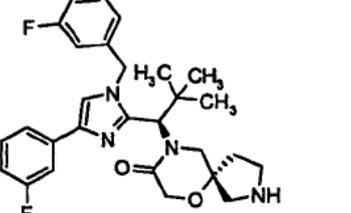
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
390		485.2	N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
391		517.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
392		517.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
393		457.5	N-(3-Amino-propil)-N-{1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1-metil-etil}-2-metoxi-acetamida

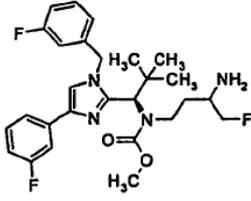
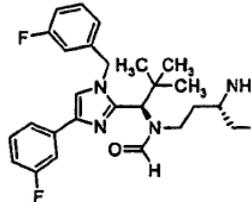
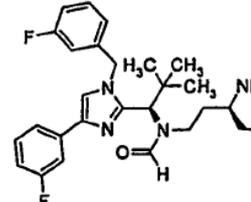
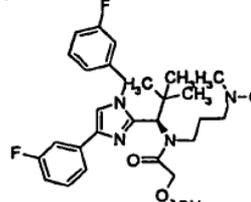
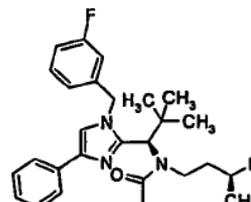
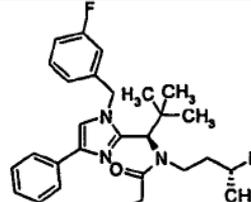
(continuación)

394		485.6	N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
395		543.3	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-4-fluoro-butil)-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-amida
396		499.3	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-bencil-5-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
397		531.3	N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1-[4-(3-cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil)-2-metoxi-acetamida
398		501.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil)-2-metoxi-aceamida
399		519.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1-[4-(3-cloro-fenil)-1-(3-fluoro-bencil)-1H-imidazol-2-il]-2-metil-propil)-2-metoxi-acetamida

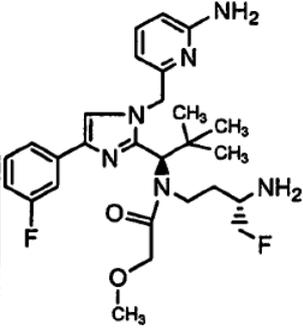
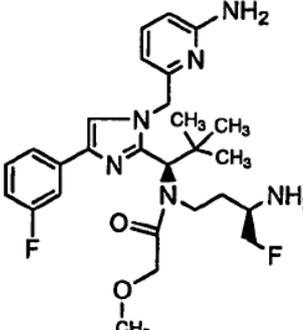
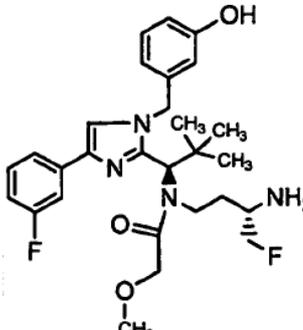
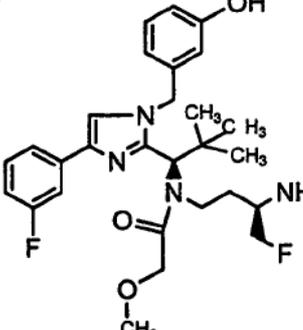
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
400		489.5	N-(3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-{1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-1-metil-etil}-2-metoxi-acetamida
401		487.1	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-acetamida
402		487.1	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-acetamida
403		529.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1-[1-(3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-amida
404		495.2	(R)-9-((R)-1-[1-(3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-6-oxa-2,9-diaza-espiro[4.5] decan-8-ona

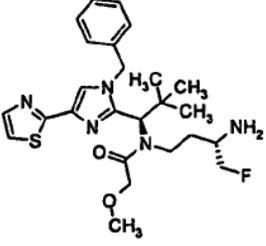
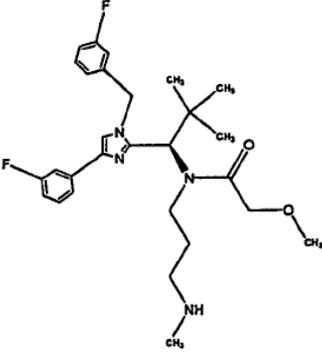
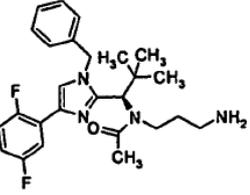
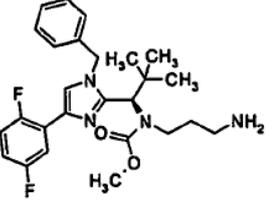
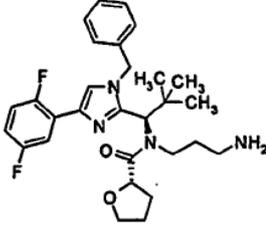
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
405		503.2	ácido (3-Amino-4-fluoro-butyl)-{(R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-carbámico metil éster
406		473.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-formamida
407		473.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-formamida
408		513.2	N-(3-Dimetilamino-propil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
409		499.6	N-((S)-3-Amino-butyl)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
410		499.6	N-((R)-3-Amino-butyl)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida

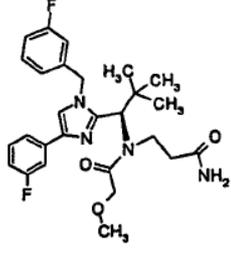
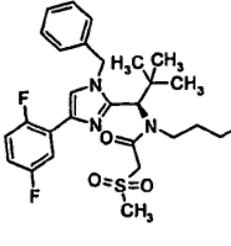
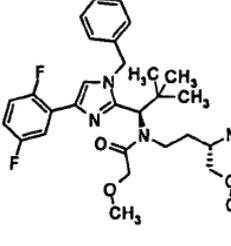
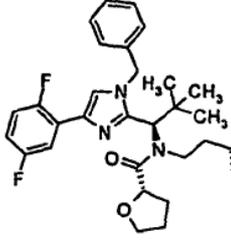
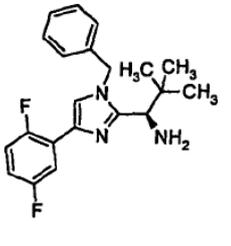
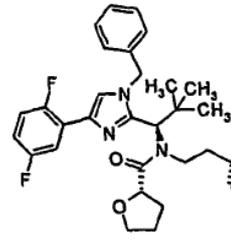
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
411		515.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
412		515.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [1-(6-amino-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
413		515.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [4-(3-fluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-bencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
414		515.2	N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1- [4-(3-fluoro-fenil)-1-(3-hidroxi-bencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
415		488.2	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-[(R)-1-(1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida
416		499.2	N-((R)-1-[1-(3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-N-(3-metilamino-propil)-acetamida
417		455.5	N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-acetamida
418		471.5	ácido (3-Amino-propil)-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-carbámico metil éster
419		511.6	ácido (S)-Tetrahydro-furan-2-carboxílico (3-amino-propil)-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-amida

