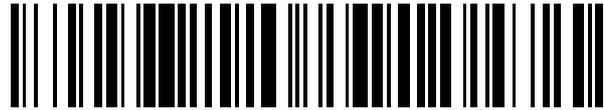


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 341**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2005 E 05818301 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1828171**

54 Título: **Derivados heterocíclicos como inhibidores de histona desacetilasas (HDAC)**

30 Prioridad:

10.12.2004 GB 0427138
11.08.2005 GB 0516435

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2014

73 Titular/es:

MSD ITALIA S.R.L. (100.0%)
Via Vitorchiano, 151
00189 Rome, IT

72 Inventor/es:

ATTENNI, BARBARA;
FERRIGNO, FEDERICA;
JONES, PHILIP;
INGENITO, RAFFAELE;
KINZEL, OLAF;
LLAUGER BUFI, LAURA;
ONTORIA ONTORIA, JESUS MARIA;
PESCATORE, GIOVANNA;
ROWLEY, MICHAEL;
SCARPELLI, RITA y
SCHULTZ, CARSTEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 462 341 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 heterocíclicos como inhibidores de histona desacetilasas (HDAC)

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos que son inhibidores de histona desacetilasas (HDAC). Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, incluyendo cáncer. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia e ictus, entre otras enfermedades.

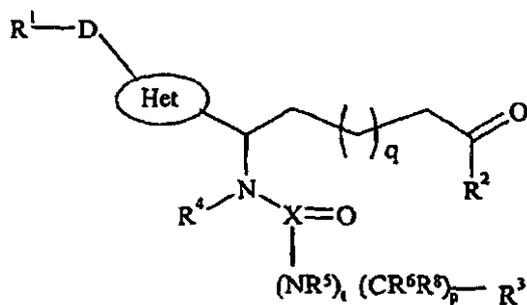
10 El ADN en el núcleo de la célula existe como una jerarquía de estructuras de cromatina compactada. La unidad básica de repetición de la cromatina es el nucleosoma. El nucleosoma está constituido por un octámero de proteínas histona en el núcleo de la célula alrededor del cual el ADN se enrolla dos veces. El empaquetado ordenado del ADN en el núcleo desempeña una función importante en los aspectos funcionales de la regulación de genes. Las modificaciones covalentes de las histonas tienen una función clave alterando la estructura y función de orden superior de la cromatina y finalmente la expresión génica. La modificación covalente de las histonas, tal como la acetilación, se produce por procesos mediados enzimáticamente.

La regulación de la expresión génica a través de la inhibición de la enzima histona desacetilasa (HDAC) nuclear es uno de los diversos mecanismos reguladores posibles mediante el cual la actividad de la cromatina puede verse afectada. La homeostasis dinámica de la acetilación de histonas nucleares puede regularse por la actividad antagonista de las enzimas histona acetiltransferasas (HAT) e histona desacetilasas (HDAC). Transcripcionalmente el silencio de la cromatina puede caracterizarse por nucleosomas con bajos niveles de histonas acetiladas. La acetilación reduce la carga positiva de las histonas, expandiendo de este modo la estructura del nucleosoma y facilitando la interacción de los factores de transcripción con el ADN. La eliminación del grupo acetilo reestablece la carga positiva, condensando la estructura del nucleosoma. La acetilación de la histona puede activar la transcripción del ADN, potenciando la expresión génica. La histona desacetilasa puede invertir el proceso y puede servir para reprimir la expresión génica. Véase, por ejemplo Grunstein, *Nature* 389, 349-352 (1997); Pazin *et al.*, *Cell* 89, 325-328 (1997); Wade *et al.*, *Trends Biochem. Sci.* 22, 128-132 (1997); y Wolffe, *Science* 272, 371-372 (1996).

30 El documento WO 04/072047, publicado el 26 de agosto del 2004, describe indoles, benzimidazoles y naftimidazoles como inhibidores de HDAC, cuyos compuestos difieren en cuanto a estructura de los compuestos de la presente invención.

35 Los documentos WO 99/64401 y WO 02/10140 describen derivados de imidazolilo estructuralmente relacionados como agonistas y antagonistas de receptores de somatostatina.

Los compuestos de esta invención son útiles en la inhibición de histona deacetilasa. La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



40 p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 q es 1, 2, 3 ó 4;
 t es 0 ó 1;
 45 D está ausente, (CH₂)_b o (CH=CH)C;
 b es 1, 2 ó 3;
 c es 1, 2 ó 3;
 X es C o S=O;
 50 Het es un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O; opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, hidróxi, oxo, nitro, amino,

alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, N(R^h)₂, en la que R^h se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀carbonilo, N(R^a)₂, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo; alquil C₁₋₆N(R^a)₂ y (CO)_dR^k, en la que d es 0 ó 1 y R^k es como se define a continuación;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; anillo hidrocarburo parcialmente saturado de 6-13 miembros; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-15 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre (CH₂)_m(CO)_nR^d;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; estando cada uno de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆; o

R⁶ y R⁸ juntos representan un grupo oxo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino o di(alquil C₁₋₆)amino;

cada R^d es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆carbonilo, haloalquil C₁₋₆carboniloxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxi, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, oxo, SO₂N(R^e)₂, N(R^e)₂, en la que R^e se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, carboxi y alquil C₁₋₆oxicarbonilo; alquil C₁₋₆N(R^e)₂, arilo C₆₋₁₀; aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; un anillo espiro de 5 ó 6 miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^k es NSO₂R⁹, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆.

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización:

D está ausente;

p es 0, 1, 2 ó 3;

q es 1, 2, 3 ó 4;

t es 0 ó 1;

X es C o S=O;

Het es un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O; opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, arilo C₁₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀carbonilo y N(R^a)₂, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R⁶ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; estando cada uno de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆; o

R⁶ y R⁸ juntos representan un grupo oxo;

R^d es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆carbonilo, haloalquil C₁₋₆carboniloxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxi, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, oxo, SO₂N(R^e)₂, N(R^e)₂, en la que R^e se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, carboxi y alquil C₁₋₆oxicarbonilo; o arilo C₁₋₁₀; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la realización anterior:

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado de 8-10 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀Carbonilo y N(R^a)₂, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo;

R² es alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆; hidroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino; arilo C₆₋₁₀; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-10 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d;

- R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; estando cada uno de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;
- R⁸ es hidrógeno;
- R^d es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆carbonilo, haloalquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxilo, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, SO₂N(R^e)₂, N(R^e)₂, en la que R^e se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, carboxilo y alquil C₁₋₆oxycarbonilo; o arilo C₁₋₁₀; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; cualquiera de cuyos anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆; y p, q, t, X y Het son como se han definido anteriormente;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- b es preferiblemente 1 ó 2,
- c es preferiblemente 1,
- Preferiblemente, D está ausente, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH.
- En una realización D está ausente.
- p es preferiblemente 0, 1, 2, 3 ó 4,
- p es preferiblemente 0, 1 ó 2. En una realización p es 0.
- q es preferiblemente 2, 3 ó 4, especialmente 3 ó 4, y mucho más especialmente 3.
- En una realización t es 0.
- En otra realización t es 1 y R⁵ es hidrógeno o metilo, preferiblemente metilo.
- En una realización de la presente invención X es C.
- En otra realización X es S=O.
- Preferiblemente, Het es un heterociclo insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno.
- En una realización Het es un heterociclo insaturado de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S.
- Más particularmente, Het es un imidazolilo, oxazolilo, triazolilo o tienilo opcionalmente sustituido. Los grupos Het adicionalmente particulares incluyen un furilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo y piridinilo opcionalmente sustituido.
- Preferiblemente, Het está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos. Más particularmente, Het está sin sustituir o monosustituido. Los sustituyentes opcionales favoritos incluyen alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀, especialmente metilo y fenilo.
- En una realización Het está sin sustituir.
- Para evitar cualquier duda, R¹ puede estar unido en cualquier posición sustituible de Het como cualquier sustituyente opcional en Het.
- Por lo tanto, los grupos Het particulares preferidos incluyen imidazolilo, metilimidazolilo, fenilimidazolilo, feniloxazolilo, triazolilo y tienilo. Los grupos Het adicionales preferidos incluyen furilo, oxadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo y piridinilo.

Los grupos Het específicos son imidazol-2-ilo, 4-metilimidazol-2-ilo, 4-fenilimidazol-2-ilo, 4-feniloxazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo y 2-tienilo. Los grupos Het adicionales específicos son 2-furilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-5-ilo y piridin-2-ilo.

5 Preferiblemente, R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, di(alquilo C₁₋₆)amino, (arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)amino o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₀, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros, un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

15 Preferiblemente, R¹ es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre arilo C₆₋₁₀, un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8, 9 ó 10 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

20 Más particularmente, R¹ es un fenilo, naftilo, tienilo, isoxazolilo, piridinilo, benzotienilo o tiazolotriazolilo opcionalmente sustituido. Los grupos R¹ adicionales preferidos incluyen un dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido. Los grupos R¹ adicionales particulares incluyen hidroxilo, (bencil)(metil)amino, dimetilamino, metoxicarbonilo, hidrógeno, acetilo, ciclohexilo, bromo y un quinoxalinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido.

25 De forma favorable, R¹ está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos. Más particularmente, R¹ está sin sustituir, monosustituido o disustituido. En una realización, R¹ está monosustituido. Los sustituyentes opcionales favoritos incluyen ciano, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₀. Los sustituyentes opcionales favoritos adicionales incluyen pirazolilo, di(alquilo C₁₋₆)amino, carboxilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilo, nitro, (alquilo C₁₋₆carbonil)amino, alcoxi C₁₋₆carbonilo, amino, aminoalquilo C₁₋₆, tetrazolilo, [(alquilo C₁₋₆sulfonil)amino]carbonilo, hidroxilo, [di(alquilo C₁₋₆)amino]alquilo C₁₋₆ y oxo; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de sustituyentes opcionales típicos incluyen ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi y fenilo. Los ejemplos adicionales de sustituyentes opcionales típicos incluyen dimetilpirazolilo, dimetilamino, carboxilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilo, nitro, trifluorometoxi, etoxi, acetilamino, metoxicarbonilo, pirazolilo, amino, aminometilo, tetrazolilo, [(metilsulfonil)amino]carbonilo, hidroxilo, dimetilaminometilo y oxo.

30 Por lo tanto, los grupos R¹ preferidos particulares incluyen fenilo, cianofenilo, bromofenilo, clorofenilo, diclorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, trifluorometilfenilo, bis(trifluorometil)fenilo, metoxifenilo, difluorometoxifenilo, bifenilo, naftilo, tienilo, fenilisoxazolilo, piridinilo, (cloro)(metil)benzotienilo, (metil)(trifluorometil)tiazolotriazolilo y benzotienilo. Los grupos R¹ preferidos adicionales son dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, metoxiquinolinilo, quinolinilo e isoquinolinilo. Los grupos R¹ preferidos adicionales son hidroxilo, quinoxalinilo, metoxinaftilo, morfolinilo, bencil(metil)amino, tetrahidroisoquinolinilo, metilquinolinilo, indolilo, (dimetilpirazolil)fenilo, (dimetilamino)fenilo, (fluoro)(metoxi)fenilo, carboxifenilo, dibenzo[b,d]furanilo, (piperidinilcarbonil)fenilo, dimetilamino, metoxicarbonilo, dimetoxinaftilo, morfolinilfenilo, nitrofenilo, trifluorometoxifenilo, etoxifenilo, acetilaminofenilo, (metoxicarbonil)fenilo, hidrógeno, bromofenilo, pirazolilfenilo, aminofenilo, dimetoxifenilo, (fluoro)(trifluorometil)fenilo, (aminometil)fenilo, (aminometil)(fluoro)fenilo, tetrazolilfenilo, [(metilsulfonil)amino]carbonilfenilo, acetilo, ciclohexilo, bromo, hidroxifenilo, (dimetilaminometil)fenilo, fluoroquinolinilo, naftiridinilo y oxodihidroquinolinilo.

35 Los grupos R¹ específicos son fenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-(difluorometoxi)fenilo, bifen-4-ilo, 2-naftilo, 3-tienilo, 3-fenilisoxazol-5-ilo, 2-piridinilo, 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-ilo, 6-metil-2-(trifluorometil) [1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-ilo y 1-benzotien-3-ilo. Los grupos R¹ específicos adicionales son 3,5-diclorofenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotien-2-ilo, 4-metoxiquinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo e isoquinolin-3-ilo. Los grupos R¹ específicos adicionales son quinolin-8-ilo, hidroxilo, quinoxalin-2-ilo, 3-metoxi-2-naftilo, morfolin-4-ilo, bencil(metil)amino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 8-metilquinolin-5-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 1-benzotien-7-ilo, 1H-indol-5-ilo, 3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilo, 4-(dimetilamino)fenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-carboxifenilo, bifen-2-ilo, dibenzo[b,d]furan-4-ilo, 3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, quinoxalin-6-ilo, dimetilamino, metoxicarbonilo, 1,4-dimetoxi-2-naftilo, 3,5-dimetoxi-2-naftilo, 2-tienilo, 1-naftilo, 2-(morfolin-4-il)fenilo, 3-nitrofenilo, piridin-3-ilo, 3-(trifluorometoxi)fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 2-fluorofenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-(acetilamino)fenilo, 2-(metoxicarbonil)fenilo, hidrógeno, 3-bromofenilo, piridin-4-ilo, 4-(1H-pirazol-1-il)fenilo, 2-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 3-(aminometil)fenilo, 2-(aminometil)-4-fluorofenilo, bifen-3-ilo, 3-(1H-tetrazol-5-il)fenilo, 3-[(metilsulfonil)amino]carbonilfenilo, acetilo, ciclohexilo, bromo, 4-

carboxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-[(dimetilamino)metil]fenilo, 2-carboxifenilo, 2-fluoroquinolin-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-3-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo y 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-ilo.

5 En una realización, R^1 es hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} carbonilo, $N(R^h)_2$, en la que R^h se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{1-10} y aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-10} , heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carboxilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} carbonilo, $N(R^a)_2$, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} carbonilo y aril C_{6-10} carbonilo; alquilo $C_{1-6}N(R^a)_2$ y $(CO)_dR^k$, en la que d es 0 ó 1 y R^k es como se ha definido anteriormente.

En otra realización, R^1 es un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carboxilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} carbonilo, $N(R^a)_2$, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} carbonilo y aril C_{6-10} carbonilo; alquilo $C_{1-6}N(R^a)_2$ y $(CO)_dR^k$, en la que d es 0 ó 1 y R^k es como se ha definido anteriormente.

En una realización, R^1 es un tienilo, isoxazolilo, piridinilo, benzotienilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^1 es tienilo, fenilisoxazolilo, piridinilo, (cloro)(metil)benzotienilo, (metil)(trifluorometil)tiazolotriazolilo, benzotienilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, metoxiquinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, metilquinolinilo, indolilo, dibenzo[b,d]furanilo, fluoroquinolinilo, naftiridinilo u oxodihidroquinolinilo.

En una realización, R^1 es 3-tienilo, 3-fenilisoxazol-5-ilo, 2-piridinilo, 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-ilo, 6-metil-2-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-ilo, 1-benzotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotien-2-ilo, 4-metoxiquinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinolin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, morfolin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 8-metilquinolin-5-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 1-benzotien-7-ilo, 1H-indol-5-ilo, dibenzo[b,d]furan-4-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-tienilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-fluoroquinolin-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-3-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo o 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-ilo.

En una realización, R^1 es un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carboxilo, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} carbonilo, $N(R^a)_2$, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquilo C_{1-6} carbonilo y aril C_{6-10} carbonilo; alquilo $C_{1-6}N(R^a)_2$ y $(CO)_dR^k$, en la que d es 0 ó 1 y R^k es como se ha definido anteriormente.

En una realización, R^1 es un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

En una realización, R^1 es un benzotienilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indonilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^1 es un quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R^1 es (cloro)(metil)benzotienilo, (metil)(trifluorometil)tiazolotriazolilo, benzotienilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, metoxiquinolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo,

tetrahidroisoquinolinilo, metilquinolinilo, indolilo, dibenzo[b,d]furanilo, fluoroquinolinilo, naftiridinilo u oxodihidroquinolinilo.

5 En una realización, R^1 es 5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-ilo, 6-metil-2-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-ilo, 1-benzotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1-benzotien-2-ilo, 4-metoxiquinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinolin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 8-metilquinolin-5-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 1-benzotien-7-ilo, 1H-indol-5-ilo, dibenzo[b,d]furan-4-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-fluoroquinolin-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-3-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo o 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-ilo.

15 En una realización, R^1 es 4-metoxiquinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo, isoquinolin-3-ilo, quinolin-8-ilo, quinoxalin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo, 2-metilquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, 8-metilquinolin-5-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-fluoroquinolin-3-ilo, quinoxalin-6-ilo, 8-metoxiquinolin-5-ilo, 2-metoxiquinolin-3-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-2-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo o 2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-ilo.

20 En realizaciones, R^1 es quinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, carboxi, arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , aril C_{6-10} carbonilo, $N(R^a)_2$, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo C_{6-10} , alquil C_{1-6} carbonilo y aril C_{6-10} carbonilo; alquil $C_{1-6}N(R^a)_2$ y $(CO)_dR^k$, en la que d es 0 ó 1 y R^k es como se ha definido anteriormente.

En una realización, R^1 es quinolinilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_{1-6} , preferiblemente metoxi.

25 En una realización, R^1 es 2-metoxiquinolin-3-ilo.

De forma favorable, R^2 es alquilo C_{1-6} .

30 Preferiblemente, R^9 es metilo, etilo o trifluorometilo. Un grupo R^9 adicional es amino.

Por lo tanto, los grupos R^2 particulares son metilo y etilo. Los grupos R^2 particulares adicionales incluyen butilo, propilo y (metil)propilo.

35 Los grupos R^2 particulares adicionales incluyen butilo, propilo, isopropilo y 2-metilpropilo.

En una realización, R^2 es metilo o etilo. En otra realización R^2 es etilo.

40 En una realización, R^3 es hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , amino, alquil C_{1-6} amino, di(alquil C_{1-6})amino, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} , un anillo hidrocarburo parcialmente saturado de 9-10 miembros; un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puenteado por un grupo alquilo C_{1-4} ; un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre $(CH_2)_m(CO)_nR^d$.

50 R^1 es preferiblemente hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , amino, alquil C_{1-6} amino, di(alquil C_{1-6})amino, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} ; un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puenteado por un grupo alquilo C_{1-4} ; un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 8-13 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d .

60 En una realización, R^3 es amino, alquil C_{1-6} amino, di(alquil C_{1-6})amino, arilo C_{6-10} ; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puenteado por un grupo alquilo C_{1-4} ; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 8-10 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d .

65

Los grupos R³ particulares incluyen dimetilamino, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, piperazinilo, morfolinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, indolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo, isoquinolilo, dihidrobenzodioxinilo y dihidrobenzoxazinilo; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d. Los grupos R³ particulares adicionales son terc-butoxi, ciclopentilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metilamino, amino, dietilamino, hidroxilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, quinolinilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, tetrahidrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, benciloxi, tiomorfolinilo y azetidino; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre R^d. Los grupos R³ particulares adicionales son dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, dihidroindenilo, tetrahidroquinolinilo, indenilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, tetrahidronaftilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo y pirrolpiridinilo; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre (CH₂)_m(CO)_nR^d.

En una realización, R³ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre (CH₂)_m(CO)_nR^d.

Preferiblemente m es 0, 1 ó 2. En una realización m es 0.

Preferiblemente n es 0 ó 1. En una realización n es 0.

Preferiblemente R³ está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados entre R^d.

Los grupos R^d favoritos incluyen halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, aminosulfonilo, (alquil C₁₋₆carbonil)amino, morfolinilo, piperazinilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y piridinilo; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. Los grupos R^d favoritos adicionales son oxo, haloalquilo C₁₋₆, fenilo o pirrolidinilo, estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. Los grupos R^d favoritos adicionales son hidroxilo, piperidinaespiro, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆carbonilo y di(alquil C₁₋₆amino)alquilo C₁₋₆.

Los grupos R^d particulares incluyen cloro, flúor, ciano, metilo, isopropilo, metoxi, difluorometoxi, carboxi, nitro, aminosulfonilo, acetilamino, metilpiperazinilo, piridinilo, metiltiazolilo, (metil)(trifluorometil)pirazolilo, isoxazolilo, metoxicarbonilo y morfolinilo. Los grupos R^d particulares adicionales son bromo, fenilo, oxo, etilo, trifluorometilo y pirrolidinilo. Los grupos R^d particulares adicionales son hidroxilo, piperidinaespiro, terc-butilo, etoxi, benciloxi, dimetilamino, acetilo, terc-butoxicarbonilo y dimetilaminometilo.

Los grupos R^d específicos incluyen cloro, flúor, ciano, metilo, isopropilo, metoxi, difluorometoxi, carboxi, nitro, aminosulfonilo, acetilamino, 1-metilpiperazin-4-ilo, piridin-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, metoxicarbonilo y morfolin-4-ilo. Los grupos R^d específicos adicionales incluyen bromo, fenilo, oxo, etilo, trifluorometilo y pirrolidin-1-ilo. Los grupos R^d específicos adicionales son hidroxilo, 4'-piperidinaespiro, terc-butilo, etoxi, benciloxi, dimetilamino, acetilo, terc-butoxicarbonilo, piridin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 1-metilpiperazin-4-ilo y dimetilaminometilo.

Por lo tanto, los grupos R³ particulares preferidos incluyen dimetilamino, fenilo, clorofenilo, fluorofenilo, difluorofenilo, cianofenilo, (cloro)(ciano)fenilo, (ciano)(fluoro)fenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, difluorometoxifenilo, carboxifenilo, nitrofenilo, (fluoro)(nitro)fenilo, acetilaminofenilo, (metilpiperazinil)fenilo, naftilo, metilpirrolidinilo, piperidilo, metilpiperidilo, metilpiperazinilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, piridinilpiperidilo, tienilo, (metiltiazolil)tienilo, [(metil)(trifluorometil)pirazolil]tienilo, isoxazoliltienilo, clorotienilo, metoxicarboniltienilo, tiazolilo, dimeltiazolilo, (acetilamino)(metil)tiazolilo, dimetilimidazolilo, trimetilpirazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiadiazolilo, piridinilo, morfolinilpiridinilo, (metoxi)(metil)indolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrotiazolopirimidinilo, isoquinolilo, dihidrobenzodioxinilo, (metil)dihidrobenzoxazinilo, aminosulfonilfenilo, cianopiridinilo, isopropilpiperidinilo, metilmorfolinilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo y morfolinilo. Los grupos R³ adicionales particularmente preferidos incluyen indolilo, metilindolilo, metoxiindolilo, bromoindolilo, fluoroindolilo, bencimidazolilo, metoxibenzofuranilo, triazolopirimidinilo, feniltiazolilo, clorobenzotienilo, cloroindolilo, oxodihidrobenzoxazolilo, metoxioxodihidroindolilo, etilbencimidazolilo, oxodihidroquinazolinilo, metiloxodihidroftalazinilo, diclorofenilo, fluoro(trifluorometil)fenilo, metilbencimidazolilo, (trifluorometil)bencimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, cianoindolilo, tetrahidrobetacarbolinilo, terc-butoxi, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, pirrolidiniltetrazolilo, ciclopentilo, benciloxi, metilo, dimetilpirrolidinilo, dioxiomorfolinilo, trifluorometilo, metilazetidino, etilpiperidinilo, metoxi, metilamino, amino, dietilamino y hidroxilo. Los grupos R³ adicionales particularmente preferidos incluyen hidroxindolilo, (piperidinaespiro)dihidroisocromenilo, (piperidinespiro)dihidrocromenilo, clorobencimidazolilo, (oxo)dihidrobenzoxazolilo, (piperidinaespiro)dihidroindenilo, (oxo)tetrahidroquinolinilo, cloroindazolilo, (etil)(metil)indolilo, (metil)(nitro)indolilo, (metoxi)(metil)indenilo, (hidroxil)(metil)indolilo, metoxibencimidazolilo, dimetilindolilo, metilbenzotiazolilo, (metoxi)(oxo)dihidrobenzoxazolilo,

benzotiazolilo, (fluoro)(metil)indolilo, (terc-butil)(metil)indolilo, (etoxi)(metil)indolilo, (benciloxi)(metil)indolilo, (oxo)dihidrobenzotiazolilo, fluorobencimidazolilo, tetrahidronaftilo, (metil)tetrahidronaftiridinilo, imidazotiazolilo, benzofuranilo, naftiridinilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, (oxo)dihidroisoindolilo, [(dimetilamino)etil](oxo)dihidroisoindolilo, (bencil)(oxo)hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, (acetil)tetrahydroisoquinolinilo, (metil)tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, [(terc-butoxi)(oxo)etil](metoxi)(metil)indolilo, (metoxi)(metil)(piridinilmetil)indolilo, (metoxi)dimetilindolilo, (metoxi)(metil)(pirrolidinilmetil)indolilo, (metoxi)(metil)(morfolinilmetil)indolilo, metilbencisoxazolilo, (dimetilamino)(metil)indolilo, isoquinolinilo, (metil)tetrahydroimidazopiridinilo, metilbenzotienilo, (carboximetil)(metoxi)(metil)indolilo, (metoxi)(metil)[(metilpiperazinil)(oxo)etil]indolilo, (metil)tetrahydroimidazopirazinilo, [(dimetilamino)metil](metil)indolilo, tetrafluoroindolilo, (fluoro)(metil)indolilo, pirrolopiridinilo, (metoxi)pirrolopiridinilo, imidazolilo, acetilpiperazinilo, (dimetilglicil)azetidino, (metoxietil)azetidino y metoxiazetidino.

Los grupos R³ específicos son dimetilamino, fenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-difluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 3-fluoro-4-nitrofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-(1-metilpiperazin-4-il)fenilo, 2-naftilo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 1-piridin-2-ilpiperidin-3-ilo, 2-tienilo, 5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienilo, 5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienilo, 5-isoxazol-3-il-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2-(metoxicarbonil)-3-tienilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilo, 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, piridin-3-ilo, 2-morfolin-4-ilpiridin-5-ilo, 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilo, benzotien-3-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-3-ilo, isoquinol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, piridin-4-ilo, 4-aminosulfonilfenilo, 2-cianopiridin-5-ilo, 1-isopropilpiperidin-3-ilo, 4-metilmorfolin-2-ilo, azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo y morfolin-4-ilo. Los grupos R³ específicos adicionales son 1H-indol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, 5-bromo-1H-indol-3-ilo, 5-fluoro-1H-indol-3-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, 7-metoxi-1-benzofuran-2-ilo, 5-metoxi-1H-indol-2-ilo, 5-fluoro-1H-indol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, 4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-cloro-1-benzotien-3-ilo, 4-cloro-1H-indol-3-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2-etil-1H-bencimidazol-1-ilo, 1-naftilo, 2-oxoquinazolin-1-(2H)-ilo, 4-metil-1-oxoftalazin-2(1H)-ilo, 2,4-diclorofenilo, 2-fluoro-6-(trifluorometil)fenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo, 2-metil-1H-bencimidazol-1-ilo, 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, quinolin-3-ilo, 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 2-metil-1H-indol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 5-ciano-1H-indol-1-ilo, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-4-ilo, terc-butoxi, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-5-ilo, 5-pirrolidin-1-il-2H-tetrazol-2-ilo, ciclopentilo, benciloxi, metilo, 1,3-dimetilpirrolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, trifluorometilo, 1-metilazetidino-3-ilo, 1-etilpiperidin-3-ilo, metoxi, metilamino, amino, dietilamino, 5-ciano-1H-indol-3-ilo y hidroxilo. Los grupos R³ específicos adicionales son 1-metil-1H-indol-3-ilo, 6-fluoro-1H-indol-3-ilo, 5-cloro-1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 5-hidroxi-1H-indol-3-ilo, 1,4'-piperidinaespiro-3,4-dihidroisocromen-3-ilo, 2,4-piperidinaespiro-3,4-dihidrocromen-4-ilo, 5-cloro-1H-bencimidazol-2-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 1,4'-piperidinaespiro-2,3-dihidroinden-3-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo, 5-cloro-1H-indazol-3-ilo, 2-etil-5-metil-1H-indol-3-ilo, 2-etil-6-metil-1H-indol-3-ilo, 2-metil-5-nitro-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-ilo, 5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1H-bencimidazol-2-ilo, 2,5-dimetil-1H-indol-3-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, 6-metoxi-1H-indol-3-ilo, 1H-indol-6-ilo, 2-metil-1,3-benzotiazol-5-ilo, 5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 7-metoxi-1H-indol-3-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-etil-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-terc-butil-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-etoxi-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-(benciloxi)-2-metil-1H-indol-3-ilo, 1H-indol-1-ilo, 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, quinolin-5-ilo, 6-fluoro-1H-bencimidazol-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 3-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 1-benzofuran-5-ilo, 1-benzotien-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotien-3-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilo, 6-bencil-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7-ilo, 2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, 1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1-(2-pirrolidin-1-iletel)-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1-(2-morfolin-4-iletel)-1H-indol-3-ilo, 5-metil-1,2-bencisoxazol-3-ilo, 5-(dimetilamino)-2-metil-1H-indol-3-ilo, 6-metoxi-1-benzofuran-3-ilo, quinolin-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilo, 5-metil-1-benzotien-3-ilo, 1-(carboximetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1-[2-(1-metilpiperazin-4-il)-2-oxoetil]-1H-indol-3-ilo, 7-metil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilo, 5-[(dimetilamino)metil]-2-metil-1H-indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-ilo, 5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-ilo, 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-ilo, 1-(2-metoxietil)azetidino-3-ilo, 3-metoxiazetidino-1-ilo y 1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo.

En una realización, R³ es azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo, bencimidazolilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, tetrahidrobeta-carbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, tiomorfolinilo, azetidino, dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo,

tetrahydroquinolinilo, indenilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroimidazopiridinilo, tetrahydroimidazopirazinilo o pirrolopiridinilo; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre $(\text{CH}_2)_m(\text{CO})_n\text{R}^d$.

5 Los grupos R^3 particulares preferidos son azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, tiazolilo, dimetiltiazolilo, (acetilamino)(metil)tiazolilo, trimetilpirazolilo, dimetilisoxazolilo, metiltiadiazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzodioxinilo, (metil)dihidrobenzoxazinilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, bencimidazolilo, triazolopirimidinilo, feniltiazolilo, clorobenzotienilo, oxodihidrobenzoxazolilo, metoxioxodihidroindolilo, etilbencimidazolilo, oxodihidroquinazolinilo, metiloxodihidroftalazinilo, metilbencimidazolilo, (trifluorometil)bencimidazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, tetrahydrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, pirrolidiniltetrazolilo, dioxotiomorfolinilo, metilazetidino, (piperidinaespiro)dihidroisocromenilo, (piperidinespiro)dihidrocromenilo, clorobencimidazolilo, (oxo)dihidrobenzoxazolilo, (oxo)tetrahydroquinolinilo, cloroindazolilo, (metoxi)(metil)indenilo, metoxibencimidazolilo, (metoxi)(oxo)dihidrobenzoxazolilo, (oxo)dihidrobenzotiazolilo, fluorobencimidazolilo, (metil)tetrahidronaftiridinilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo, tetrahydroindazolilo, tetrahydrobenzotienilo, (oxo)dihidroisoindolilo, [(dimetilamino)etil]dihidroisoindolilo, (bencil)(oxo)hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, (acetil)tetrahydroisoquinolinilo, (metil)tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, metilbencisoxazolilo, (metil)tetrahydroimidazopiridinilo, metilbenzotienilo, (metil)tetrahydroimidazopirazinilo, pirrolopiridinilo, (metoxi)pirrolopiridinilo, (dimetilglicil)azetidino, (metoxietil)azetidino y metoxiazetidino.

En una realización, R^3 es azoniabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-ilo, benzotien-3-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, 6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazol[3,2-a]pirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-ilo, azoniabicyclo[2.2.2]octan-4-ilo, 1H-bencimidazol-1-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilo, 4-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-cloro-1-benzotien-3-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2-etil-1H-bencimidazol-1-ilo, 2-oxoquinazolin-1-(2H)-ilo, 4-metil-1-oxoftalazin-2(1H)-ilo, 2-metil-1H-bencimidazol-1-ilo, 2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-1-ilo, 1H-indazol-1-ilo, 1,2-bencisoxazol-3-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-5-ilo, 5-pirrolidin-1-il-2H-tetrazol-2-ilo, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo, 1-metilazetidino-3-ilo, 1,4'-piperidinaespiro-3,4-dihidroisocromen-3-ilo, 2,4-piperidinaespiro-3,4-dihidrocromen-4-ilo, 5-cloro-1H-bencimidazol-3-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 2H-indazol-2-ilo, 1,4'-piperidinaespiro-2,3-dihidroinden-3-ilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo, 5-cloro-1H-indazol-3-ilo, 5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-ilo, 5-metoxi-1H-bencimidazol-2-ilo, 1H-bencimidazol-2-ilo, 5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 6-fluoro-1H-bencimidazol-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo, 3-metil-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo, 1-benzotien-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridin-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotien-3-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-[2-(dimetilamino)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-ilo, 6-bencil-2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-7-ilo, 2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ilo, 5-metil-1,2-bencisoxazol-3-ilo, 5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-6-ilo, 5-metil-1-benzotien-3-ilo, 7-metil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-ilo, 5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo, 1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-ilo, 1-(2-metoxietil)azetidino-3-ilo, 3-metoxiazetidino-1-ilo o 1-azoniabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo.

En una realización, R^3 es azetidino, opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre $(\text{CH}_2)_m(\text{CO})_n\text{R}^d$. Preferiblemente, el sustituyente opcional es alquilo C_{1-6} , especialmente metilo.

En una realización, R^3 es 1-metilazetidino-3-ilo, 1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-ilo, 1-(2-metoxietil)azetidino-3-ilo o 3-metoxiazetidino-1-ilo.

En una realización, R^3 es 1-metilazetidino-3-ilo.

R^4 es preferiblemente hidrógeno.

R^5 es preferiblemente alquilo C_{1-6} , especialmente metilo. Un grupo R^5 adicionalmente preferido es hidrógeno.

Preferiblemente, R^6 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un heterociclo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S; o R^6 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

Más particularmente, R^6 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o morfolinilo y R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o R^6 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

Específicamente, R^6 es hidrógeno, metilo o morfolin-4-ilo y R^8 es hidrógeno o metilo; o R^6 y R^8 juntos forman un grupo oxo.

En una realización, R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

5 Los grupos R⁶ particulares incluyen hidrógeno, metilo y morfolinilo. Más preferiblemente R⁶ es hidrógeno, metilo o morfolin-4-ilo.

En una realización, R⁶ es hidrógeno.

10 R⁸ es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Más particularmente, R⁸ es hidrógeno o metilo.

En una realización, R⁸ es hidrógeno.

En una realización, R⁶ y R⁸ juntos forman un grupo oxo.

15 En una realización, R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆carbonilo. Preferiblemente, R^a es hidrógeno, metilo o acetilo.

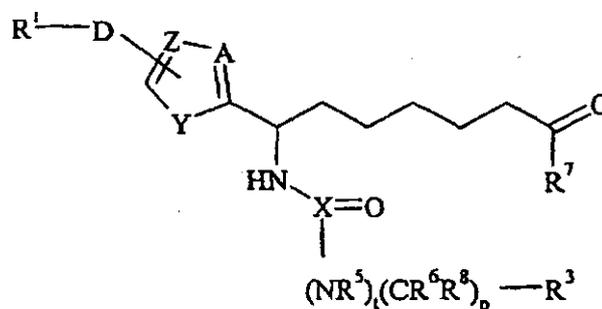
20 En una realización, R^e es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆carbonilo. Preferiblemente, R^e es hidrógeno, metilo o acetilo.