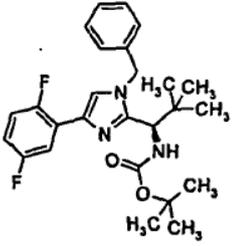
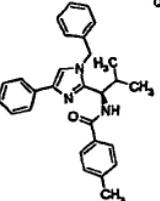
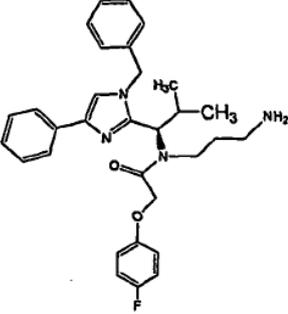
(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
420		499.2	3- [1- [1- (3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]- (2-metoxi-acetil)-amino]-propionamida
421		533.6	N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metanesulfonyl-acetamida
422		429.3	N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
423		543.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-4-fluoro-butil)-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida
424		356.2	(R)-1- [1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propilamina
425		555.3	ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-4-metoxi-butil)-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida

(continuación)

426		499.6	N-((R)-3-Amino-butyl)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
427		499.6	N-((S)-3-Amino-butyl)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida
428		509.2	N-((R)-1-[1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-N-(1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-acetamida
429		487.3	N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-N-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-acetamida
430		503.2	ácido ((S)-3-Amino-4-fluoro-butyl)-((R)-1-[1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetil-propil)-carbámico metil éster

(continuación)

No.	Compuesto	MH+	Nombre
431		456.2	ácido {(R)-1- [1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-carbámico tert-butilo ester
432	<i>Quiral</i> 	424.2	N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida
433		550.2	N-(3-aninopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H imidazol-2-il)-2-metilpropil] -2-(4-fluorofenoxi)acetamida

Ejemplo 20

Ensayo para determinar la actividad KSP

- 5 Este ejemplo provee un ensayo in vitro representativo para determinar la actividad KSP in vitro. Microtúbulos purificados obtenidos de un cerebro bovino fueron comprados de Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, EEUU). El dominio motor del KSP humano (Eg 5, KNSL1) fue clonado, expresado y purificado hasta más de 95% de homogeneidad. Se compró Biomol Green de Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, Reino Unido). Los microtúbulos y la proteína motor a KSP (esto es, el dominio motor a KSP) fueron diluidos en un regulador de ensayo (Tris-HCl 20 mM (pH 7.5), MgCl₂ 1 mM, DTT 10 mM y BSA 0.25 mg/ml) hasta una concentración final de 35 µg/ml de microtúbulos y 45 nM de KSP. La mezcla microtúbulo/KSP fue entonces preincubada a 37°C durante 10 minutos para promover el enlazamiento de la KSP a los microtúbulos.

- 15 A cada pozo de la placa de prueba (placa de 384 pozos) que contenía 1.25 ml de inhibidor o compuesto de prueba en DMSO (o DMSO solamente en el caso de los controles) se agregaron 25 µl de solución de ATP (ATP diluido hasta una concentración de 300 µM en regulador de ensayo) y 25 µl de la solución antes descrita de microtúbulos/KSP. Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación, se agregaron 65 µl de Biomol Green (un colorante basado en verde de malaquita que detecta la liberación de fosfato inorgánico) a cada pozo. Las placas fueron incubadas durante 5-10 minutos adicionales y luego se determinó la absorbancia a 630 nm utilizando un lector de placas Victor II. La cantidad de absorbancia a 630 nm correspondía a la cantidad de actividad de KSP en las muestras. La IC₅₀ de cada inhibidor o compuesto de prueba fue determinada entonces con base en el descenso en absorbancia a 630 nm a cada concentración, a través de una regresión no lineal utilizando el XLFit para Excel o el software para análisis de datos Prism de GraphPad Software Inc.

Ejemplo 21

Inhibición de la proliferación celular en líneas celulares tumorales tratadas con inhibidores de KSP

5 Se sembraron células en placas de 96 pozos a densidades de 500 células/pozo en una placa de 96 pozos y se dejaron adherir/crecer durante 24 horas. Luego fueron tratadas con diversas concentraciones de fármaco durante 72 horas. Se agregaron entonces 100 µl de CellTiter Glo, un ensayo basado en tetrazolio utilizando el reactivo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 5- (3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) (patente de los Estados Unidos No. 5,185,450) (véase producto Promega catálogo # G3580, CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay), y se incubó en la oscuridad durante 30 minutos. La cantidad de luminiscencia fue determinada para cada pozo utilizando un lector de placas Wallac Trilux, la cual se correlaciona con el número de células/pozo. El número de células viables en los pozos, que recibieron solamente DMSO (0.5%) sirve como punto de datos de inhibición al 0%, mientras que los pozos sin células sirven como inhibición al 100% del crecimiento celular. La concentración del fármaco que dio como resultado una inhibición en el crecimiento del 50% (GI₅₀) se determinó gráficamente a través de curvas sigmoidales dosis-respuesta de valores de dosis transformadas logarítmicamente versus recuento celular (porcentaje de control) a 72 horas de exposición continua al fármaco.

15 Las líneas celulares utilizadas se presentan en la lista más adelante.

El ensayo de proliferación celular fue llevado a cabo como se describe anteriormente.

Líneas celulares cancerosas

Colo 205 - carcinoma de colon

RPMI 1640 +10%FBS +1% L-glutamina +1% P/S +1%NaPir.+ Hepes

+4.5g/L Glucosa +1%NaBicarb.

MDA 435-cáncer de seno – alta met

EMEM + 10% FBS + 1%P/S + 1%L-Glutamina+1%NEAA +1%NaPir + 1 %vitaminas

HCT-15 y HCT116 - carcinoma de colon

RPMI 1640 +10%FBS +1% L-glutamina +1% P/S

Línea celular resistentes a fármaco

KB3.1- carcinoma epidérmico del colon; línea celular parenteral

Iscove's +10%FBS +1% L-glutamina +1% P/S

KBV1 - línea celular resistente a fármacos múltiples asociada con p-glicoproteína

RPMI 1640 +10%FBS +1% L-glutamina +1% P/S +0.2ug/ml Vinblastina

KB85 – línea celular resistente a fármacos múltiples asociada con p-glicoproteína

DMEM +10%FBS +1% L-glutamina +1% P/S + 10ng/ml Colchicina

Ejemplo 22

20 Protocolo de ensayo clonogénico en agar blando:

25 Se sembraron células de cáncer humano a una densidad de 3×10^5 células/pozo en una placa de 6 pozos. Al siguiente día se agregó el compuesto de interés a una cierta concentración a cada pozo. Después de 24 y 48 horas de incubación en la presencia del compuesto de interés las células fueron recolectadas, lavadas y contadas. Las etapas siguientes fueron llevadas a cabo utilizando el robot Multimek 96. Luego se sembraron 500 células viables/pozo en una placa de 96 pozos que fue recubierta con polyHEMA previamente para evitar la adherencia de las células al fondo del pozo. Se fundió agarosa (solución madre al 3%), se diluyó en el medio calentado y se agregó a las células hasta una concentración final de 0.5%. Después de que el agar blando solidificó las placas fueron

incubadas a 37°C durante 6 días. Se agregó el colorante alamar azul a las células y las placas fueron incubadas durante 6 horas adicionales. Se midió el cambio de OD en un lector de placas Tecan y se consideró correlacionado con el número de colonias formadas en el agar blando.

- 5 Los compuestos preferidos de la invención tienen una actividad biológica según se midió mediante un IC₅₀ de menos de aproximadamente 1 mM en protocolos de ensayo descritos en los Ejemplos 20-22, teniendo las realizaciones preferidas actividades biológicas de menos de aproximadamente 25 µM, teniendo realizaciones particularmente preferidas actividad biológica de menos de aproximadamente 1000 nM, y teniendo las realizaciones más preferidas actividad biológica de menos de aproximadamente 100 nM.

Ejemplo 23

- 10 Líneas celulares

Las líneas celulares de carcinoma de colon humano HCT-116 fueron obtenidas del American Type Culture Collection (ATCC; Rockville, MD).

- 15 Las células fueron cultivadas usando la técnica estándar en RPMI 1640 suplementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM (Life Technologies Inc., Gaithersburg, MD) y se mantuvieron rutinariamente en una cámara humidificada a 37°C y 5% de dióxido de carbono.

Ejemplo 24

Implantación in vivo de líneas celulares y estudios de eficacia

- 20 Las células que se iban a implantar en ratones fueron recolectadas a partir de matraces de cultivo celular durante el crecimiento exponencial, se lavaron una vez en solución salina regulada de fosfato (PBS), se contaron y resuspendieron en solución salina balanceada de Hank hasta una concentración adecuada antes de la implantación.

Todos los estudios en animales fueron de acuerdo con el Institute of Laboratory Animal Research (National Institutes of Health, Bethesda, MD) *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Se utilizaron ratones nu/nu atímicos hembra de nueve a doce semanas de edad comprados en Charles River Laboratories (Wilmington, MA).

- 25 Los ratones recibieron inyecciones subcutáneas en el flanco de la cadera en el día 0 con 5×10^6 células HCT-116. Para estudios de eficacia de dosis múltiples, los animales con tumores establecidos (aproximadamente 300 mm³) fueron aleatorizados en grupos de tratamiento de aproximadamente 10 ratones cada uno para estudios de eficacia. Los compuestos de interés o sus vehículos fueron administrados oralmente a los ratones, con los compuestos preparados en un vehículo que contenía Captisol® al 10% hasta concentraciones apropiadas. El crecimiento tumoral fue medido dos veces por semana utilizando calibradores Vernier durante la duración del tratamiento. Los volúmenes tumorales fueron calculados como el producto de (longitud x anchura²)/2. Para análisis de estadísticos, los valores p fueron calculados utilizando la prueba de Student de dos colas.
- 30

Ejemplo 25

Estudios de mecanísticos in vivo en tumores de carcinoma de colon HCT-116

- 35 Para evaluar cambios farmacodinámicos tempranos en tumores después del tratamiento con un inhibidor de KSP, se trataron ratones que portaban tumores que variaban de 300-600 mm³ en volumen con una dosis oral individual oral de compuestos de interés a diversas concentraciones. Los animales de control recibieron una dosis oral de vehículo. En puntos en el tiempo predeterminados, los ratones individuales fueron sometidos a eutanasia, con plasma y la mitad de los tumores seccionados recolectados para PK y la mitad de los tumores fijados en formalina regulada al 10%, seguido por transferencia de etanol al 70% durante 24 horas de fijación.

- 40 **Ejemplo 26**

Inmunohistoquímica de Fosfo-Histona H₃, PARP escindido y caspasa 3 escindida.

- 45 Se prepararon secciones a partir de los tumores subcutáneos embebidos en parafina fijados en formalina. Para la detección de la fosfo-histona H₃, se utilizó un anticuerpo antihumano policlonal de conejo (Cat. #9701L, Cell Signaling, Beverly MA). También se empleó un anticuerpo secundario anticonejo biotinilado (Jackson Labs, West Grove, PA) en este ensayo de detección. Las láminas fueron teñidas utilizando un sistema de tinción de láminas automático y reactivos secundarios compatibles (Ventana Medical Systems, Tucson AZ). El acondicionamiento de las células para la fosfo-histona H₃ fue CC2 moderado. Para la detección de PARP escindido, se utilizaron un

5 anticuerpo policlonal de conejo (Cat. # 44-698G, BioSource, Camarillo CA) y un anticuerpo secundario anticonejo biotinilado (Jackson Labs, West Grove, PA) seguido por un protocolo de inmunotinción basado en peroxidasa (Vectastain® ABC Elite KIT, Vector Laboratories, Burlingame, CA). La recuperación del epítipo inducida por calor fue lograda utilizando regulador de citrato (*Decloaker*, BioCare, Walnut Creek, CA) antes de teñir en un aparato de tinción automático (Dako, Carpinteria, CA). Para la detección de la caspasa 3 escindida, se utilizaron un anticuerpo policlonal de conejo (Cat. # 44-698G, BioSource, Camarillo CA) y un anticuerpo secundario anticonejo biotinilado (Jackson Labs, West Grove, PA) seguido por un protocolo de inmunotinción basado en peroxidasa (Vectastain® ABC Elite KIT, Vector Laboratories, Burlingame, CA). La recuperación del epítipo inducida por calor fue lograda utilizando buffer de citrato (*Decloaker*, BioCare, Walnut Creek, CA) antes de teñir en un aparato de tinción automatizado (Dako, Carpinteria, CA). En todos los casos el cromógeno utilizado para estas pruebas fue DAB.