En una realización, R^a es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆carbonilo. Preferiblemente, R^h es metilo o bencilo.

25 En una realización, R^k es NHSO₂R^g, pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrazolilo, estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, especialmente metilo. Preferiblemente, R^k es dimetilpirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, pirazolilo, tetrazolilo o (metilsulfonil)amino.

30 Preferiblemente, el centro asimétrico de carbono α1 de los compuestos de la presente invención tiene la configuración estereoquímica de S. En una realización, el centro asimétrico de carbono α1 tiene la configuración estereoquímica de R.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:



(II)

35 en la que:

R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁸, X, p y t son como se definen para la fórmula I;

D está ausente, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;

40 A representa CH o N;

Y representa NR^e, O o S;

Z representa N o CR^f;

R⁷ representa alquilo C₁₋₆;

R^e representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

45 R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁸ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino o di(alquil C₁₋₆)amino;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En una realización:

D está ausente;

R⁷ es alquilo C₁₋₆;
R⁹ es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

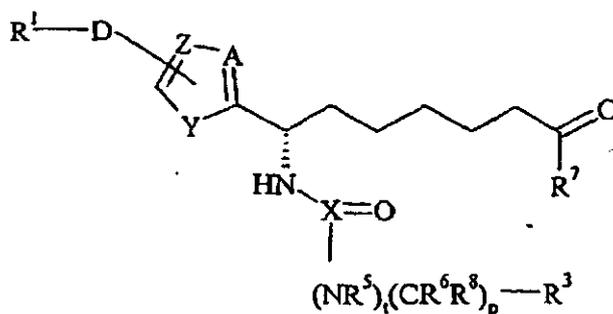
En una realización de la realización anterior:

R⁷ es alquilo C₁₋₆; y
R⁸ es hidrógeno;

10

R^b es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxilo o fenilo opcionalmente sustituido con amino.

Una clase favorita de compuestos de la presente invención tienen la configuración estereoquímica de la fórmula III:



15

en la que R¹, R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, A, D, X, Y, Z, p y t son como se definen para la fórmula II.

Las identidades preferidas con referencia a la fórmula II y III son como se han definido anteriormente *mutatis mutandis*.

20

En una realización:

D está ausente;
R⁷ es alquilo C₁₋₆;
R⁸ es alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

25

o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de la realización anterior:

30

R⁷ es alquilo C₁₋₆; y
R⁸ es hidrógeno.

Para evitar cualquier duda, R¹ puede unirse en cualquier posición sustituible del anillo.

35

En una realización D está ausente.

En una realización A es N, Y es NR^c u O y Z es N o CR^f.

40

En otra realización A es N, Y es NR^c y Z es CR^f.

En otra realización A es CH, Y es S y Z es CR^f.

En otra realización A y Z son ambos N e Y es NR^c.

45

En otra realización más Y es O.

R¹ es preferiblemente fenilo, naftilo, tienilo, isoxazolilo, piridinilo, benzotienilo o tiazolotriazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre ciano, bromo, cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o fenilo. Los grupos R¹ adicionalmente preferidos son hidrógeno y dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido. Los grupos R¹ adicionalmente preferidos incluyen hidroxilo, (bencil)(metil)amino, dimetilamino, metoxicarbonilo, acetilo, ciclohexilo, bromo y quinoxalinilo, morfolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo

50

opcionalmente sustituido.

R^3 es preferiblemente dimetilamino, fenilo, naftilo, pirrolidinilo, piperidilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, piperazinilo, morfolinilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, indolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo, isoquinolilo, dihidrobenzodioxinilo y dihidrobenzoxazinilo, estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo, isopropilo, ciano, metoxi, difluorometoxi, carboxi, nitro, aminosulfonilo, acetilamino, metilpiperazinilo, piridinilo, metiltiazolilo, (metil)(trifluorometil)pirazolilo, isoxazolilo, metoxicarbonilo y morfolinilo. Los sustituyentes adicionalmente opcionales en los anillos incluyen bromo, fenilo, oxo, etilo, trifluorometilo y pirrolidinilo. Los sustituyentes adicionalmente opcionales en los anillos incluyen hidroxilo, piperidinaespiro, terc-butilo, etoxi, benciloxi, dimetilaminoetilo, bencilo, acetil (terc-butoxicarbonil)metilo, piridinilmetilo, pirrolidiniletilo, morfoliniletilo, dimetilamino, carboximetilo, [(metilpiperazinil)carbonil]metilo, dimetilaminometilo, (dimetilaminometil)carbonilo y metoxietilo. Los grupos R^3 adicionalmente preferidos son terc-butoxi, ciclopentilo, metilo, trifluorometilo, metoxi, metilamino, amino, dietilamino, hidroxilo o un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre bencimidazolilo, benzofuranilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, quinolinilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, tetrahidrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, benciloxi, tiomorfolinilo y azetidino, los sustituyentes opcionales que se han definido anteriormente. Los grupos R^3 adicionalmente preferidos son anillos opcionalmente sustituidos seleccionados entre dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, dihidroindenilo, tetrahidroquinolinilo, indenilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, tetrahidronaftilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazopirazinilo y pirrolopiridinilo, los sustituyentes opcionales que se han definido anteriormente.

R^5 es preferiblemente metilo. Un grupo R^5 adicionalmente preferido es hidrógeno.

R^6 es preferiblemente hidrógeno, metilo o morfolinilo.

R^7 es preferiblemente metilo o etilo. Los grupos R^7 adicionalmente preferidos son butilo, propilo, isopropilo y (metil)propilo.

En una realización, R^7 es alquilo C_{1-6} .

En otra realización, R^7 es metilo o etilo.

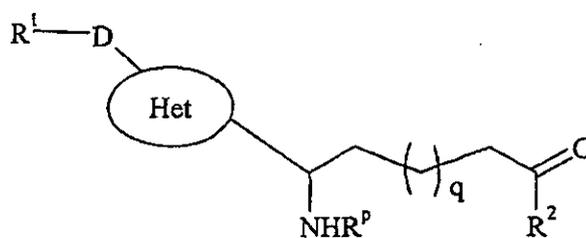
Por lo tanto, los grupos R^7 particulares preferidos incluyen metilo y etilo. Los grupos R^7 adicionalmente preferidos incluyen butilo, propilo y (metil)etilamino.

R^e es preferiblemente hidrógeno o metilo.

R^f es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o arilo C_{6-10} . Más particularmente, R^f es hidrógeno, metilo o fenilo. Un grupo R^f adicionalmente particular es naftilo, especialmente 2-naftilo.

R^g es preferiblemente metilo, etilo o trifluorometilo. Un grupo R^g adicional es amino.

La presente invención también proporciona intermedios de compuestos de fórmula I representados por la fórmula IA:



(IA)

en la que R^p es R^4 o un grupo protector adecuado, tal como Boc; R^1 , R^2 , R^4 , Het y q son como se han definido anteriormente;

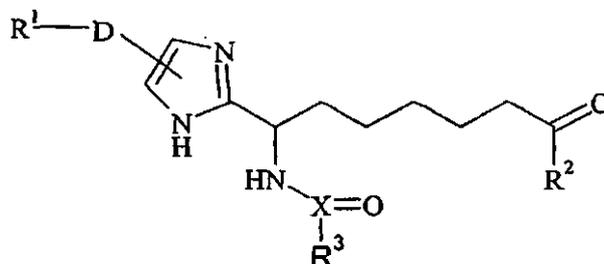
o una sal o tautómero farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, D está ausente.

En una realización, R^p es hidrógeno o Boc.

5 Las identidades preferidas con referencia a la fórmula IA son como se han definido anteriormente *mutatis mutandis*.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula IB:



(IB)

10 en la que D, R² y X son como se han definido anteriormente para la fórmula I;
 R¹ es un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos
 seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido
 con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆,
 15 haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀,
 aril C₆₋₁₀carbonilo, N(R^a)₂, en la que R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo
 C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo; alquil C₁₋₆N(R^a)₂ y (CO)_dR^k, en la que d es 0 ó 1;
 R^k es alcoxi C₁₋₆, NHSO₂R^g, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó
 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 5 miembros
 20 que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de
 los cuales es O o S; estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
 R^g es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino o di(alquil C₁₋₆)amino;
 R³ es azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo,
 25 benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo,
 dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo, bencimidazolilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo,
 dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo,
 tetrahydrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, tiomorfolinilo, azetidino,
 dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo,
 30 tetrahydroindazolilo, tetrahydrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahydropiridonaftiridinilo,
 tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroimidazopiridinilo, tetrahydroimidazopirazinilo o pirrolopiridinilo; estando
 cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre
 (CH₂)_m(CO)_nR^d;
 m es 0, 1, 2 ó 3;
 35 n es 0, 1 ó 2; y
 R^d es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxi, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, aminosulfonilo,
 (alquil C₁₋₆Carbonil)amino, morfolinilo, piperazinilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, oxo, haloalquilo C₁₋₆,
 fenilo o pirrolidinilo, hidroxilo, piperidinaespiro, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alquil C₁₋₆carbonilo o
 di(alquil C₁₋₆aminoalquilo C₁₋₆); estando cualquiera de cuyos anillos opcionalmente sustituido con uno o más
 40 grupos independientemente elegidos entre alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆; o una sal o tautómero
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las identidades preferidas con referencia a la fórmula IB son las realizaciones que se han definido previamente para
 las fórmulas I, II y III, que están dentro del alcance de la fórmula IB.

En una realización, R¹ es un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros opcionalmente
 sustituido que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

En una realización:

R¹ es un benzotienilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 quinoxalinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indonilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo o dihydroquinolinilo opcionalmente
 sustituido; y

R³ es un azetidinito opcionalmente sustituido.

En una realización:

5 R¹ es un quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, naftiridinilo o dihidroquinolinilo opcionalmente sustituido; y
R³ es un azetidinito opcionalmente sustituido.

En una realización:

10 R¹ es 2-metoxiquinolin-3-ilo; y
R³ es 1-metilazetidín-3-ilo.

15 Preferiblemente, R² es alquilo C₁₋₆, especialmente metilo o etilo.

Preferiblemente D es un enlace directo.

Preferiblemente X es C.

20 La presente invención también incluye dentro de su alcance N-óxidos de los compuestos de fórmula I anterior. En general, dichos N-óxidos pueden formarse en cualquier átomo de nitrógeno disponible. Los N-óxidos pueden formarse por medios convencionales, tales como hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con oxona en presencia de alúmina húmeda.

25 La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de fórmula I anterior. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula I. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

30 Un profármaco puede ser un derivado farmacológicamente inactivo de una sustancia biológicamente activa (el "fármaco precursor" o "molécula precursora") que requiere transformación en el cuerpo para liberar el fármaco activo, y que tiene unas mejores propiedades de administración sobre la molécula del fármaco precursor. La transformación *in vivo* puede darse, por ejemplo, como resultado de algunos procesos metabólicos, tales como hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o sulfato, o reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible.

35 La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos, por ejemplo, hidratos.

40 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E. L. Eliel y S. H. Wilen, Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, Nueva York, 1994, páginas 1119-1190), y aparecen como racematos, mezclas racémicas y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros y mezclas posibles de los mismos, incluyendo isómeros ópticos, estando todos estos estereoisómeros incluidos en la presente invención. Además, los compuestos desvelados en este documento pueden existir como tautómeros y ambas formas tautoméricas pretenden incluirse por el alcance de la invención, incluso aunque únicamente se represente una estructura tautomérica.

45 Los compuestos pueden existir en diferentes formas isoméricas, cada una de las cuales se incluye en la presente invención.

50 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹ y R², etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente, su definición en cada caso es independiente en cada aparición diferente. Además, únicamente se permiten combinaciones de sustituyentes y variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Las líneas dibujadas en los sistemas de anillos de sustituyentes representan que el enlace indicado puede unirse a cualquiera de los átomos en el anillo sustituibles. Si el sistema de anillos es policíclico, se pretende que el enlace pueda unirse a cualquiera de los átomos de carbono adecuados únicamente en el anillo proximal.

55 Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que dé como resultado una estructura estable. La expresión "opcionalmente sustituido" debe interpretarse como equivalente a la frase "sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes" y en dichos casos la realización preferida tendrá de cero a tres sustituyentes. Más particularmente, hay de cero a dos sustituyentes. Un sustituyente

en un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado puede unirse en cualquier posición sustituible.

Como se usa en este documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se define para incluir grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, pentilo, hexilo, y así sucesivamente. El grupo alquilo preferido es metilo. El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado alifático monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "cicloalquilo C₇₋₁₀" incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, y así sucesivamente. En una realización de la invención el término "cicloalquilo" incluye los grupos que se han descrito inmediatamente anterior e incluye adicionalmente grupos hidrocarburo alifáticos insaturados monocíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo" como se define en esta realización incluye ciclopropilo, metil-ciclopropilo, 2,2-dimetil-ciclobutilo, 2-etil-ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclobutenilo, 7,7-dimetilbicyclo[2.2.1]heptilo y así sucesivamente. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Alcoxi" representa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por lo tanto, "alcoxi" incluye las definiciones de alquilo anteriores. Los ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi y t-butoxi. El grupo alcoxi preferido es metoxi.

Las expresiones "haloalquilo C₁₋₆" y "haloalcoxi C₁₋₆" se refieren a un grupo alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ en el que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor o cloro. Se prefieren grupos fluoroalquilo C₁₋₆ y fluoroalcoxi C₁₋₆, en particular grupos fluoroalquilo C₁₋₃ y fluoroalcoxi C₁₋₃, por ejemplo, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCH₂CH₂F, OCH₂CHF₂ u OCH₂CF₃, y mucho más especialmente CF₃, OCF₃ y OCHF₂.

El término "hidroxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ en el que uno o más (en particular, 1 a 3) átomos de hidrógeno se han reemplazado por grupos hidroxilo. Se prefieren CH₂OH, CH₂CHOH y CHOCH₃.

Como se usa en este documento, el término "alqueno C₂₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono a carbono. Preferiblemente, está presente un doble enlace carbono a carbono, y pueden estar presentes hasta cuatro dobles enlaces no aromáticos carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y 2-metilbutenilo. La porción lineal o ramificada del grupo alqueno puede contener dobles enlaces y puede estar sustituido si se indica un grupo alqueno sustituido. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo y propenilo.

El término "alquino C₂₋₆" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Pueden estar presentes hasta tres triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3-metilbutinilo y así sucesivamente. La porción lineal o ramificada del grupo alquino puede contener triples enlaces y puede estar sustituido si se indica un grupo alquino sustituido. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo y propinilo.

Como se usa en este documento, "arilo C₆₋₁₀" pretende indicar cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de 6 a 10 átomos, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos de dichos anillos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, tetrahidrobenzo[7]anuleno, indenilo y tetrahidroindenilo. El grupo arilo preferido es fenilo o naftilo, especialmente fenilo.

Los ejemplos de heterociclos particulares de esta invención son bencimidazolilo, benzofurandionilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzoxazolonoilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzodioxolilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, cromenilo, cromanilo, isocromanilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, epoxidilo, furanilo, furazanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftpiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxetanilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinolizínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotiazolilo, dihidroazetidínilo, dihidroisocromenilo, dihidroimidazolonoilo, dihidrotiazolonilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, metilendioxi-benzolilo, tetrahidrofuranolilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolidinonilo, imidazolonoilo, isoindolinonilo, octahidroquinolizínilo, octahidroisoindolilo, imidazopiridinilo, azabicycloheptanilo, cromenonilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo, tiazolotriazolilo, azoniabicycloheptanilo, azoniabicyclooctanilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, pteridinilo y N-óxidos de los mismos. Heterociclos particulares adicionales incluyen dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo,

dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidrobetacarbolinilo y N-óxidos de los mismos. Heterociclos particulares adicionales incluyen dibenzofuranilo, naftiridinilo, dihidrocromenilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo, pirrolopiridinilo y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterocíclico puede producirse mediante un átomo de carbono o a través de un heteroátomo.

Un heterociclo saturado de 4 miembros preferido es azetidínulo.

Los heterociclos saturados o parcialmente saturados de 5 ó 6 miembros preferidos son pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo y azoniabicyclo[2.2.2]octanilo. Un heterociclo preferido adicional es tiomorfolinilo.

Los heterociclos insaturados de 5 miembros preferidos son tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y triazolilo. Los heterociclos preferidos adicionales son tetrazolilo, furilo y oxadiazolilo.

Un heterociclo insaturado de 6 miembros preferido es piridinilo.

Los heterociclos saturados, parcialmente saturados o insaturados de 8-10 miembros preferidos son benzotienilo, isoquinolilo, indolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, tiazolotriazolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazinilo y dihidrobenzofuranilo. Los heterociclos preferidos adicionales son benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo y triazolopirimidinilo. Los heterociclos preferidos adicionales son quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dibenzo[b,d]furanilo, naftiridinilo, dihidroquinolinilo, dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo y pirrolopiridinilo.

Un heterociclo parcialmente saturado de 13 miembros preferido es tetrahidrobetacarbolinilo.

Un heterociclo parcialmente saturado de 14 miembros preferido es tetrahidropiridonaftiridinilo.

Los grupos hidrocarburo parcialmente saturados de 6-13 miembros preferidos son tetrahidronaftilo y dihidroindenilo.

Como se usa en este documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, de los cuales se prefieren flúor, cloro y bromo.