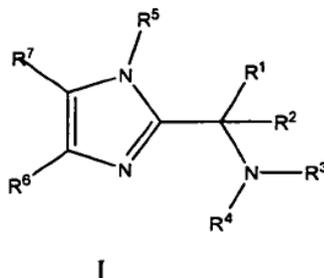
Ejemplo 27

Inmunohistoquímica de KSP

15 Se prepararon secciones a partir de tumores subcutáneos embebidos en parafina fijados en formalina. Para la detección de KSP, se utilizó un anticuerpo antihumano policlonal de conejo (Cat. # AKIN03 de Cytoskeleton). También se empleó un anticuerpo secundario anticonejo biotinilado (Jackson Labs, West Grove, PA) en este ensayo de detección. Las láminas fueron teñidas utilizando un aparato de tinción automático de láminas y reactivos secundarios compatibles (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ). El acondicionamiento de las células para KSP fue un estándar CC1. El cromógeno utilizado para este ensayo fue DAB.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en donde:

- 5 R^1 se selecciona del grupo consistente de aminoacilo, acilamino, carboxilo, carboxil éster, arilo, y alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo o halo;
- R^2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, y arilo;
- R^3 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno y -X-A, en donde X se selecciona del grupo consistente de -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -S(O)₂-N(R)-, donde R es hidrógeno o alquilo; y
- 10 A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterociclioxi, heterociclioxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, -S(O)₂-R⁹ donde R⁹ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;
- 15
- 20 o R^1 y R^3 , junto con el átomo de carbono enlazado a R^1 y el átomo de nitrógeno enlazado a R^3 forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;
- R^4 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo lineal, -alquilen-aminoacilo, -alquilen-oxiacilo, -alquilen-aciloxi, -alquilen-hidroxilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo sustituido, y
- 25 - [alquilen]_p-NR¹⁰R¹¹ en donde p es un entero de 0 a 1,
- alquilen es un alquilen de cadena recta opcionalmente mono -o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo, espirocicloalquilo, y halo;
- 30 R^{10} y R^{11} son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido,
- o cuando R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido;
- o cuando R^1 y R^3 , junto con los átomos de carbono y nitrógeno enlazados respectivamente a los mismos, no forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, entonces R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno enlazado a los mismos, forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;
- 35 R^5 se selecciona del grupo consistente de L-A¹, en donde L se selecciona del grupo consistente de -S(O)_q donde q es uno o dos, y C₁ a C₅ alquilen opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o acilamino; y

A¹ se selecciona del grupo consistente de arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido; y

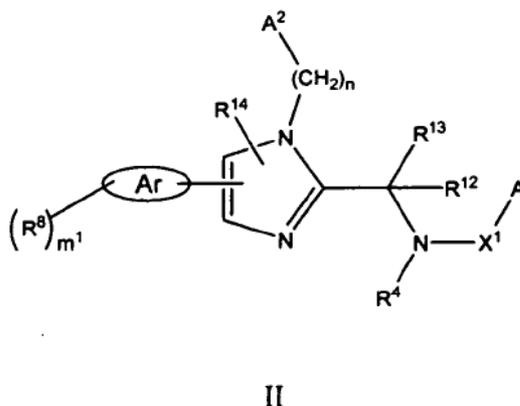
uno de R⁶ o R⁷ se selecciona del grupo consistente de heterociclilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituido con -(R⁸)_m donde R⁸ es como se define aquí y m es un entero de 1 a 3, y

5 el otro de R⁶ o R⁷ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, halo, y alquilo;

R⁸ se selecciona del grupo consistente de ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, -CF₃, alcoxi, halo, e hidroxi;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula II:



10 en donde:

Ar se selecciona del grupo consistente de fenilo, piridinilo, pirazinilo, y tiazolilo;

X¹ se selecciona del grupo consistente de -C(O)- and -S(O)₂-;

15 A² se selecciona del grupo consistente de arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, halo, hidroxi, y nitro;

A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido,

20 en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxi, -S(O)₂-R⁹ donde R⁹ es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;

25 R⁴ se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo lineal, -alquilen-aminoacilo, -alquilen-oxiacilo, -alquilen-aciloxi, -alquilen-hidroxi, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heterociclilo sustituido, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo, - [alquilen]_p-que contiene nitrógeno heteroarilo sustituido, y - [alquilen]_p-NR¹⁰R¹¹ en donde p es un entero de 0 a 1,

30 alquilen es un alquilen de cadena recta opcionalmente mono -o disustituido con uno de los citados sustituyentes del grupo consistente de amino, amino sustituido, hidroxi, alquilo, alquilo sustituido, carboxilo, carboxil éster, oxo, espirocicloalquilo, y halo;

R¹⁰ y R¹¹ son seleccionados independientemente del grupo consistente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -S(O)-alquilo, -S(O)-alquilo sustituido, -S(O)₂-alquilo, -S(O)₂-alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido,

acilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, y cicloalquilo sustituido o cuando R^{10} es hidrógeno, R^{11} es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido;

5 o cuando R^{13} y A, junto con el átomo de carbono y el grupo X^1 enlazado respectivamente al mismo, no forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, entonces X^1 -A y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno enlazado a los mismos, forman un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

R^8 se selecciona del grupo consistente de ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, $-CF_3$, alcoxi, halo, e hidroxilo;

R^{12} es hidrógeno, alquilo;

R^{13} es alquilo o arilo;

10 R^{13} y X^1 -A, junto con el átomo de carbono enlazado a R^{13} y el átomo de nitrógeno enlazado a X^1 se unen para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido;