Los compuestos particulares dentro del alcance de la presente invención incluyen:

bis(trifluoroacetato) de 1-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[4-metoxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-1-[[[2-(dimetilamono)etil](metil)amino]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(2-oxo-2-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil]amino]etil)piperazinadiio);
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) carbonil)piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-((3-oxo-3-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil]amino]propil) piperidinio);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[[1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[[2-tienilcarbonil]amino]octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[[1,3-tiazol-5-ilcarbonil]amino]octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[4-cianofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2-naftilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[1-benzotien-3-ilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[4-clorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[3-metoxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 1,2-dimetil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) sulfonil)-1H imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[1-[[[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio];
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[1-[[[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio];
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[1-[[[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio];

- bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(4-cianofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-[5-(3-cianofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(4,5-difenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 trifluoroacetato de 4-[[{1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 cloruro de 2-(((1S)-1-[[{5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-1,3-dicloruro de 1-metil-4-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]piperidinio;
 tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[4-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]fenil]piperazinadio;
 bis(trifluoroacetato) de 3-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]-1-piridin-2-ilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 3-[[{2-oxo-2-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}etil]-6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4-il]amino}carbonil]-1-piridin-2-ilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[{3-oxo-3-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}propil]-2-azoniabicciclo[2.2.1]heptano}carbonil]-1-piridin-2-ilpiperidinio;
 tris(trifluoroacetato) de 4-[[{2-oxo-2-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}etil]-6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4-il]amino}carbonil]-1-piridin-2-ilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[{1-(1S)-1-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(1S)-1-(5-bifenil-4-il-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[{1-(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(1S)-1-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[{1-(1S)-7-oxo-1-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]octil]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{3-cianofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-7-oxo-1-[[{fenilsulfonil]amino}octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-metil-7-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{5-cloro-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1,3,5-trimetil-4-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]-1H-pirazol-1-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{5-isoxazol-3-il-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[{1-(1S)-7-oxo-1-[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]octil]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(1S)-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[{1-(1S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino}carbonil]-1-metilpiperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2-nitrofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{3-nitrofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{4-(acetilamino)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2-cianofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2-cloro-4-cianofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2-(metoxiacarbonil)-3-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2,5-dimetoxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{3-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{3-ciano-4-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{4-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2,1,3-benzotiadiazol-5-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-morfolin-4-il-5-[[{1-(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino}carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[{1-(1S)-1-[[{2,1,3-benzoxadiazol-4-il]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il]amino}carbonil]piperidinio;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-fluorofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-fluorofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3,4-dimetoxifenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-((((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)sulfonil)isoquinolinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-carboxifenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1S)-7-oxo-1-[5-(3-tienil)-1H-imidazol-3-io-2-il]octil]amino)carbonil]piperidinio;
 10 tris(trifluoroacetato) de 2-[2-((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxooctil]-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio);
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1S)-7-oxo-1-[5-(3-fenilisoxazol-5-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]octil]amino)carbonil]piperidinio;
 15 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1S)-1-[5-[6-metil-2-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[3,2-fe][1,2,4]triazol-5-il]-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1S)-1-[1-metil-4-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]piperidinio;
 20 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil) acetamida;
 bis(trifluoroacetato) de 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil] acetamida;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(1-benzotien-3-il)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3,4-difluorobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-(acetilamino)benzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-(aminosulfonil)benzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio);
 bis(trifluoroacetato) de 3-[[(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilcarbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-nitrobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-cianobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cianobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 1-metil-4-[[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil]amino]carbonil]piperidinio;
 35 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-6-carboxi-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-nitrobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 45 bis(trifluoroacetato) de 2-ciano-5-[[((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)etil](metil)amino]sulfonil]amino)-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 50 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[1,3-tiazol-5-ilcarbonil]amino]octil]-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
 55 trifluoroacetato de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[1,3-tiazol-5-ilcarbonil]amino]octil]-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-[[2-aminofenil]amino]-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-1-[[3-(3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 60 bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-[[((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio);
 bis(trifluoroacetato) de (3S)-1-isopropil-3-[[((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]piperidinio);
 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-[[3-(3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
 65 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io

1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-metil-2-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]morfolin-4-
 io;
 5 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]-amino]carbonil]-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[2-[[[(1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]-1-metil-2-
 oxoetil]morfolin-4-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[(3-metoxifenil)-2-[(1S)-1-[[[(3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-1H-
 10 imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de (3R)-3-[[[(1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-
 metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[(3-clorofenil)-2-[(1S)-1-[[[(3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-1H-
 imidazol-1-io;
 15 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-1-[[[(3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-
 1-io;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]piperidinio;

y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 C compuestos particulares adicionales dentro del alcance de la presente invención son:

2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]acetamida;
 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil]acetamida;
 25 trifluoroacetato de 5-[[[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-2-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)nonil]acetamida;
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-1-[[[(1-metilpiperidinio-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-4-fenilpiridinio];
 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-7-oxononil]acetamida;
 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-7-oxononil]acetamida;
 30 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[(metoxicarbonil)amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[dimetilamino]carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io];
 3-nitro-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-furil)octil]bencenosulfonamida;
 3-nitro-N-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]bencenosulfonamida;
 trifluoroacetato de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil]amino]carbonil]piperidinio;
 35 trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil]amino]carbonil]pirrolidinio;
 trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil]amino]carbonil]piperidinio;
 N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 4-ciano-N-[(1S)-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]bencenosulfonamida;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-6-carboxi-1-[[[1,3-tiazol-5-il]carbonil]amino]hexil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io];
 40 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-6-carboxi-1-[[[(3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]hexil]-5-(2-naftil)-1H-
 imidazol-1-io];
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-6-carboxi-1-[[[(3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino]hexil]-5-(2-naftil)-1H-
 imidazol-1-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-6-carboxi-1-[[[dimetilamino]sulfonil]amino]hexil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io];
 45 trifluoroacetato de (3S)-3-[[[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]amino]carbonil]-1-
 metilpirrolidinio;
 trifluoroacetato de 4-[[[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]amino]carbonil]-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 N-[(1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
 50 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[3-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]acetamida;
 2-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]acetamida;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
 io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[1H-indol-3-ilacetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 55 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-bromo-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-fluoro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 bis(trifluoroacetato) de 1-2-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil]amino]-2-oxoetil]-1H-
 60 bencimidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
 io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[[(5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io];
 65 bis(trifluoroacetato) de 6-2-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil]amino]-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4-io];

- trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]acetil]amino}nonil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-cloro-1-benzotien-3-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cloro-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
5 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetil]amino}nonil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
10 bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]-1H-bencimidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[(1-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[(2-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxoquinazolin-1(2H)-il]acetil]amino}nonil)-1H-imidazol-3-io;
15 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-metil-1-oxofalazin-2(1H)-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[(fenilacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,6-diclorofenil]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,4-diclorofenil]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetil]-1H-bencimidazol-3-io;
25 bis(trifluoroacetato) de 1-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[(1H-indazol-1-ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 3-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetil]quinolinio;
30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[dimetilamino(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1,2-bencisoxazol-3-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-1-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-ciano-1H-indol-1-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[dimetilamonio]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]piperidinio;
bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano;
40 trifluoroacetato de 4-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano;
trifluoroacetato de 2-etil-1-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]-1H-bencimidazol-3-io;
trifluoroacetato de 6-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-io;
45 trifluoroacetato de 1-metil-4-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]piperidinio;
trifluoroacetato de (3R)-1-metil-3-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]pirrolidinio;
bis(trifluoroacetato) de (4R)-4-[[((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-2-io;
trifluoroacetato de 4-[[((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
50 bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[4-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)acetamida;
trifluoroacetato de (3S)-3-[[((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]hexil]amino]carbonil]-1-metilpirrolidinio;
55 bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
60 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1R)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]piperidinio;
trifluoroacetato de (3R)-3-[[((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexil]amino]carbonil]-1-metilpirrolidinio;
trifluoroacetato de 2-(((1R)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
65 bis(trifluoroacetato) de 4-[[((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-

metilpiperidinio;
 tris(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 5 tris(trifluoroacetato) de 6-[2-((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il-1 H imidazol-1-io-2-il)nonil) amino) carbonil)piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-(5-isoquinolin-3-il-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxononil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 10 1-metil-N-{1-[2-(2-naftil)-1H-imidazol-5-il]-7-oxononil}piperidin-4-carboxamida;
 1-metil-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]piperidin-4-carboxamida;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(acetilamino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-(((1,3-dimetilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 15 bis(trifluoroacetato) de 1,1-dióxido de 4-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]tiomorfolin-4-io;
 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-((trifluoroacetil)amino)nonil)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 20 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[metoxi(oxo)acetil] amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-metil-2-(metilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]acetamida;
 25 dicloruro de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil)amino)carbonil)piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1 H imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)(oxo)acetil]piperazín-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[amino(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 30 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(dietilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-ciano-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoocetil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[carboxicarbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[metilsulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[dimetilamino)sulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonil) amino)etil)-1H-indolio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonil)amino)propil)-1H-3,1-bencimidazol-1-io);
 1-metil-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)piperidin-4-carboxamida;
 40 tricloruro de 6-[2-((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil) amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)quinuclidin-4-carboxamida;
 tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;

45 y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Intermedios particulares dentro del alcance de la presente invención incluyen:

bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-6-carboxihexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 50 trifluoroacetato de (1S)-1-[3-(2-Naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononan-1-aminio;
 ((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)carbamato de terc-butilo;
 trifluoroacetato de (1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonan-1-aminio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-7-oxoocetil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 55 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-7-oxoocetil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);

y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos particulares dentro del alcance de la presente invención son:

60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[carboxicarbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-((trifluoroacetil)amino)nonil)-1H-imidazol-1-io);
 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-3-io);
 65 bis(trifluoroacetato) de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-

- imidazol-3-io;
- dicloruro de 2-(((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- triclouro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
- 5 *N*-{((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-oxoheptil}quinuclidin-4-carboxamida;
- N*-{((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidin-3-carboxamida;
- trifluoroacetato de 5-((hidroximetil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 10 bis(trifluoroacetato) de 4-[[2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]metil}morfolin-4-io;
- trifluoroacetato de 2-((1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-((1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 5-((2-carboxietil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 15 trifluoroacetato de 5-acetil-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 5-ciclohexil-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoundecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-ciclopropil-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-9-metil-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-hidroxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(2-furil)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-(metilsulfinil)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-(metilsulfonil)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
- 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-(aminosulfonil)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
- bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-piridin-2-ilheptil]amino)carbonil}piperidinio;
- 35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-amino-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[dimetilamino]sulfonil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-[[1-piridin-2-ilpiperidin-3-il]carbonil]amino)heptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[bencilamino]carbonil]amino)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- L-tartrato de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-metil-1H-indol-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- 45 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-fluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1H-indol-3-ilacetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1H-indol-3-ilcarbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- 50 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-bromo-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[7-metoxi-6,7-dihidro-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-naftilacetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- 55 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-cloro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1H-indol-2-ilcarbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-hidroxi-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- 60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
- bis(trifluoroacetato) de 6-((2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)etil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-io);
- 65 bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)carbonil)-3,4-

dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidinio];
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)carbonil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio];
 bis(trifluoroacetato) de 5-cloro-2-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)etil)-1H-3,1-bencimidazol-3-io;
 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetil]amino) octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetil]amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 2-(((1S)-1-[(2H-indazol-2-ilacetil]amino)-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
 bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H imidazol-3-io-2-il)octil]amino)carbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidinio];
 10 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbonil]amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-ciano-1H-indol-1-il)acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 15 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-naftilacetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-cloro-1-benzotien-3-il)acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-cloro-1H-indazol-3-il)acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 tris(trifluoroacetato) de 2-((2-((1S)-1-[(1-azoniabicciclo[2.2.2]oct-4-ilcarbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il)-4-metoxi-quinolinio);
 20 bis(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[(2-((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 5-metoxi-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-1H-indolo-2-carboxamida;
 trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
 25 trifluoroacetato de N,N,2-trimetil-1-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil]amino)-1-oxopropan-2-aminio;
 trifluoroacetato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]azetidinio;
 N-((S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) acetamida;
 N,N-dimetil-N'-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)etanodiamida;
 30 tris(trifluoroacetato) de 8-[2-(1-((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil]amino)-7-oxononil)-6-fenilpiridinio;
 N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-2-(2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetamida; 3-((2-etil-1H-bencimidazol-1-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)propanamida);
 trifluoroacetato de N,N-dimetil-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetanaminio;
 35 bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino)propil)-1H-3,1-bencimidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((bencilamino)carbonil]amino)-7-oxononil)-6-fenilpiridinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-imidazol-1-io;
 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-metoxi-2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[[bencil(metil)amonio]metil]-2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino) -7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]metil]1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
 45 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-((1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io;
 2-((1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io;
 50 bis(trifluoroacetato) de 6-[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino) -7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-2-metilquinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
 55 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-8-metilquinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
 60 trifluoroacetato de 5-((1-benzotien-7-il)-2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 5-((1H-indol-5-il)-2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 5-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 65 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-metoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-((1-metilazetidinio-3-il)carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-

- imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-etil-5-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-imidazol-1-io;
- 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-etil-6-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2--1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 10 trifluoroacetato de 5-((3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 15 trifluoroacetato de 5-bifenil-2-il-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-dibenzo[b,d]furan-4-il-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-((1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-imidazol-1-io;
- 20 trifluoroacetato de 2-((1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-(((dimetilamonio)metil)-2-(1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((1,4-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((1-benzotien-3-ilacetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(1H-bencimidazol-2-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((6-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((1H-indol-6-ilacetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(1,3-benzotiazol-2-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 45 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((bencilamino)carbonil)amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil)amino)carbonil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-((2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil)amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
 trifluoroacetato de 5-((3,5-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 50 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((benciloxi)carbonil)amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((1-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-etil-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 2-((5-terc-butil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil)acetamida;
- 55 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-etoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 2-[5-(benciloxi)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil)acetamida;
 3-((1H-indol-1-il)-N-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil)propanamida;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((3-(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propanoil)amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((quinolin-3-ilacetil)amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io trifluoroacetato;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((quinolin-5-ilacetil)amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 N-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil)-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;

- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-metil-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(1-naftil)-1H-imidazol-3-io;
- 10 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-quinolin-8-il-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-3-io;
- 15 bis(trifluoroacetato) de 3-[2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio;
- trifluoroacetato de 5-((3-cianofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
- 20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-fluoro-fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(etoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(etoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io;
- 35 trifluoroacetato de 5-[4-(acetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 5-[2-(metoxicarbonil)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
- 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-ciano-fenil]-1H-imidazol-3-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 45 bis(trifluoroacetato) de 6-((2-oxo-2-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)etil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-4-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-benzofuran-5-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-benzotien-2-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-etil-1H-bencimidazol-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 50 tris(trifluoroacetato) de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
- trifluoroacetato de 5-((4-clorofenil)-2-((S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 5-((3,4-diclorofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- 55 trifluoroacetato de 5-((3-bromofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-feniletil)-1H-imidazol-1-io;
- bis(trifluoroacetato) de 7-((3-oxo-3-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)propil)-1,8-naftiridin-1-io;
- 60 bis(trifluoroacetato) de 7-((3-oxo-3-((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-io;
- N^3, N^3 -dimetil-N-[[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]- α -alaninamida;
- trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-ilcarbonil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
- 65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-ilcarbonil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[3-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoil] amino}nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-[2-(dimetilamonio)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il] carbonil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

5 bis(trifluoroacetato) de 6-bencil-2-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-6-io;

bis(trifluoroacetato) de 7-((4-oxo-4-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]butanoil)-6,7,8,9-tetrahidropiri-do[2,3-b]-1,6-naftiridin-1-io;

10 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 2-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;

bis(trifluoroacetato) de 2-((2-oxo-2-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;

15 bis(trifluoroacetato) de 4-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil] amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-3-io;

20 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-amoniofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

trifluoroacetato de 5-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

25 trifluoroacetato de 5-((2,4-dimetoxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

bis(trifluoroacetato) de 5-[3-(amoniometil)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

30 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(amoniometil)-4-fluorofenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil] amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

trifluoroacetato de 5-bifenil-3-il-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolin-io;

35 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-imidazol-3-io;

40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-[[metilsulfonyl]amino]carbonil)fenil)-1H-imidazol-3-io;

bis(trifluoroacetato) de 2-(((1R)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;

45 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

50 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1-(2-pirrolidinio-1-iletil)-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 4-[2-[5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]etil]-1H-indol-1-il]etil]morfolin-4-io;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metil-1,2-bencisoxazol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

55 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-(dimetilamonio)-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxoundecil]amino)carbonil] piperidinio;

bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxodecil]amino)carbonil] piperidinio;

60 N-[1-(5-acetil-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;

tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;

trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-1-benzofuran-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]quinolinio;

bis(trifluoroacetato) de 6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]isoquinolinio;

65 tris(trifluoroacetato) de 5-metil-6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3,5-dio;

- 2-((5-metil-1-benzotien-3-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(carboximetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 5 bis(trifluoroacetato) de 4-[[5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino}etil)-1H-indol-1-il]acetil]-1-metilpiperazin-1-io;
 tris(trifluoroacetato) de 7-metil-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-4,7-dio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-[(dimetilamonio)metil]-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenol-1H-imidazol-1-io;
 10 trifluoroacetato de 5-bromo-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 5-((4-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 5-((3-hidroxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 15 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]isoquinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 5-{4-[(dimetilamonio)metil]fenil}-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 20 trifluoroacetato de 5-((2-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 1-metil-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)azetidino-3-carboxamida;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 30 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-6-carboxi-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)hexil]amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 35 bis(trifluoroacetato) de 5-((2-fluoroquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-3-io;
 tris(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
 40 bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-tienilcarbonil]amino]nonil)-1H-imidazol-3-io);
 45 tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-1-[[3-morfolin-4-io-4-ilpropanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il)quinolinio;
 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[3-(1H-imidazol-1-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
 50 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[4-acetilpiperazin-1-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[dimetilamonio]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
 tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-7-oxo-1-[[piperidinio-1-ilacetil]amino]nonil)-1H-imidazol-1-io-5-il)quinolinio;
 tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 55 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilmorfolin-4-io-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[3-(4-metilpiperazin-4-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il](oxo)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-(2-metoxietil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io;
 65 formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,8-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil) azetidino;
 formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil) azetidino;

formiato de 1-metil-3-[[[(1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino]carbonil] azetidinio;
 formiato de 3-[[[(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino]-N,N-dimetil-3-oxopropan-
 1-aminio;
 formiato de 4-[[[(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino]carbonil]-1-
 5 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-
 3-il)-1H-imidazol-3-io];
 N-[(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)acetamida;
 10 trifluoroacetato de 5-[(4-metoxiquinolin-2-il)-2-[(1S)-7-oxo-1-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-ilacetil]amino]nonil]-1H-
 imidazol-1-io];
 trifluoroacetato de 5-[(3-carboxifenil)-2-[(1S)-1-[[1-metilpiperidin-4-il]carbonil]amino]-7-oxononil]-1H-imidazol-3-
 io];
 trifluoroacetato de 5-[(3-carboxifenil)-2-[(1S)-1-[(morfolin-4-ilacetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io];
 trifluoroacetato de 5-[(3-carboxifenil)-2-[(1S)-1-[(N,N-dimetilglicil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io];
 15 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[1-metilpiperidin-4-il]carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(3-[[[metilsulfonil]amino]
 carbonil]fenil)-1H-imidazol-3-io];
 bis(trifluoroacetato) de 2-[[[(1S)-1-[[3-(3-metoxiazetidinio-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil]-5-quinoxalin-6-il-1H-
 imidazol-1-io];
 bis(trifluoroacetato) de 3-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-3-io-2-il)nonil]amino]carbonil]-1-
 20 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-7-Oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]-1-
 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
 dicloruro de 5-[(2-metoxiquinolin-3-il)-2-[(1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil]-1H-imidazol-3-
 io];
 25 dicloruro de 2-[[[(1S)-1-[[[dimetilamonio]acetil]amino]-7-oxononil]-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io];
 cloruro de 3-[[[(1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]amino]carbonil]-1-metilazetidinio;
 N-[(1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]-1-metilazetidino-3-carboxamida;

y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos

En la presente invención se incluyen las bases libres de los compuestos de Fórmula I, así como las sales
 farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de las mismas. Algunos de los compuestos específicos ilustrados
 en el presente documento son las sales protonadas de compuestos amina. Los compuestos de Fórmula I con un
 anillo heterocíclico que contiene 2 o más átomos N pueden protonarse en cualquiera de uno, algunos o todos los
 35 átomos de N. La expresión "base libre" se refiere a los compuestos amina en forma no salina. Las sales
 farmacéuticamente aceptables incluidas no solo incluyen las sales ilustradas por los compuestos específicos
 descritos en el presente documento, sino también todas las sales típicas farmacéuticamente aceptables de la forma
 libre de compuestos de Fórmula I. La forma libre de los compuestos salinos específicos descritos puede aislarse
 usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la forma libre puede regenerarse tratando la sal con una
 40 solución básica acuosa diluida adecuada tal como NaOH, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico
 acuoso diluido. Las formas libres pueden diferir un tanto de sus formas salinas respectivas en determinadas
 propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero las sales ácidas y básicas son de otro modo
 farmacéuticamente equivalentes a sus formas libres respectivas para los fines de la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de
 los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido por métodos químicos.
 Generalmente, las sales de los compuestos básicos se preparan bien por cromatografía de intercambio iónico o
 haciendo reaccionar la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido inorgánico u orgánico
 formador de sal deseado en un disolvente adecuado o en diversas combinaciones de disolventes. De manera
 50 similar, las sales de los compuestos ácidos se forman por reacciones con la base inorgánica u orgánica apropiada.

Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales
 convencionales no tóxicas de los compuestos de la presente invención al formarse haciendo reaccionar un
 compuesto instantáneo básico con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales
 55 incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfónico,
 fosfórico, nítrico y similar, así como sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como, ácido acético, propiónico,
 succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico,
 fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico,
 metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similar. Preferentemente, una sal
 60 farmacéuticamente aceptable de la presente invención contiene 1 equivalente de un compuesto de Fórmula (I) y 1,
 2 o 3 equivalentes de un ácido inorgánico u orgánico. Más particularmente, las sales farmacéuticamente aceptables
 de la presente invención son sales de trifluoroacetato o cloruro, especialmente sales de trifluoroacetato.
 Preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención son sales tartrato.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables"
 65 adecuadas se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen

bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similar.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y otras sales típicas farmacéuticamente aceptables se describen más detalladamente por Berg *et al.*, "pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977: 66:1-19.

También se observará que los compuestos de la presente invención son posiblemente sales internas o zwitteriones, ya que en condiciones fisiológicas un resto ácido desprotonado en el compuesto, tal como un grupo carboxilo, puede ser aniónico, y esta carga electrónica podría después equilibrarse internamente frente a la carga catiónica de un resto básico protonado o alquilado, tal como un átomo de nitrógeno cuaternario.

Los compuestos de la invención pueden usarse en un método de tratamiento del organismo humano o animal por terapia.

Los compuestos de la presente invención encuentran uso en diversas aplicaciones para la salud de seres humanos y animales. Los compuestos de la invención son inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) útiles en el tratamiento de cáncer entre otras enfermedades. Las HDAC catalizan la eliminación de grupos acetilo de restos lisina en las proteínas, incluyendo histonas y los inhibidores de HDAC presentan diversas funciones biológicas incluyendo el afectar en la expresión génica, diferenciación celular, progresión del ciclo celular, detención del crecimiento y/o apoptosis. Véase J. Med. Chem. 2003, 46: 5097 y Curr. Med. Chem. 2003, 10: 2343.

Los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades proliferativas celulares. Las patologías que pueden tratarse con los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, incluyen, pero sin limitación, cáncer (comentado posteriormente más adelante), enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia e ictus.

Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se consideran particularmente útiles para el tratamiento del cáncer incluyendo tumores sólidos tal como carcinomas de piel, mama, cerebro, cuello uterino, carcinoma testicular, etc. En particular, los cánceres que pueden tratarse los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, pero sin limitación: Cardiaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmonar: carcinoma broncogénico (célula escamosa, microcítico no diferenciado, macrocítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrional, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral maligno de células gigantes, osteocrondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiomasarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma,ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma de cuello uterino, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células tecales de la granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rhabdomyosarcoma embrionario), tubos de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades

- mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]; Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, soriasis; y Glándulas adrenales: neuroblastoma. Por tanto, la expresión "célula cancerosa", como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares.
- La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares cuyo método comprende la administración, a un paciente que lo necesite, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprende un compuesto de fórmula I.
- Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo, pero sin limitación, neurodegeneración relacionada con expansión de poliglutamina, enfermedad de Huntington, enfermedad de Kennedy, ataxia espinocerebelar, atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), neurodegeneración relacionada con agregación de proteínas, enfermedad de Machado-Joseph, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía espongiiforme, enfermedades relacionadas con priones y esclerosis múltiple (EM). Véanse los documentos WO 02/090534 y WO 03/083067.
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas.
- La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.
- Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de retraso mental, en particular "retraso mental asociado al cromosoma X" y "síndrome de Rubinstein-Taybi".
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de retraso mental.
- La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de retraso mental cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.
- Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, véase el documento WO 02/090534.
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia.
- La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.
- Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin limitación, ictus, artritis reumatoide, lupus eritematoso, colitis ulcerosa y lesiones cerebrales traumáticas. Véase Leoni *et al.*, PNAS, 99(5): 2995-3000 (2002), Suuronen *et al.*, J. Neurochem. 87: 407-416 (2003) y Drug Discovery Today, 10: 197-204 (2005).
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias.
- La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.
- Los compuestos de la presente invención también son útiles en la inhibición de proliferación y/o migración de células del músculo liso y son por tanto útiles en la prevención y/o tratamiento de restenosis, por ejemplo después de angioplastia y/o implante de endoprótesis vascular.
- Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de restenosis.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de restenosis, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.

5 En una realización, la proliferación y/o migración de células del músculo liso se inhibe y la restenosis se previene y/o se trata proporcionando un dispositivo endoprotésico que tiene uno o más de los compuestos de la presente invención en o sobre el dispositivo endoprotésico, por ejemplo, aplicados sobre el dispositivo endoprotésico. El dispositivo endoprotésico se diseña para liberar de forma controlada los compuestos de la invención, inhibiendo de este modo la proliferación y/o migración de células del músculo liso y previniendo y/o tratando la restenosis.

10 La estenosis y la restenosis son afecciones asociadas con un estrechamiento de los vasos sanguíneos. La estenosis de vasos sanguíneos se produce generalmente de manera gradual a lo largo del tiempo. Por el contrario, la restenosis se refiere a un estrechamiento de los vasos sanguíneos después de un procedimiento endovascular, tal como una angioplastia con balón y/o implante endoprotésico, o lesión vascular.

15 La angioplastia con balón se realiza normalmente para abrir un vaso sanguíneo estenótico; el implante de endoprótesis se realiza normalmente para mantener la permeabilidad de un vaso sanguíneo después, o en combinación con, la angioplastia de balón. Un vaso sanguíneo estenótico se abre con angioplastia con balón conduciendo un catéter, cuya punta lleva un balón, en el lugar de la estenosis y expandiendo la punta con balón eficazmente para dilatar el vaso sanguíneo obstruido. En un intento para mantener la permeabilidad del vaso sanguíneo dilatado, puede implantarse una endoprótesis vascular en el vaso sanguíneo para proporcionar soporte intravascular a la sección abierta del vaso sanguíneo, limitando de este modo el grado al cual el vaso sanguíneo volverá a su estado obstruido después de retirar el catéter con balón. La restenosis se produce normalmente por traumatismo producido durante la angioplastia, efectuada, por ejemplo, por dilatación con balón, aterectomía o tratamiento de ablación por láser de la arteria. Para estos procedimientos, la restenosis se produce a una tasa de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % dependiendo de la localización del vaso, de la extensión de la lesión y de diversas otras variables. Esto reduce el éxito global de la angioplastia con balón relativamente no invasiva y de los procedimientos de implante endoprotésico.

20 La restenosis se atribuye a muchos factores, incluyendo la proliferación de células del músculo liso (SMC, *Smooth Muscle Cells*). La proliferación SMC se desencadena por la lesión mecánica inicial en la íntima sufrida en el momento de la angioplastia con balón y del implante endoprotésico. El proceso se caracteriza por una activación plaquetaria precoz y formación de trombos, seguido por reclutamiento y migración de SMC, y, finalmente, proliferación celular y acumulación en la matriz extracelular. Las células endoteliales dañadas, las SMC, plaquetas y macrófagos segregan citocinas y factores de crecimiento que promueven la restenosis. La proliferación de SMC representa la ruta final común que conduce a hiperplasia de la neoíntima. Por lo tanto, las terapias anti-proliferativas dirigidas a inhibir sucesos reguladores específicos en el ciclo celular pueden constituir la estrategia más razonable contra la restenosis después de una angioplastia.

30 Los compuestos de la invención también pueden usarse como inmunosupresores o inmunomoduladores y por consiguiente pueden usarse en el tratamiento o la prevención de respuestas inmunitarias o respuestas inmunomediadas y enfermedades tales como lupus eritematoso sistémico (LES) y rechazo de trasplante agudo crónico en un receptor de un trasplante de órgano, tejido o células (véase el documento WO 05/013958).

45 Como ejemplos de enfermedades autoinmunitarias para las que pueden emplearse los compuestos de la invención incluyen trastornos hematológicos autoinmunitarios (incluyendo anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de células rojas y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, soriasis, dermatitis atópica, vasculitis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes melitus de tipo I), diabetes de tipo II y sus trastornos asociados, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis soriásica, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambios mínimos), dermatomiositis infecciosa juvenil, enfermedades mediadas por autoanticuerpos, anemia aplásica, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedades infecciosas que producen respuesta y/o activación inmunitaria aberrante, tal como alteración de la regulación inmunitaria inducida por lesión traumática o patógenos, incluyendo, por ejemplo, la que está producida por infecciones por hepatitis B y C, infección por *Staphylococcus aureus*, encefalitis vírica, septicemia, enfermedades parasitarias en las que el daño se induce por respuestas inflamatorias (por ejemplo, lepra); y enfermedades circulatorias, tales como arterioesclerosis, aterosclerosis, poliarteritis nodosa y miocarditis.

60 Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de trastornos inmunitarios.

65 La presente invención también proporciona un método para el tratamiento o la prevención de trastornos inmunitarios, cuyo método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de

fórmula I o una composición que comprenda un compuesto de fórmula I.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de otras enfermedades, tales como diabetes, trastornos cardiovasculares y asma.

5 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca, como se describe en Cell, 110: 479-488 (2002).

10 En una realización los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ictus, retraso mental, trastornos inmunitarios o asma.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, en solitario o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional. En una realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a animales. Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

20 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones
25 pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones estéticas y de sabor agradable desde el punto de vista farmacéutico. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga, agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar revestidos o no mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor desagradable del fármaco o retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto
30 proporcionar una acción sostenida durante más tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material enmascarador del sabor, soluble en agua, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardante de tiempo tal como etil celulosa, acetato-butilato de celulosa.

40 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con transportadores solubles en agua, tales como polietilenglicol o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquido o aceite de oliva.

45 Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes, puede ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como polioxietileno monooleato de sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, polietileno monooleato de sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil-p-
50 hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, sacarina o aspartamo.

60 Las expresiones oleaginosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes saporíferos, para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

65 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o

más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran por los ya mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietileno monooleato de sorbitán. Los emulsionantes también pueden contener agentes edulcorantes, saporíferos, conservantes y antioxidantes.

10 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes saporíferos, colorantes y antioxidantes.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de soluciones acuosas inyectables estériles. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico.

20 La preparación inyectable estéril puede ser también una microemulsión estéril inyectable de aceite en agua, en la que el ingrediente activo se disuelve en la fase oleaginosa. Por ejemplo, el ingrediente activo puede disolverse primero en una mezcla de aceite de soja y lecitina. La solución oleaginosa se introduce después en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión.

25 Las soluciones o microemulsiones inyectables pueden introducirse en la corriente sanguínea de un paciente por inyección local en embolada. Como alternativa, puede ser ventajoso para administrar solución o microemulsión de tal manera que la concentración del compuesto de la invención se mantenga constante. Para mantener dicha concentración constante, puede utilizarse un dispositivo de administración intravenosa continuo. Un ejemplo de dicho dispositivo es la bomba intravenosa, modelo 5400 de Deltac CADD-PLUS™.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable para administración intramuscular y subcutánea. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Además, de manera convencional, se emplean aceites estériles, no volátiles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tales como, ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

35 Los compuestos de Fórmula I también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

40 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de Fórmula I. (Para los fines de esta aplicación, la aplicación tópica incluirá elixires y enjuagues bucales).

45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales y dispositivos de administración adecuados, o mediante vías transdérmicas usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Para la administración en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

50 Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente la determinará el médico tratante, variando generalmente la dosificación de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente individual, así como de acuerdo con la gravedad de los síntomas del paciente.

55

En una aplicación ejemplar, una cantidad adecuada del compuesto se administra a un mamífero en tratamiento para el cáncer. La administración se produce generalmente en una cantidad entre aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente de entre 0,5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día.

5 Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes anticancerosos conocidos. Por tanto, la presente invención proporciona combinaciones de compuestos de fórmula (I) y agentes terapéuticos conocidos y/o agentes anticancerosos para la administración simultánea, individual o secuencial. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en combinación con agentes anticancerosos conocidos. Las combinaciones de los compuestos actualmente descritos con otros agentes anticancerosos o quimioterapéuticos se encuentran dentro del ámbito de la invención. Ejemplos de dichos agentes pueden encontrarse en *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V. T. Devita y S. Hellinan (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams y Wilkins Publishers. Un experto habitual en la técnica podrá discernir que combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Dichos agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: otros inhibidores de HDAC, moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoideos, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenilproteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de angiogénesis, inhibidores de proliferación celular y señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis y agentes que interfieren con puntos de control del ciclo celular. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles cuando se coadministran con radioterapia.

En una realización, los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes anticancerosos conocidos incluyendo los siguientes: otros inhibidores de HDAC, moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoideos, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenilproteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de transcriptasa inversa y otros inhibidores de angiogénesis.

Son ejemplos de "otros inhibidores de HDAC" los que incluyen ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), LAQ824, LBH589, PXD101, MS275, FK228, ácido valproico, ácido butírico y CI-994.

La expresión "moduladores de receptores de estrógenos" se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de estrógenos con el receptor, independientemente del mecanismo. Como ejemplos de moduladores de receptores de estrógenos se incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il)-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

La expresión "moduladores de receptores de andrógenos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos con el receptor, independientemente del mecanismo. Como ejemplos de moduladores de receptores de andrógenos se incluyen finasterida y otros inhibidores de 5 α reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

La expresión "moduladores de receptores retinoideos" se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides con el receptor, independientemente del mecanismo. Como ejemplos de dichos moduladores de receptores retinoideos se incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil) retinamida y N-4-carboxifenil retinamida.

La expresión "agentes citotóxicos/citostáticos" se refiere a compuestos que producen la muerte celular o inhiben la proliferación celular principalmente interfiriendo directamente con el funcionamiento de las células o inhibiendo o interfiriendo con la mitosis celular, incluyendo agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, intercalantes, compuestos activables por hipoxia, agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de quinesinas mitóticas, inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica, antimetabolitos; modificadores de respuestas biológicas; agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de proteasoma e inhibidores de ubiquitina ligasa.

Como ejemplos de agentes citotóxicos se incluyen, pero sin limitación, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfán, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulven, dexifosfamida, cis-aminodicloro(2-metil-piridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans, trans, trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis[diamin(cloro)platino (II)], diarizidinespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxidodecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-deoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-demetoxi-3-deamino-3-aciridinil-4-metilsulfonil-daunorrubicina (véase el documento WO 00/50032).