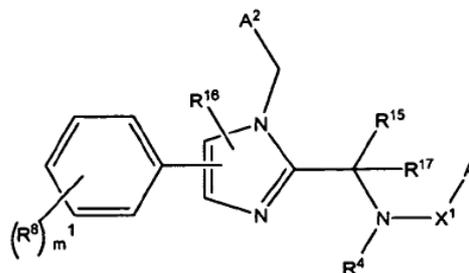
R^{14} es hidrógeno o C_1 a C_4 alquilo;

m^1 es un entero igual a 0 a 2;

n es un entero igual a 1 a 3; o

sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula III:



III

en donde:

X^1 es $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

20 A^2 se selecciona del grupo consistente de arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloalquilo, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, halo, hidroxilo, y nitro;

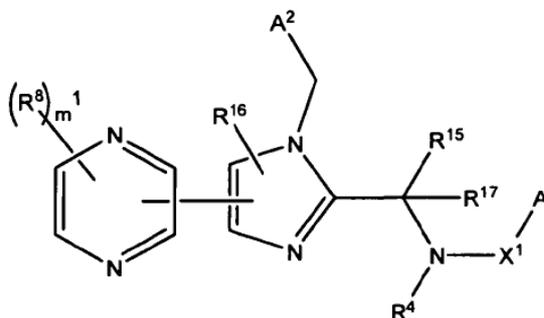
A se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, carboxilo, carboxil éster, aminoacilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, y cicloalquilo opcionalmente sustituido,

25 en donde los grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, amino, amino sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, acilo, carboxilo, carboxil éster, oxo (excepto cuando A un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, $-S(O)_2-R^9$ donde R^9 es alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, y nitro;

30

R^8 se selecciona del grupo consistente de alquilo, alquenilo, alquinilo, $-CF_3$, alcoxi, halo, e hidroxilo;

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es representado por la fórmula VI:



VI

en donde X^1 , A, A^2 , R^4 , R^8 , R^{15} , R^{16} , R^{17} , y m^1 son como se definió anteriormente.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo consistente de fenilo, metilo, iso-propilo, t-butilo, 1-metil-n-prop-1-ilo, y 2-hidroxi-iso-propilo.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 se selecciona del grupo consistente de hidrógeno, metilo, y etilo.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X o X^1 es C(O) o $S(O)_2$ y A es no sustituido y seleccionado del grupo consistente de 1,3-benzotiadiazol-4-ilo, t-butoxi, butoxi, n-butoxi, carboxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxi, etoxi, furan-3-ilo, hidrógeno, isoxazol-3-ilo, metoxi, metilo, 2-metilpropoxi, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, n-propoxi, piridin-2-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-dihidrobenzo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-y, isooxazol-5-ilo, morfolin-2-ilo morfolino, oxazol-4-ilo, piperidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-N-ilo, tetrazol-5-ilo, y tiadiazol-4-ilo.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X o X^1 es C(O) o $S(O)_2$ y A es un grupo arilo o heteroarilo sustituido seleccionado del grupo consistente de 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-t-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina, y 1-metilbencimidazol-2-ilo.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X o X^1 es C(O) o $S(O)_2$ y A es a heterociclilo sustituido o cicloalquilo seleccionado del grupo consistente de 3- [(aminoacetil)amino]ciclohexilo, 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-5-ilo.
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X o X^1 es C(O) o $S(O)_2$ y A es un alquilo sustituido seleccionado del grupo consistente de 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, *p*-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-il)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2H-tetrazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo, y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo.
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X o X^1 es C(O) o $S(O)_2$ y R^1 y R^3 están ciclizados para formar un grupo heterociclilo divalente tal como 2-oxopiperidin-N-6-ilo o pirrolidin-1-ilo.
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A es N-metilaminocarbonilo.
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^4 se selecciona del grupo consistente de: hidrógeno, piperidin-4-ilo, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-CH_2$ -azetidín-3-ilo, $-CH_2$ -(2,5-dihidropirrol-3-il), $-(CH_2)_3$ -imidazol-1-ilo, $-CH_2$ -(1H-imidazol-4-il), $-CH_2$ -

- piridin-3-ilo, -CH₂-(2-hidroxipiridin-4-il), -CH₂-(6-hidroxipiridin-3-il), -CH₂-morfolin-2-ilo, -CH₂-pirrolidin-3-ilo, -CH₂-(3-fluoropirrolidin-3-il), -CH₂-(3-hidroxipirrolidin-3-il), -CH₂-(4-fluoropirrolidin-3-il), -CH₂-(4-hidroxipirrolidin-3-il), -CH₂-(2-hidroximetilpirrolidin-3-il), -CH₂-piperidin-3-ilo, -CH₂- [1H-(1,2,3-triazol-4-il)], -CH₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₃-OH, -(CH₂)₃-O(CO)-fenilo, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₃, -(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-NHCOCH₃, -(CH₂)₃-NHSO₂CH₃, -
- 5 (CH₂)₃NH-(5-cianopiridin-2-il), -(CH₂)₃NH-ciclopropilo, -(CH₂)₃NH-ciclobutilo, -(CH₂)₃-(1H-imidazol-2-il), -(CH₂)₃-(2-hidroxietilpiperidin-1-il), -(CH₂)₃NH(2-hidroximetilfenil), -(CH₂)₃NH-(5-trifluorometilpiridin-2-il), -(CH₂)₃NHCH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₃NHCH₂-{5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il}, -(CH₂)₃NHCH₂-(5-metoxi-1H-indazol-3-il), -(CH₂)₃NHCH₂-(6-fluoro-1H-indazol-3-il), -CH₂CHOHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₂OH)CH₂NH₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-(4-metilpiperazin-1-il), -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)OH, -
- 10 (CH₂)₂CH(NH₂)CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₂NH₂, -(CH₂)₂NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₂CH₂OH, -(CH₂)₃-NHCH₂CO₂H, -(CH₂)₃-NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -(CH₂)₃-N(CH₂CH₂OH)₂, -(CH₂)₃-NHCH(CH₂OH)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OCH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂F, -CH₂CHFCH(NH₂)CH₂OH, y -(CH₂)₂spirociclopil-NH₂.
- 15 16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L es metileno y A¹ se selecciona del grupo consistente de fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 1- (5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropirran-4-ilo, tiazol-4-ilo, y 5-trifluorometilfuran-2-ilo.
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁷ es hidrógeno, halo, o metilo.
- 20 18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R⁶ se selecciona del grupo consistente de fenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo, y 3-trifluorometilfenilo.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R⁶ es hidrógeno, halo, o metilo.
20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde R⁷ es 3-fluorofenilo.
- 25 21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ cicliza para formar 1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona o 6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-8-ona.
22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de:
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida;
- 30 N-(3-aminopropil)-N- [(R)-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(R)-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)(fenil)metil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida;
- 35 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida;
- N-(3-aminopropil)-4-metil-N-(2-metil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida;
- 40 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzamida;

- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzamida;
- 5 N-(3-aminopropil)-N- ((1R)-1- [1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1- (3,5-difluorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1- (3,5-difluorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzamida;
 N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metil-N-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}benzamida;
 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [(3R)-piperidin-3-ilmetil] benzamida;
- 15 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [(3S)-piperidin-3-ilmetil] benzamida;
 N-(3-aminopropil)-4-metil-N-((1R)-2-metil-1- [1- (4-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2-metil-1- [1- (4-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-4-metil-N-((1R)-2-metil-1- [1- (2-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-2-metil-1- [1- (2-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil)benzamida;
- 20 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] benzamida;
 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -N- [2,2-dimetil-3-(4-metilpiperazin-1-il)propil] -4-metilbenzamida;
 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metil-N- [(3R)-piperidin-3-ilmetil] benzamida;
 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metil-N- [(3S)-piperidin-3-ilmetil] benzamida;
- 25 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4- [2-(trifluorometil)fenil] -1H-imidazol-2-il}-2-metilpropil)benzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4- [2-(trifluorometil)fenil] -1H-imidazol-2-il}-2-metilpropil)-4-metilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-{1-bencil-4- [2-(trifluorometil)fenil] -1H-imidazol-2-il}-2-metilpropil)-2,4-difluorobenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metoxibenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-3-clorobenzamida;
- 30 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-clorobenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-(((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-tert-butilbenzamida;
 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-3,4-diclorobenzamida;

- N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-N-(3-[[5-cianopiridin-2-il]amino]propil)benzamida;
- N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-N-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]propil)benzamida;
- 5 N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-N-piperidin-4-ilbenzamida;
- N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-4-metil-N-piperidin-4-ilbenzamida;
- N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-2,4-difluoro-N-piperidin-4-ilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)ciclohexanocarboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-6-cloronicotinamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida;
- 15 N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]benzamida;
- N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-N-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)-6-cloronicotinamida;
- N-(3-aminopropil)-6-cloro-N-((1R)-1-[4-(3-clorofenil)-1-(3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il]-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;
- 20 N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-2,4-difluorobenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-5-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil]-6-cloronicotinamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-clorobenzamida;
- 25 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-cloro-6-metilisonicotinamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-3-furamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-5-metil-2H-imidazol-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-2-metoxibenzamida;
- 30 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)piridina-2-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1-[1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-metilpropil)-1,5-dimetil-1Hpirazol-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2-dimetilpropil]benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-1,2-dimetilpropil]-4-metilbenzamida;

- N-(2-aminoetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida;
- N-(2-aminoetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- 5 N-((1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)benzenosulfonamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)isoxazol-3-carboxamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-5-metil-1Hpirazol-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)tetrahidrofuran-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida;
- 15 2-amino-N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(1H-imidazol-4-ilmetil)benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(2-hidroxipiridin-4-il)metil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(6-hidroxipiridin-3-il)metil] benzamida;
- 20 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(piridin-3-ilmetil)benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(ciclobutilamino)propil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metilnicotinamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [(ciclopropilmetil)amino]propil}benzamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-([(5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)metil]amino)propil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(5-metoxi-1H-indazol-3-il)metil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-([(6-fluoro-1H-indazol-3-il)metil]amino)propil)benzamida;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il)metil]benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-hidroxi)propil)benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3R)-3,5-diamino-5-oxopentil] benzamida;

- N-{3- [(aminoacetil)amino]propil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N-{2- [(aminoacetil)amino]etil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -1,5-dimetil-N-(piperidin-3-ilmetil)-1Hpirazol-3-carboxamida;
- 5 (2R)-N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- (2S)-N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]pirazina-2-carboxamida;
- 10 3-{benzoil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino}propilo benzoato;
- N-[(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-[(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida;
- 15 N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-2-(dimetilamino)acetamida;
- 20 N- [(1 R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(1H-imidazol-2-il)propil] benzamida;
- 1-bencil-6-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- 1-bencil-6- [1- (3-clorobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] piperidin-2-ona;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [(2-hidroxi)etil]amino}propil}benzamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(ciclopropilamino)propil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2-metil-1- [4-fenil-1- (1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] propil}benzamida;
- N-(3-aminopropil)-4-metil-N-[(1R)-2-metil-1- [4-fenil-1- (1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] propil}benzamida;
- N-(3-aminopropil)-2,4-difluoro-N-[(1R)-2-metil-1- [4-fenil-1- (1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] propil}benzamida;
- N-(3-aminopropil)-6-cloro-N-[(1R)-2-metil-1- [4-fenil-1- (1,3-tiazol-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] propil}nicotinamida;
- 30 N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2,4-difluorobenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-piridin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-cloronicotinamida;
- N-(2-amino-3-hidroxi)propil)-N- [(1R)-1- (-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] benzamida;

- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-metilbutil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-3-metilbutil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] -4-metilbenzamida;
- 5 N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R,2S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilbutil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(4-fluorofenoxi)acetamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-morfolin-4-ilacetamida;
- Ácido [(3-{benzoi[[1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino}propil)amino]acético;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-hidroxiacetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-metoxiacetamida;
- 15 N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- ((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
- etil [(3-{benzoi[[1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino}propil)amino]acetato;
- 20 N-{3- [(2-amino-3-metilbutanoil)amino]propil}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)tetrahidro-2Hpiran-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-(metilamino)acetamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-propilbenzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-butilbenzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-butil-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- Ácido [[[1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] (butil)amino](oxo)acético;
- Ácido [[[1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] (propil)amino](oxo)acético;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [2-(hidroximetil)piperidin-1-il] propil}benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-{3- [bis(2-hidroxi)etil]amino}propil}benzamida;
- 1- (2-amino-1-fenyletil)-6-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona;

- 6-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-2-ona;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-{{2-hidroxi-1- (hidroximetil)etil} amino}propil)benzamida;
- 5 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(3-{{2-(hidroximetil)fenil} amino}propil)benzamida;
- N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-N-piperidin-4-il}benzamida;
- N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-N-(piperidin-3-ilmetil)}benzamida;
- 2-(3-amino-2-oxopiridin-1(2H)-il)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] acetamida;
- N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-2-pirrolidin-3-il}benzamida;
- 10 (1R,3S)-3-{{(2-aminoetil)sulfonil} amino}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] ciclohexanocarboxamida;
- (1R,3S)-3- {{(aminoacetil)amino}-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] ciclohexanocarboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-6-(trifluorometil)nicotinamida;
- 15 N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- (3R)-N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}piperidina-3-carboxamida;
- (3S)-N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}piperidina-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)}acetamida;
- 20 {{(5R)-1-benzoil-5-(1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-2-il} metilamina;
- N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)}acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- {{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-2,1,3-benzotiadiazol-4-carboxamida;
- 25 N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-N- [(2S)-morfolin-2-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- 35 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-pirrolidin-3-ilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-{{(1R)-1- [1-bencil-4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil}-2-(1H-pirazol-1-il)}acetamida;

- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- metil 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 5 N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoksi-N- [(2S)-morfolin-2-ilmetil] acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoksi-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] acetamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(2S)-morfolin-2-ilmetil] acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(2R)-morfolin-2-ilmetil] acetamida;
- (2S)-N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-cianobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]benzamida;
- 15 N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-cianobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-metilbencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]-4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [4-(3-clorofenil)-1- (3-metilbencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil]benzamida;
- etil 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- neopentilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- 20 isobutilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- propilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-cianoacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoksi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoksi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- 25 butilo 3-aminopropil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] carbamato;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] benzamida;
- 30 N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;

- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-3,4-diamino-4-oxobutil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3R)-3,4-diamino-4-oxobutil] benzamida;
- 5 N- [(3S)-3-amino-4-hidroxiobutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- Ácido (2S)-2-amino-4-(benzoil[(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] amino)butanoico;
- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-5-il)acetamida;
- 10 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metil-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] nicotinamida;
- N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- 15 N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-hidroxiopropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [3-(metoxiamino)propil] benzamida;
- 20 N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- 25 N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxiacetamida;
- 2-hidroxi-N-[(1R)-1- [1- (3-hidroxiobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)acetamida;
- 30 N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-2-metoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-2-metoxi-N- [(3R)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-2-metoxiacetamida;

ES 2 409 345 T3

- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 5 N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] -1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]benzamida;
- 10 N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-hidroxiacetamida;
- N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- 15 N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetamida;
- 20 N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] amina;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxi-pirrolidin-3-il)metil] -2-metoxiacetamida;
- N-(azetidín-3-ilmetil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -6-metilnicotinamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 35 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]benzamida;

- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-fluoropirrolidin-3-il)metil] benzamida;
- N-(3-aminopropil)-2-hidroxi-N-[(1R)-1- [1- (3-hidroxi-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]acetamida;
- N-[(1R)-1- [1- (3-hidroxi-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-N-(pirrolidin-3-ilmetil)benzamida;
- 5 N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-[(1R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metilbencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] propil]-1,5-dimetil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-hidroxi-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]benzamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]benzamida;
- 10 N-(3-aminopropil)-2-metoxi-N-[(1R)-1- [1- (3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-hidroxiacetamida;
- N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-metoxibencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-metoxibutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] benzamida;
- 15 N-(3-aminopropil)-N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-1,5-dimetil-N-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 20 N-[(1R)-1- [1- (3-cianobencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-hidroxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida;
- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (-1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxi-pirrolidin-3-il)metil] benzamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-etoxi-N- [(3S)-pirrolidin-3-ilmetil] acetamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-etoxiacetamida;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 35 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N- [(3-hidroxi-pirrolidin-3-il)metil] -1,5-dimetil-1H-pirazol-3-calrboxamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;

- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1S)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 5 N- [(2S)-3-amino-2-fluoropropil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(2S)-3-amino-2-(hidroximetil)propil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N'-metiletanediaamida;
- 10 N- [(2R)-3-amino-2-(hidroximetil)propil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N'-metiletanediaamida;
- N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 15 N- [(3R)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- 20 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- 25 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- N- [(3 S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- 30 N- [(3S)-3-amino-4-metoxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(3S)-3-amino-4-hidroxi-butil] -N-[(1R)-1- [1-bencil-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- 35 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-fluoropirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 40 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;

- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- 5 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il] metil]-2-(2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 10 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(2S,3S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-il] metil]benzamida;
- N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(5-metil-2H-tetrazol-2-il)acetamida;
- 15 N- [(2R)-3-amino-2-fluoropropil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- 20 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-(1H-tetrazol-1-il)acetamida;
- (5S)-3- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona;
- (5R)-3- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ona;
- N- [(2S,3R)-3-amino-2-fluoro-4-hidroxi-butil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- 25 N- [(3S)-3-amino-4-fluorobutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(3R)-3-amino-4-fluorobutil] -N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- 30 N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-[(3R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-3-il] metil]-2-metoxiacetamida;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetilpropil] -N-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)-2-metoxiacetamida;
- 35 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxiacetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-metoksi-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-etoxiacetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-metoksi-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxiacetamida;

- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1- (1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-pirazin-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-etoxi-acetamida;
- 5 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-etoxiacetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-3-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- 10 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-3-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 15 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1- (2-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 20 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1- (3-cloro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 25 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1- (3-ciano-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-2,2-dimetil-1- [4-fenil-1- (tetrahidro-piran-4-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] -propil]-2-metoxi-acetamida;
- ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-amida;
- 30 ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-[(R)-1- [1-bencil-4-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-amida;
- ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-amida;
- 35 ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-amida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 40 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(3-trifluorometilfenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;

- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-p-tolil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida;
- 5 N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-4-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- 10 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- 15 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- [(R)-2,2-dimetil-1- (4-fenil-1-piridin-2-ilmetil-1H-imidazol-2-il)-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 20 N-(3-Amino-3-metil-butil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxiacetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1- (1-bencil-5-cloro-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-5-cloro-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida;
- 25 (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((R)-3-amino-2-fluoro-propil)- [(R)-1- (1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida;
- N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [4-fenil-1- (5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- 30 N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-amida;
- ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-2,2-dimetil-1- [4-fenil-1- (5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-1H-imidazol-2-il] -propil)-amida;
- 35 N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-hidroxi-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 40 N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (2,5-difluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;

- N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (2,5-difluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-1- [1- (4-fluoro-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 5 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-2-metoxi-N-((R)-1- [1- (3-metoxi-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (2-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- 10 N-((R)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N-((R)-2,2-dimetil-1- [1- (3-metil-bencil)-4-fenil-1H-imidazol-2-il] -propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-(3-Amino-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -acetamida;
- 15 N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-2-fluoro-propil)-N- [(R)-1- (1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 20 N- [2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] -N- [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido [2-(1-amino-ciclopropil)-etil] - [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -amida;
- [2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] - [(R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -carbámico ácido metil éster;
- N- [2-(1-Amino-ciclopropil)-etil] -N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 25 (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido [2-(1-amino-ciclopropil)-etil] -((R)-1- [1-bencil-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida;
- N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 30 N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-{1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -1-metil-etil}-2-metoxiacetamida;
- 35 N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((S)-3-amino-4-fluoro-butil)-((R)- - [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-5-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;

- N-((S)-3-Amino-4-metoxi-butil)-N-((R)-1- [4-(3-cloro-fenil)-1- (3-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2-metil-propil)-2-metoxi-aceamida;
- 5 N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [4-(3-cloro-fenil)-1- (3-fluorobencil)-1H-imidazol-2-il] -2-metilpropil-2-metoxi-acetamida;
- N-(3-Amino-4-fluoro-butil)-N-{1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -1-metil-etil}-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-acetamida;
- 10 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-acetamida;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido ((S)-3-amino-2-fluoro-propil)-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-amida;
- 15 (R)-9-((R)-1- [1- (3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-6-oxa-2,9-diazaspiro[4.5]decan-8-ona;
- (3-Amino-4-fluoro-butil)-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-carbámico ácido metil éster;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-formamida;
- 20 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-formamida;
- N-(3-Dimetitamino-propil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil)-2-metoxi-acetamida;
- 25 N-((S)-3-Amino-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-3-Amino-butil)-N-((R)-1- [1- (3-fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (6-amino-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 30 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [1- (6-amino-piridin-2-ilmetil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [4-(3-fluoro-fenil)-1- (3-hidroxibencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- 35 N-((R)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N-((R)-1- [4-(3-fluoro-fenil)-1- (3-hidroxibencil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-acetamida;
- N-((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-N- ((R)-1- (1-bencil-4-tiazol-2-il-1H-imidazol-2-il)-2,2-dimetil-propil] -2-metoxi-acetamida;
- N-((R)-1- [1- (3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-2-metoxi-N-(3-metilamino-propil)-acetamida;
- 40 N-(3-Amino-propil)-N-((R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil)-acetamida;

- ácido (3-Amino-propil)-{(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-carbámico metil éster;
- (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ácido (3-amino-propil)-{(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-amida;
- 5 3- [1- [(R)-1- (3-Fluoro-bencil)-4-(3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-(2-metoxi-acetil)-amino]-propionamida;
- N-(3-Amino-propil)-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metanesulfonil-acetamida;
- 10 N-[(S)-3-Amino-4-metoxi-butil]-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-acetamida;
- ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-4-fluoro-butil)-{(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-amida;
- (R)-1- [1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropilamina;
- 15 ácido (S)-Tetrahidro-furan-2-carboxílico ((S)-3-amino-4-metoxi-butil)-{(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-amida;
- N-[(R)-3-Amino-butil]-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- N-[(S)-3-Amino-butil]-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-2-metoxi-acetamida;
- 20 N-[(R)-1- [1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-2-metoxi-N-(1H- [1,2,3]triazol-4-ilmetil)-acetamida;
- N-[(S)-3-Amino-4-fluoro-butil]-N-[(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil]-acetamida;
- ácido ((S)-3-Amino-4-fluoro-butil)-{(R)-1- [1-bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetil-propil}-carbámico metil éster;
- 25 ácido [(R)-1- [1-Bencil-4-(2,5-difluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il] -2,2-dimetilpropil]-carbámico tert-butil éster;
- N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -4-metilbenzamida;
- N-(3-aminopropil)-N- [(1R)-1- (1-bencil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)-2-metilpropil] -2-(4-fluorofenoxi)acetamida;
- y
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. La composición de la reivindicación 23 que comprende adicionalmente al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
- 35 25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en la manufactura de un medicamento para uso en un método para tratar un trastorno mediado, al menos en parte, por KSP en un paciente mamífero.
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso en un método para tratar un trastorno mediado, al menos en parte, por KSP en un paciente mamífero que comprende administrar a un paciente mamífero que requiere tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto.

27. El uso de la reivindicación 25 o el compuesto de la reivindicación 26, en donde el trastorno es una enfermedad proliferativa celular.
28. El uso del compuesto de la reivindicación 27, en donde la enfermedad proliferativa celular es cáncer.
- 5 29. El uso de un compuesto de la reivindicación 28, en donde el cáncer se selecciona del grupo consistente de pulmón y bronquios; próstata; seno; páncreas; colon y recto; tiroides; estómago; hígado y ducto biliar intrahepático; riñón y pelvis renal; vejiga urinaria; corpus uterino; cérvix uterino; ovarios; mieloma múltiple; esófago; leucemia mielogenousa aguda; leucemia mielogenousa crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; cerebro; cavidad oral y faringe; laringe; intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma de colon vellosa.
- 10 30. El uso del compuesto de la reivindicación 29, en donde el método comprende adicionalmente la administración al paciente mamífero de un agente adicional para el tratamiento de cáncer.
31. La composición de la reivindicación 23, o el uso del compuesto de la reivindicación 30, en donde el agente adicional para el tratamiento del cáncer se selecciona del grupo consistente de irinotecan, topotecan, gemcitabine, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorin, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabine, ciclofosfamida, alcaloides vinca, antraciclina, rituximab, y trastuzumab.
- 15 32. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para uso como agente farmacéutico o como agente de diagnóstico.