Un ejemplo de un compuesto activable por hipoxia es la tirapazamina,

Ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen, pero sin limitación, lactacistina, bortezomib, epoxomicina y aldehídos peptídicos tales como MG 132, MG 115 y PSI.

En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros inhibidores de HDAC tales como inhibidores de SAHA y de proteasoma.

Los ejemplos de agentes inhibidores de microtúbulos/estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-didehidro-4'-desoxi-8'-norvincalécucoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzeno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-L-prolin-t-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797.

Algunos ejemplos de inhibidores de topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-bencilideno-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolico[1,2b]quinolina-10,13(9H,15H)diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopóxido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopóxido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa,9b)-9-[2-[N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]-fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazol[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetilamino)etil)acridina-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Los ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas, y en particular, la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las Publicaciones PCT WO 01/30768, WO 01/98278, WO 02/056880, WO 03/050,064, WO 03/050,122, WO 03/049,527, WO 03/049,679, WO 03/049,678, WO 03/039460, WO 03/079973, WO 03/099211, WO 2004/039774, WO 03/105855, WO 03/106417, WO 2004/087050, WO 2004/058700, WO 2004/058148 y WO 2004/037171 y en las solicitudes de Estados Unidos US 2004/132830 y US 2004/132719. En una realización los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin limitación inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK, inhibidores de Kif4, inhibidores de Mphosph1 e inhibidores de Rab6-KIFL.

Como "inhibidores de quinasas implicadas en la progresión mitótica" se incluyen, pero sin limitación, inhibidores de aurora quinasa, inhibidores de quinasas de tipo Polo (PLK) (en particular inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1.

Como "agentes antiproliferativos" se incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASK-RAS, GEM231 y INX3001, y antimetabolitos tales como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilideneцитidina, 2'-fluor-ometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mannoheptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,5-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiacín-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterín, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabino furanosil citosina u 3-aminopiridin-2-carboxaldehído tiosemicarbazona.

Como ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales se incluyen los agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de células cancerosas o específico de células dianas. Los ejemplos incluyen Bexxar.

La expresión "inhibidores de HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Como ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que pueden usarse se incluyen, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos Nos 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos Nos 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las Patentes de Estados Unidos Nos 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las Patentes de Estados Unidos Nos 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896) y atorvastatina (LIPITOR®; véanse las Patentes de Estados Unidos Nos 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952). Las fórmulas estructurales de estos y de inhibidores adicionales de HMG-CoA reductasa que pueden usarse en los métodos de la presente invención se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, páginas 85-89 (5 de febrero 1996) y

en las Patentes de Estados Unidos Nos 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa, como se usa en el presente documento, incluye todas las formas lactona y ácidas abiertas farmacéuticamente aceptables (es decir, en las que el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) así como formas de sales y ésteres de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, y por lo tanto el uso de dichas sales ésteres, formas ácidas abiertas y lactona se incluye en el ámbito de la presente invención.

La expresión "inhibidor de prenileproteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas prenileproteína transferasas, incluyendo la farnesilproteína transferasa (FPTasa), la geranilgeranilproteína transferasa de tipo I (GGPTasa-1) y la geranilgeranilproteína transferasa de tipo II (GGPTasa-II, denominada también Rab GGPTasa).

Pueden encontrarse ejemplos de inhibidores de prenileproteína transferasa en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, Patente de Estados Unidos N° 5.420.245, Patente de Estados Unidos N° 5.523.430, Patente de Estados Unidos N° 5.532.359, Patente de Estados Unidos N° 5.510.510, Patente de Estados Unidos N° 5.589.485, Patente de Estados Unidos N° 5.602.098, Publicación de Patente Europea 0 618 221, Publicación de Patente Europea 0 675 112, Publicación de Patente Europea 0 604 181, Publicación de Patente Europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, Patente de Estados Unidos N° 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, Patente de Estados Unidos N° 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y Patente de Estados Unidos N° 5.532.359. Para un ejemplo de la función de un inhibidor de prenileproteína transferasa sobre la angiogénesis véase European J. of Cancer, Vol. 35, No. 9, páginas 1394-1401 (1999).

La expresión "inhibidores de angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Como ejemplos de inhibidores de angiogénesis se incluyen, pero sin limitación, inhibidores de tirosina quinasa, tales como inhibidores de receptores de tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Fik-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de factores de crecimiento derivados de células epidérmicas, derivados de fibroblastos, o de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa de la matriz), bloqueadores de integrina, interferón α , interleucina 12, polisulfato de pentosán, inhibidores de ciclooxigenasa, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como aspirina e ibuprofeno así como inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 como celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, pág. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, pág. 475 (1982); Arch. Ophthalmol., Vol. 108, pág. 573 (1990); Anat. Rec., Vol. 238, pág. 68 (1994); FEBS Letters, Vol. 372, pág. 83 (1995); Clin. Orthop. Vol. 313, pág. 76 (1995); J. Mol. Endocrinol., Vol. 16, pág. 107 (1996); Jpn. J. Pharmacol., Vol. 75, pág. 105 (1997); Cancer Res., Vol. 57, pág. 1625 (1997); Cell, Vol. 93, pág. 705 (1998); Intl. J. Mol. Med., Vol. 2, pág. 715 (1998); J. Biol. Chem., Vol. 274, pág. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticoesteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina 1, antagonistas de angiotensina II (véase Fernandez *et al.*, J. Lab. Clin. Med. 105: 141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véase, Nature Biotechnology, Vol. 17, pág. 963-968 (octubre 1999); Kim *et al.*, Nature, 362, 841-844 (1993); documentos WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que también pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y fibrinólisis (véase revisión en Clin. Chem. La. Med. 38: 679-692 (2000)). Como ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las rutas de coagulación y fibrinólisis se incluyen, pero sin limitación, heparina (véase, Thromb. Haemost. 80: 10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de carboxipeptidasa U (conocidos también como inhibidores de inhibidores de fibrinólisis activable por trombina activa [TAFIa]) (véase, Thrombosis Res. 101: 329-354 (2001)). Se han descrito inhibidores de TAFIa en la Publicación PCT N° WO 03/013.526 y en el documento U.S. Ser. N° 60/349.925 (presentado el 18 de enero de 2002).

La expresión "agentes que interfieren con puntos de control de ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben proteína quinasa que transducen señales en puntos de control del ciclo celular, por lo tanto sensibilizando a las células cancerosas contra agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las Chk1 y Chk2 quinasa y los inhibidores de cdk y cdc quinasa y se ilustran específicamente por 7-hidroxiestaurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

La expresión "inhibidores de proliferación celular y ruta de señalización de supervivencia" se refiere a agentes farmacéuticos que inhiben receptores de superficie celular y cascadas de transducción de señal aguas abajo de estos receptores de superficie. Dichos agentes incluyen inhibidores de inhibidores de EGFR (por ejemplo gefitinib y erlotinib), inhibidores de ERB-2 (por ejemplo trastuzumab), inhibidores de IGFR (por ejemplo, los descritos en el documento WO 03/059951), inhibidores de receptores de citocina, inhibidores de MET, inhibidores de PI3K (por ejemplo LY294002), serina/treonina quinasa (incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de Akt (tales como los

descritos en los documentos WO 03/086404, WO 03/086403, WO 03/086394, WO 03/086279, WO 02/083675, WO 02/083139, WO 02/083140 y WO 02/083138), inhibidores de Raf quinasa (por ejemplo BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo CI-1040 y PD-098059) e inhibidores de mTOR (por ejemplo Wyeth CCI-779 y Ariad AP23573). Dichos agentes incluyen compuestos inhibidores de molécula pequeña y antagonistas de anticuerpos.

5 Como "agentes inductores de apoptosis" se incluyen activadores de miembros de la familia de receptores del TNF (incluyendo los receptores de TRAIL).

10 La invención también incluye combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. Para los fines de la presente memoria descriptiva, los AINE que son inhibidores selectivos de COX 2 se definen como aquellos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 sobre COX-1 de al menos 100 veces, medida por la proporción de CI_{50} para COX-2 sobre CI_{50} para COX-1 evaluado por ensayos de célula o microsomales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.474.995, 5.861.419, 6.001.843, 6.020.343, 5.409.944, 5.436.265, 5.536.752, 5.550.142, 5.604.260, 5.698.584, 5.710.140, WO 94/15932, 5.344.991, 5.134.142, 5.380.738, 5.393.790, 5.466.823, 5.633.272 y 5.932.598, todas ellas incorporadas por referencia en el presente documento.

20 Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en el método de tratamiento de la presente invención son 5-cloro-3-(4-metilsulfonyl)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y son por lo tanto útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: parecoxib, CELEBREX® y BEXTRA® o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Otros ejemplos de inhibidores de angiogénesis incluyen, pero sin limitación, endostatina, ucraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, fosfato de manopentaosa sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino][N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftalen disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metil]-2-indolinona (SU5416).

30 Como se ha utilizado anteriormente, la expresión "bloqueadores de integrina" se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico con la $\alpha_v\beta_3$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico con la $\alpha_v\beta_5$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la unión de un ligando fisiológico tanto con la $\alpha_v\beta_3$ integrina como con la $\alpha_v\beta_5$ integrina y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la integrina (o integrinas) particular expresada en células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\beta_5\alpha_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas

35 Algunos ejemplos específicos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilsoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(aililamino)-17-demetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinemetano sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974.

40 En los métodos de la presente invención también se incluyen combinaciones con compuestos distintos de compuestos anticancerosos. Por ejemplo, combinaciones de los compuestos actualmente reivindicados con agonistas de PPAR- γ (es decir, PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (es decir, PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de determinados tumores malignos. PPAR- γ y PPAR- δ son los receptores γ y δ activados por proliferadores de peroxisomas nucleares. La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se ha descrito en la bibliografía (véase J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998; 31: 909-913; J. Biol. Chem. 1999; 274: 9116-9121; Invest. Ophthalmol Vis. Sci. 2000; 41: 2309-2317). Más recientemente, se ha mostrado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica contra VEGF *in vitro*; el maleato de troglitazona y el maleato rosigitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (Arch. Ophthalmol. 2001; 119: 709-717). Como ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α se incluyen, pero sin limitación, tiazolidinodionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosigitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrocil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3-trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico (descrito en USSN 09/782.856) y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi)fenoxi)propoxi)-2-etilcroman-2-carboxílico (descrito en USSN 60/235.708 y 60/244.697).

65

Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente descritos en combinación con agentes antivirales (tales como análogos de nucleósidos que incluyen ganciclovir para el tratamiento del cáncer. Véase el documento WO 98/04290.

5 Otra realización de la presente invención es el uso de los compuestos actualmente descritos en combinación con terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para una revisión de estrategias genéticas para el tratamiento del cáncer véase Hall *et al* (Am J Hum Genet 61: 785-789, 1997) y Kufe *et al* (Cancer Medicine, 5ª Ed, páginas 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica puede usarse para administrar cualquier gen supresor tumoral. Como ejemplos de dichos genes se incluyen, pero sin limitación, p53, que puede administrarse mediante transferencia
10 génica mediada por virus recombinante (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.069.134) un antagonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth and Dissemination in Mice", Gene Therapy, agosto de 1998; 5(8): 1105-13) e interferón gamma (J Immunol 2000; 164: 217-222).

15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un inhibidor de resistencia intrínseca a fármacos múltiples (MDR, *Multidrug Resistance*), en particular MDR asociada con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de MDR incluyen inhibidores de p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

20 Un compuesto de la presente invención puede emplearse junto con agentes antieméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipativa, que puede resultar del uso de un compuesto de la presente invención, en solitario o con radioterapia. Para la prevención o tratamiento de emesis, un compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor de 5HT3, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas de receptores de GABAB, tales como baclofeno, un corticoesteroide tal como Decadrón
25 (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten y otros tal y como se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antiodopaminérgico, tal como las fenotiacinas (por ejemplo proclorperacina, flufenacina, tioridacina y mesoridacina), metoclopramida o dronabinol. En una realización, un agente antiemesis seleccionado entre un antagonista de receptores de neuroquinina-1, un antagonista de receptores de 5HT3 y un corticoesteroide se administra como un adyuvante para el tratamiento o la prevención de emesis que puede resultar después de la administración de los compuestos de la presente invención.

Los antagonistas de receptores de neuroquinina-1 de uso junto con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos Nos 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; en las Publicaciones de Patente Europea Nos EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; en las Publicaciones de Patente Internacional PCT Nos WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en las Publicaciones de Patente Británicas Nos 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. La preparación de dichos compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones mencionadas anteriormente, que se incorporan en el presente documento por referencia.

55 En una realización, el antagonista de receptores de neuroquinina-1 para su uso junto con los compuestos de la presente invención se selecciona de: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, que se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.719.147.

60 Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de anemia. Dicho agente para el tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (tal como epoetina alfa).

65 Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un agente útil en el tratamiento de neutropenia. Dicho agente para el tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento

hematopoyético que regula la producción y función de neutrófilos tal como factor estimulante de colonias de granulocitos humanos, (G-CSF). Como ejemplo de un G-CSF se incluye filgrastim.

5 Un compuesto de la presente invención también puede administrarse con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

10 Un compuesto de la presente invención también puede ser útil para el tratamiento o la prevención del cáncer, incluyendo cáncer de hueso, en combinación con bisfosfonatos (entendiéndose que se incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos, y ácidos difosfónicos). Como ejemplos de bisfosfonatos se incluyen, pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato incluyendo cualquiera y todas las sales, derivados, hidratos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 Por tanto, el alcance de la presente invención incluye el uso de los compuestos actualmente reivindicados en combinación con un segundo compuesto seleccionado de: otros inhibidores de HDAC, un modulador de receptor de estrógenos, un modulador de receptor de andrógenos, un modulador de receptores retinoideos, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenilproteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente anti viral, un inhibidor de resistencia intrínseca a fármacos múltiples, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente que interfiere con un punto de control de ciclo celular, un agente inductor de apoptosis y un bisfosfonato.

25 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa la introducción del compuesto o de un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o un profármaco del mismo en combinación con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que el término "administración" y cada una de sus variantes incluyen la introducción simultánea y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

30 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que suscite la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que esté investigando un veterinario, un médico u otro especialista clínico.

40 La expresión "tratamiento contra el cáncer" o "tratamiento del cáncer" se refiere a la administración a un mamífero que sufre una enfermedad cancerosa y se refiere a un efecto que alivia la afección cancerosa destruyendo las células cancerosas, pero también a un efecto que da como resultado la inhibición del crecimiento y/o metástasis del cáncer.

45 En una realización, el inhibidor de angiogénesis a usar como segundo compuesto se selecciona de un inhibidor de tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de células epidérmicas, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de MMP (metaloproteasa de la matriz), un bloqueador de integrina, interferón α , interleucina 12, polisulfato de pentosán, un inhibidor de ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combrestatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil)-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 o un anticuerpo contra VEGF. En una realización, el modulador de receptor de estrógenos es tamoxifeno o raloxifeno.

50 En el ámbito de las reivindicaciones también se incluye un método para el tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con radioterapia y/o en combinación con un compuesto seleccionado de: otros inhibidores de HDAC, un modulador de receptor de estrógenos, un modulador de receptor de andrógenos, un modulador de receptores retinoideos, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenilproteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente anti viral, un inhibidor de resistencia intrínseca a fármacos múltiples, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, un agente inductor de apoptosis y un bisfosfonato.

65 Otra realización más de la invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con paclitaxel o trastuzumab.

La invención incluye adicionalmente un método de tratamiento o la prevención del cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en combinación con un inhibidor de COX-2.

5 La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para el tratamiento o la prevención del cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y un compuesto seleccionado de: otros inhibidores de HDAC, un modulador de receptor de estrógenos, un modulador de receptor de andrógenos, un modulador de receptores retinoideos, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de prenilproteína transferasa, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de proteasa del VIH, un inhibidor de transcriptasa inversa, un inhibidor de angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un agente anti viral, un inhibidor de proliferación celular y señalización de supervivencia, un agente que interfiere con un punto de control del ciclo celular, un agente inductor de apoptosis y un bisfosfonato.

Estos y otros aspectos de la invención se apreciarán a partir de las explicaciones contenidas en su interior.

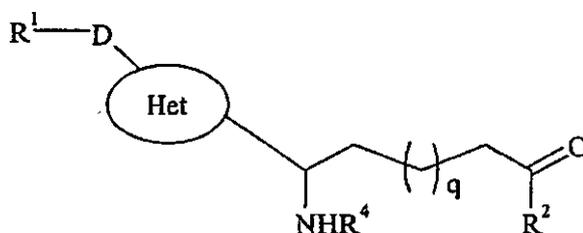
Todas las patentes, publicaciones y solicitudes de patentes en trámite identificadas se incorporan por referencia en el presente documento.

Las abreviaturas usadas en la descripción de la química y los Ejemplos que se indican a continuación son: AcOH (ácido acético); BuLi (n-butil litio); BSA (albúmina sérica bovina); DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), DCE (1,2-dicloroetano); DIPEA (diisopropiletilamina); DCM (diclorometano); DME (etilenglicol dimetil éter); DMEM (Medio Eagle Modificado por Dulbecco); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); DPPA (difenilfosforazida); DTT (ditiotreitól); EDC y EDCI (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida); EDC.HCl (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida); EDTA (ácido etilendiaminatetraacético); EGTA (ácido etilenglicotetraacético); em (emisión); Equiv. (equivalente); ES (electronebulización); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); ex (excitación); FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia); FITC (isotiocianato de Fluoresceína); Hepes ((N-(2-Hidroxietil)piperazina)-N'-(ácido 2-etanosulfónico)); HOBt (1-hidroxibenzotriazol); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); IPTG (Isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido); LEP (lisil endopeptidasa); Lys C (lisil endoproteasa C); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); RMN (resonancia magnética nuclear); NP40 (Nonidet P40); PBS (solución salina tamponada con fosfato); PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo); ¹PrOH (isopropanol); PTSA (ácido p-toluenosulfónico); PyBop (hexafluorofosfato de 1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio); RP (fase inversa); TA (temperatura ambiente); SCX (resina de intercambio catiónico Varian o Isolute); SiO₂ (gel de sílice); TEA (trietil amina); THF (tetrahidrofurano); TFA (ácido trifluoroacético); Tris-HCl (Tris Hidroximetilaminoetano); y TSA (Tricostatina A).

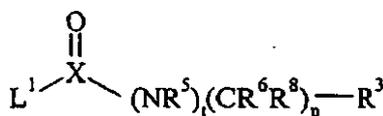
Las abreviaturas adicionales incluyen:

Ap. (Aparente); PS-BEMP (2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina); Py (piridina); ac. sat. (acuoso saturado); SEM-Ci ([2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano); TBAF (Fluoruro de tetrabutilamonio); TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); TFAA (Anhídrido trifluoroacético); y TsCl (cloruro de para tolueno sulfonilo). Una abreviatura adicional es BOM (bencloximetilo).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V:



(IV)

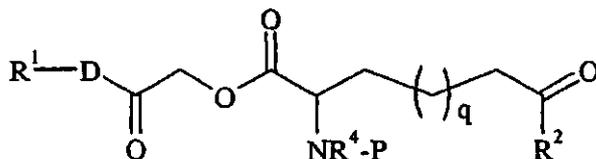


(V)

5 en las que D, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, X, Het, p, q y t son como se definen para la fórmula I y L¹ es un grupo saliente, tal como hidroxilo o cloro. Cuando L¹ es un grupo saliente, tal como cloro, la reacción se realiza generalmente en presencia de una base, tal como Et₃N y un disolvente, tal como DMF o DCM a aproximadamente la temperatura ambiente. Cuando L¹ es un grupo saliente, tal como hidroxilo, puede añadirse también un agente de acoplamiento, tal como EDC.HCl, y una base, tal como Et₃N. También pueden estar presentes aditivos tales como HOBt y DIPEA.

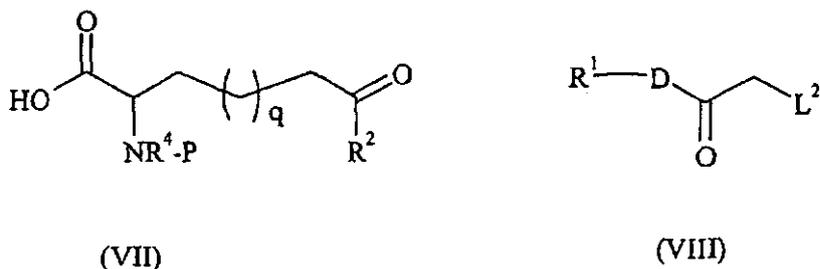
10 Pueden estar presentes grupos protectores, tal como SEM en el anillo Het y dioxano en la posición carbonilo de los compuestos de fórmula IV durante la reacción. Los compuestos pueden desprotegerse posteriormente usando procedimientos convencionales, tales como añadir TBAF en un disolvente tal como THF a reflujo, o añadir DCM y TFA o HCl (ac.) en un disolvente tal como THF a aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula IV, en la que Het es imidazol pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI:



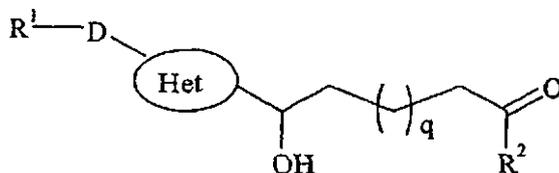
15 en la que D, R¹, R², R⁴ y q son como se han definido anteriormente y P es un grupo protector, tal como Boc con un agente de ciclación, tal como acetato amónico, generalmente en un disolvente, tal como xileno a aproximadamente 150 °C.

20 Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII:



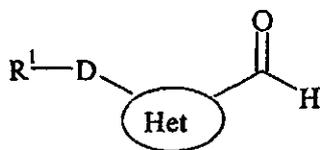
25 en las que D, R¹, R², R⁴, q y P son como se han definido anteriormente y L² es un grupo saliente, tal como halógeno, particularmente bromo, generalmente en presencia de una base, tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como DMF a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula IV, en la que R⁴ es hidrógeno pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:

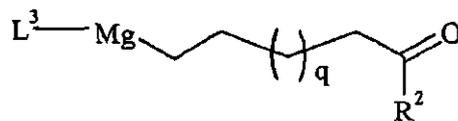


30 en la que D, R¹, R², Het y q son como se han definido anteriormente con un reactivo azida tal como difenilfosforazida, generalmente en presencia de una base, tal como DBU y en un disolvente tal como tolueno. Después, la azida resultante puede hidrogenarse para producir el compuesto de fórmula IV, en la que R⁴ es hidrógeno. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en primer lugar en una atmósfera de hidrógeno y después en una atmósfera de nitrógeno, en un disolvente tal como EtOAc y en presencia de un catalizador tal como Pd sobre carbono. Como alternativa, la azida resultante puede hacerse reaccionar con organofosfina tal como PPh₃ y en disolventes tales como THF y agua a aproximadamente la temperatura ambiente. Pueden estar presentes grupos protectores, tales como SEM en el anillo Het y dioxano en la posición carbonilo de los compuestos de fórmula IX durante la reacción.

Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XI:



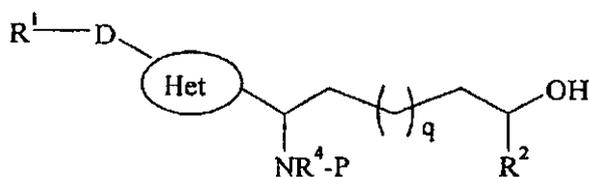
(X)



(XI)

5 en las que D, R¹, R², Het y q son como se han definido anteriormente y L³ es un átomo de halógeno, tal como bromo, generalmente en un disolvente tal como THF.

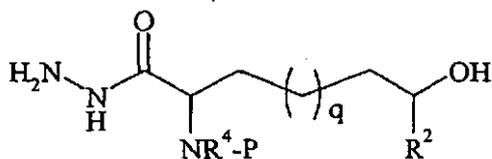
10 Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII:



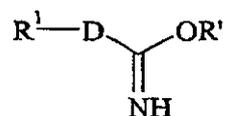
(XII)

15 en la que D, R¹, R², R⁴, Het, q y P son como se han definido anteriormente con un agente de oxidación tal como peryodinano de Dess-Martin, generalmente en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula XII, en la que Het es un anillo de triazol pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII con un compuesto de fórmula XIV:



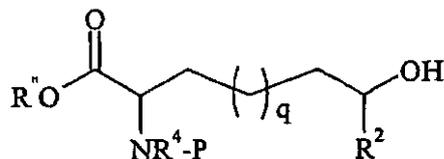
(XIII)



(XIV)

20 en las que D, R¹, R², R⁴, q y P son como se han definido anteriormente y R' es alquilo C₁₋₆, tal como metilo, generalmente en un disolvente tal como tolueno a aproximadamente la temperatura ambiente.

25 Los compuestos de fórmula XIII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XV:

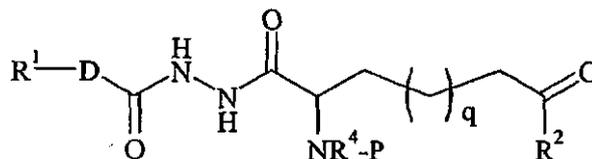


(XV)

en la que R², R⁴, q y P son como se han definido anteriormente y R'' es alquilo C₁₋₆, tal como metilo, con hidrazina hidrato, generalmente en presencia de un disolvente alcohólico, tal como isopropanol a aproximadamente 80 °C.

Los compuestos de fórmula XV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un agente reductor, tal como $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$, generalmente en un disolvente tal como THF a aproximadamente 0°C .

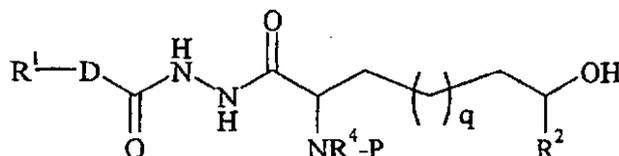
5 Los compuestos de fórmula IV, en la que Het es 1,3,4-oxadiazol, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVI:



(XVI)

10 en la que D, R^1 , R^2 , R^4 , q y P son como se han definido anteriormente con agentes de ciclación, tales como PS-BEMP y TsCl, generalmente en un disolvente tal como THF a aproximadamente 65°C .

Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVII:



(XVII)

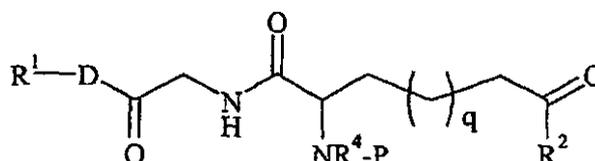
15 en la que D, R^1 , R^2 , R^4 , q y P son como se han definido anteriormente con un agente de oxidación, tal como peryodinano de Dess-Martin, generalmente en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula XVII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIII con una fórmula de XVIII:



25 en la que D y R^1 son como se han definido anteriormente, generalmente en presencia de agentes de acoplamiento, tales como HOBt y EDC.HCl en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

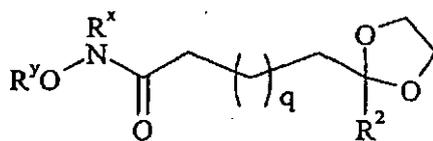
Los compuestos de fórmula IV, en la que Het es oxazol, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XIX:



(XIX)

30 en la que D, R^1 , R^2 , R^4 , q y P son como se han definido anteriormente con agentes de ciclación, tales como hexacloroetano (C_2Cl_6) y trifetilfosfina (PPh_3), generalmente en presencia de una base, tal como Et_3N y en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

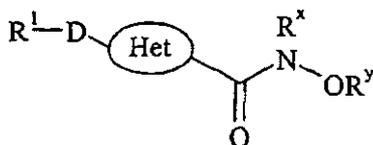
35 Los compuestos de fórmula XIX pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula XX:



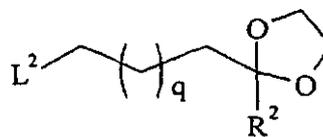
(XXVI)

en la que R^2 y q son como se han definido anteriormente y R^x y R^y son independientemente grupos alquilo C_{1-6} , tal como metilo, con un agente reductor tal como $LiAlH_4$, generalmente en un disolvente tal como THF a aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Los compuestos de fórmula IX pueden formarse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXVII con un reactivo organometálico obtenido a partir de tratamiento un compuesto de fórmula XXVIII con un reactivo tal como $tert\text{-BuLi}$:



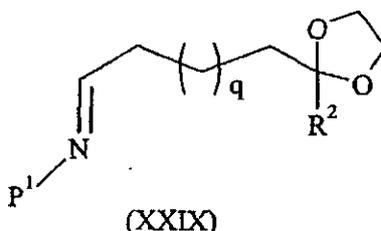
(XXVII)



(XXVIII)

en las que D , R^1 , R^2 , q , Het , R^x , R^y y L^2 son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como THF y pentano a aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La cetona puede convertirse posteriormente en el alcohol requerido en presencia de un agente reductor tal como $NaBH_4$ y en un disolvente tal como etanol a aproximadamente la temperatura ambiente.

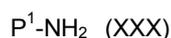
Los compuestos de fórmula IV, en la que R^4 es hidrógeno pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un reactivo organometálico obtenido a partir de un compuesto de fórmula XXII con un compuesto de fórmula XXIX:



(XXIX)

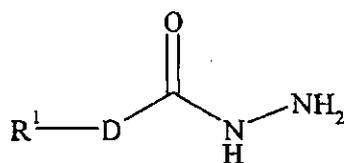
en la que R^2 y q son como se han definido anteriormente y P^1 es un auxiliar quiral, tal como $tert\text{-butanosulfina}$. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como THF, a aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$. El grupo P^1 , tal como $tert\text{-butanosulfina}$, puede eliminarse posteriormente en condiciones ácidas, tal como HCl en un disolvente tal como metanol a aproximadamente la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula XXIX pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXIII con un compuesto de fórmula XXX:



en la que P^1 es como se ha definido anteriormente, generalmente en presencia de un catalizador tal como sulfato de cobre ($CuSO_4$), en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

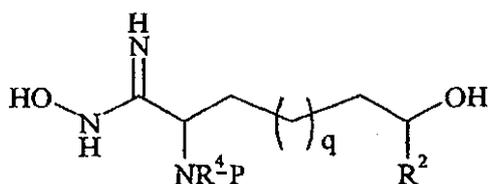
Los compuestos de fórmula XVI pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula XXXI:



(XXXI)

en la que D y R¹ son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en presencia de agentes de acoplamiento, tales como EDC.HCl y HOBT, en un disolvente tal como DMF a temperatura ambiente.

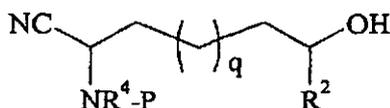
5 Los compuestos de fórmula XII, en la que Het es oxadiazol, pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XVIII con un compuesto de fórmula XXXII:



(XXXII)

10 en la que R², R⁴, P y q son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en presencia de agentes de acoplamiento, tales como TBTU y HOBT, en una base, tal como DIPEA y en un disolvente tal como DMF a aproximadamente la temperatura ambiente, y después se calentó a aproximadamente 110 °C.

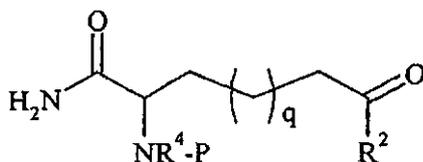
15 Los compuestos de fórmula XXXII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXIII:



(XXXIII)

20 en la que R², R⁴, P y q son como se han definido anteriormente, con un reactivo hidroxiamino, tal como NH₂OH.HCl, generalmente en un disolvente tal como metanol y en presencia de una base, tal como KOH a reflujo.

Los compuestos de fórmula XXXIII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXIV:



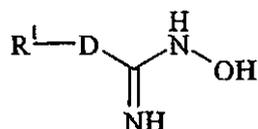
(XXXIV)

25 en la que R², R⁴, P y q son como se han definido anteriormente con un agente de deshidratación, tal como TFAA, generalmente en presencia de una base, tal como Et₃N y en un disolvente tal como DCM a aproximadamente 0 °C. Puede añadirse posteriormente un agente reductor adicional, tal como NaBH₄ en un disolvente tal como metanol

para reducir el grupo carbonilo en la posición R².

5 Los compuestos de fórmula XXXIV pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con una fuente amino tal como bicarbonato de amonio, generalmente en presencia de piridina y Boc₂O, en un disolvente tal como dioxano a aproximadamente la temperatura ambiente.

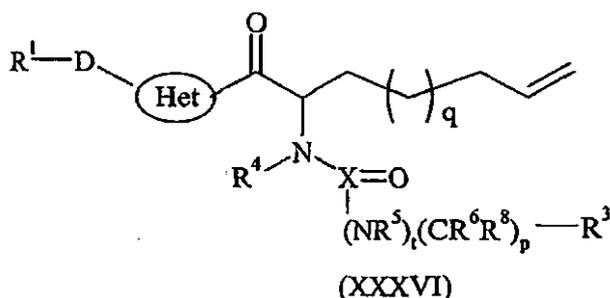
Los compuestos de fórmula IV, en la que Het es un 1,2,4-oxadiazol-5-ilo pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula XXXV:



(XXXV)

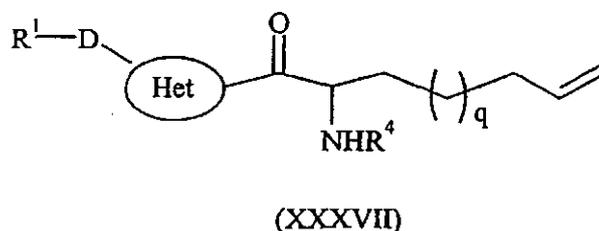
10 en la que D y R¹ son como se han definido anteriormente, generalmente en presencia de reactivos de acoplamiento, tales como TBTU y HOBt, en una base, tal como DIPEA y en un disolvente tal como DMF a aproximadamente la temperatura ambiente y después a una temperatura de aproximadamente 110 °C.

15 Como alternativa, pueden prepararse los compuestos de fórmula I, en la que R² es metilo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXVI:



20 en la que D, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, X, p, q, t y Het son como se han definido anteriormente con un agente de oxidación, tal como gas oxígeno y CuCl, en presencia de un catalizador tal como PdCl₂ y en un disolvente tal como DMF.

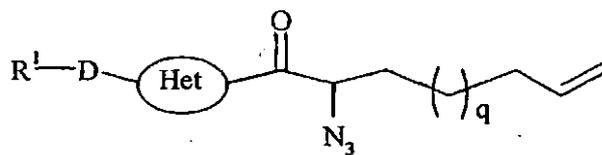
25 Los compuestos de fórmula XXXVI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula XXXVII:



30 en la que D, R¹, R⁴, Het y q son como se han definido anteriormente, generalmente en condiciones de acoplamiento como se ha descrito previamente.

Los compuestos de fórmula XXXVII, en la que R⁴ es hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un

35

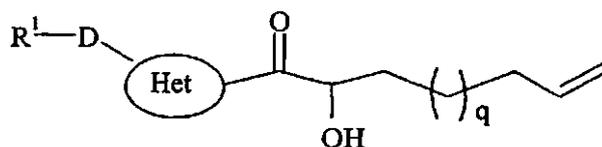


(XXXVIII)

en la que D, R¹, Het y q son como se han definido anteriormente con una organofosfina, tal como PPh₃ y disolventes, tales como THF y agua a aproximadamente la temperatura ambiente.

5

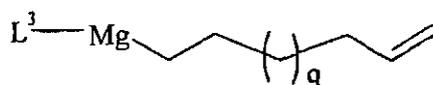
Los compuestos de fórmula XXXVIII pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXXIX:



(XXXIX)

10 en la que D, R¹, Het y q son como se han definido anteriormente con un reactivo azida tal como difenilfosforazida, generalmente en presencia de una base, tal como DBU y en un disolvente tal como tolueno a aproximadamente 50 °C.

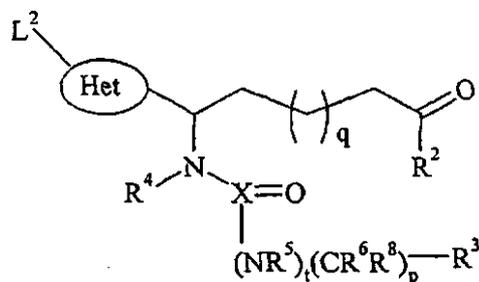
15 Los compuestos de fórmula XXXIX pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula XL:



(XL)

20 en la que L³ y q son como se han definido anteriormente, generalmente en un disolvente tal como THF a aproximadamente 0 °C y en una atmósfera de argón.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XXV con un compuesto de fórmula XLI:



(XLI)

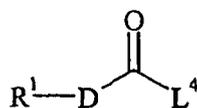
25

en la que R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, X, Het, p, q, t y L² son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como n-BuOH y en presencia de catalizadores, tales como Pd(OAc)₂, K₃PO₄ y dicitohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfeno, a aproximadamente 90 °C.

30

Pueden estar presentes grupos protectores, tales como SEM en el anillo Het durante la reacción, que pueden eliminarse posteriormente en condiciones convencionales que se han descrito anteriormente.

5 Los compuestos de fórmula XXXI pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XLII con hidrazina monohidrato:



(XLII)

10 en la que D y R¹ son como se han definido anteriormente y L⁴ es un grupo saliente apropiado, tal como metoxi. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como i-PrOH a aproximadamente 80 °C.

15 Los compuestos de fórmula IX pueden prepararse como alternativa haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con un reactivo organometálico obtenido a partir de la reacción de un compuesto de fórmula XXVIII con un reactivo tal como terc-BuLi. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como Et₂O a aproximadamente la temperatura ambiente.

El grupo Het puede protegerse como se ha descrito previamente.

20 Como alternativa, los compuestos de fórmula I cuando X es C, t es 1 y R⁵ es hidrógeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula XLIII:



25 en la que R³, R⁶, R⁸ y p son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base, tal como DIPEA, en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente.

30 Cuando la síntesis de intermedios y materiales de partida no se describe, estos compuestos están disponibles en el mercado o pueden fabricarse a partir de compuestos disponibles en el mercado mediante procedimientos convencionales o por extensión de los Ejemplos en este documento.

Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otros compuestos de fórmula I mediante procedimientos conocidos o mediante procedimientos descritos en los Ejemplos.

35 Por lo tanto, los compuestos de fórmula I, en la que R² es hidroxilo pueden convertirse en compuestos de fórmula I en la que R² es N(R^b)₂ mediante reacción con HN(R^b)₂, generalmente en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDCI y DMAP y en un disolvente tal como DCM a aproximadamente la temperatura ambiente. También puede usarse HATU, generalmente en un disolvente tal como 1,4-dioxano. También pueden usarse agentes de acoplamiento, tales como ED.HCl y HOBT, una base, tal como DIPEA y un disolvente tal como DMF a aproximadamente la temperatura ambiente.

40 Los compuestos de fórmula I, en la que R² es hidroxilo pueden convertirse en compuestos de fórmula I en la que R² es perfluoroalquilo mediante reacción con un anhídrido perfluoroalquilacético, tal como TFAA, generalmente en presencia de una base, tal como piridina y un disolvente tal como DCM a aproximadamente 0 °C.

45 Los compuestos de fórmula I en la que R² es N(R^b)₂ pueden convertirse en compuestos en los que R² es alquil C₁₋₆-S(O)_wR⁸ mediante reacción con un reactivo organometálico obtenido a partir de tratamiento de un compuesto de fórmula H-alquil C₁₋₆S(O)_wR⁹ con un reactivo tal como n-BuLi, generalmente en un disolvente tal como THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente.

50 Los compuestos de fórmula I en la que R² es N(R^b)₂ pueden convertirse en los compuestos en los que están presentes otros grupos en R² mediante reacción con un reactivo organometálico apropiado, tal como un reactivo organolitio o de grignard obtenido a partir del grupo R² requerido. La reacción se realiza generalmente en un disolvente tal como THF y a una temperatura de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente.

55 Los compuestos de fórmula IV, en la que R² es hidrógeno pueden convertirse en compuestos en los que R² es distinto de hidrógeno mediante reacción con un reactivo organometálico obtenido a partir del tratamiento de un compuesto de fórmula XLIV con un reactivo tal como n-BuLi:

R^2-L^3 (XLIV)

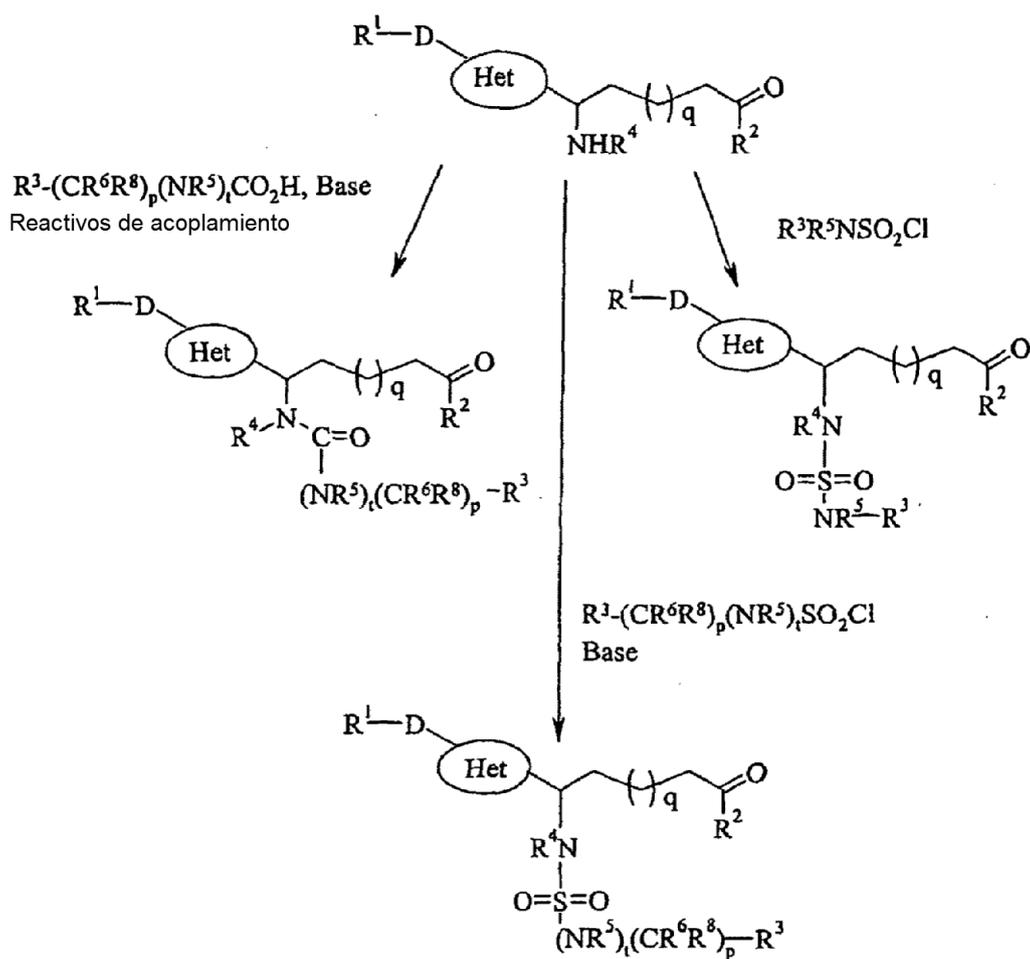
5 en la que R^2 y L^3 son como se han definido anteriormente. La reacción se realiza generalmente en presencia de un disolvente tal como THF a aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente. Entonces, el alcohol resultante formado puede oxidarse para dar compuestos de fórmula IV usando reactivos, tales como el reactivo de Dess-Martin. Cuando sea apropiado, la funcionalidad en cualquier parte de la molécula puede protegerse con los grupos protectores apropiados como se ha descrito previamente.

10 Durante cualquier de las secuencias sintéticas descritas en este documento puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas correspondientes. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M.; Wiley Interscience, 1999 y Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Thieme, 1994. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando procedimientos conocidos a partir de la técnica. Por ejemplo, cuando el grupo protector BoC está presente, puede eliminarse mediante la adición de disolventes, tales como TFA y DCM. El compuesto también puede hidrogenarse usando procedimientos convencionales, tales como tratamiento con un catalizador, tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol en una atmósfera de hidrógeno.

20 Como se ha descrito previamente, el grupo Het puede protegerse por grupos protectores tal como SEM durante la síntesis de los compuestos de fórmula I, que pueden eliminarse posteriormente en condiciones convencionales como se ha descrito anteriormente.

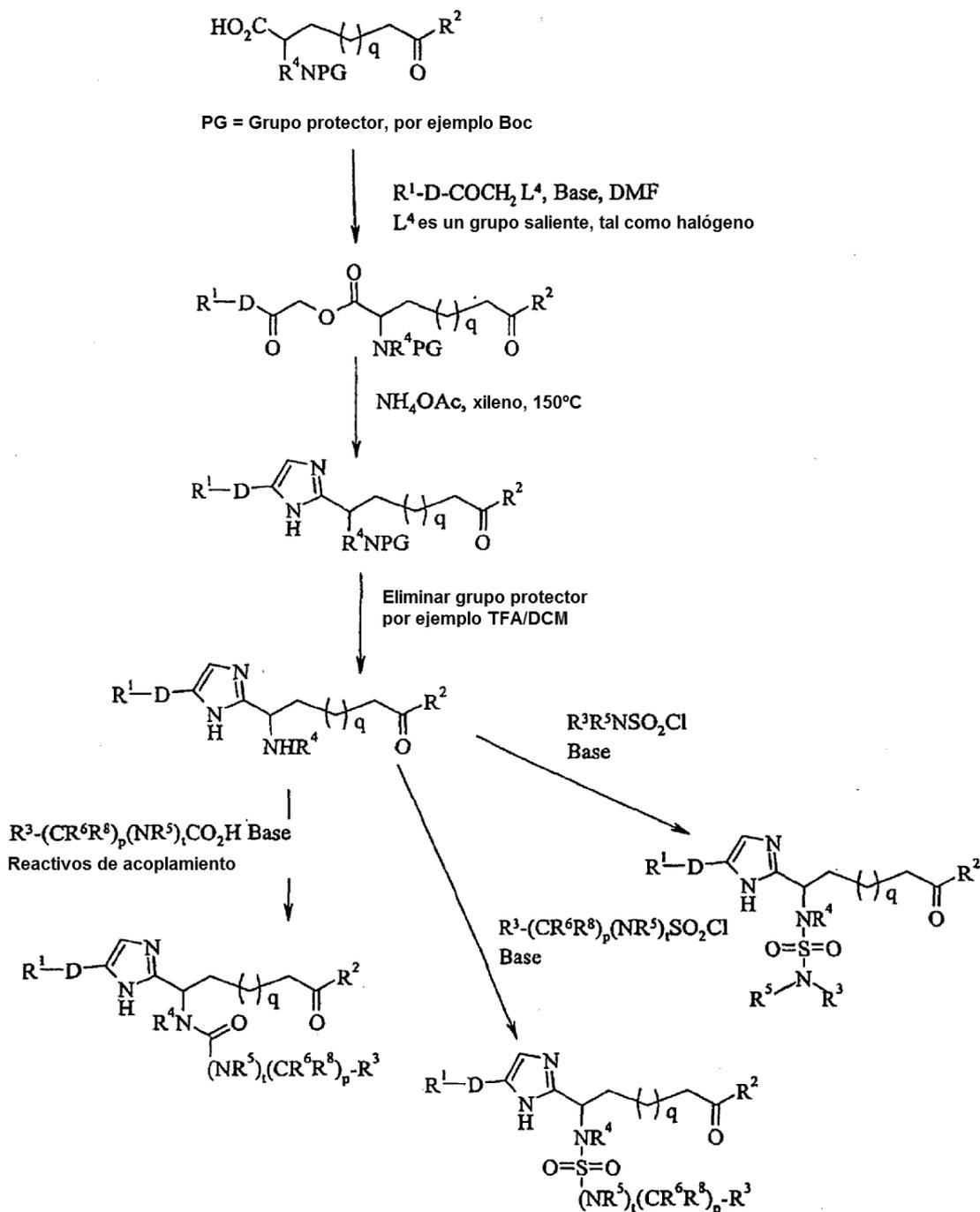
25 Los ejemplos adicionales de grupos protectores en el anillo Het incluyen terc-butil(dimetil)sililmetilo y BOM. El grupo BOM puede eliminarse posteriormente usando procedimientos convencionales, por ejemplo mediante la adición de un reactivo tal como BBr_3 y un disolvente tal como tolueno a aproximadamente la temperatura ambiente.

30 Los compuestos de esta invención pueden prepararse como se describe en el **Esquema 1** a partir de una cadena alquilo elaborada adecuadamente funcionalizada en la posición α con un derivado amino. Estos derivados pueden prepararse por los expertos en la técnica y los procedimientos para sintetizar dichos heterociclos se describen en Alan Katritzky, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, (Pergamon Press, Nueva York, 1984) y *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, Nueva York, 1996) entre otros textos. El grupo amino libre puede acoplarse con un derivado ácido con amidas, se conocen bien en la técnica procedimientos para acoplar ácido carboxílicos (y derivados ácidos) con aminas para formar carboxamidas. Se describen procedimientos adecuados, por ejemplo, en Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1985, págs. 370-376. De forma análoga, la reacción con un cloruro de sulfonilo en presencia de base da la sulfonamida correspondiente, véase Jerry March, *Advanced Organic Chemistry*, 4ª edición, John Wiley & Sons, 1992, págs. 496-499. De una forma similar, la reacción de la amina con un cloruro de sulfamoilo proporciona la sulfamida correspondiente.



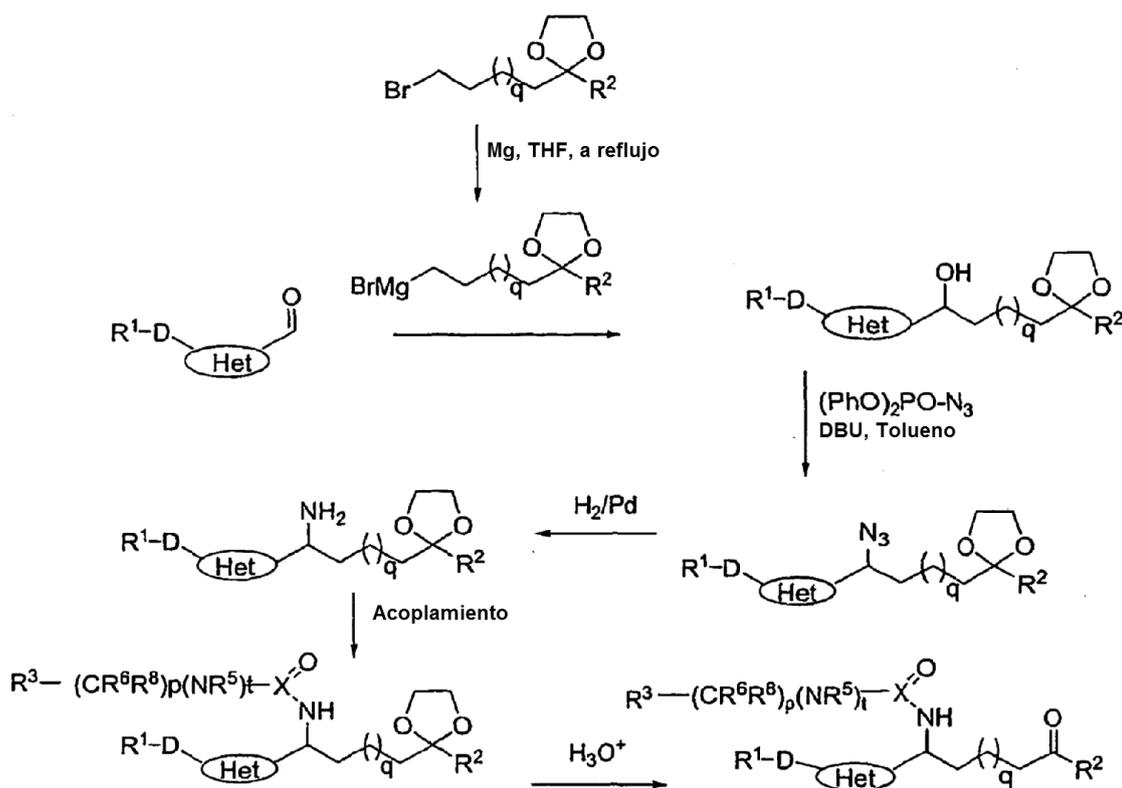
Esquema 1

Se muestra una ruta para dar imidazoles colgantes en el **Esquema 2** a partir del amino éster protegido clave (estos derivados de aminoácidos pueden prepararse por los expertos en la técnica usando la química convencional, tal como se describe en Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, 1989). Estos ácidos pueden alquilarse con una halometil cetona en presencia de base, por ejemplo Cs_2CO_3 , y el éster resultante se trata con un exceso de acetato amónico y se calienta a $150\text{ }^\circ\text{C}$ para producir el imidazol deseado, dichas condiciones se describen en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1996, 6, 1601, *Tetrahedron* 1996, 52, 10131 y *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 3446. La eliminación del grupo protector permite una funcionalización adicional. Los ejemplos incluyen: formación de amida por reacción de un ácido en presencia de reactivo de acoplamiento; sulfonilación por reacción de un cloruro de sulfonilo en presencia de base; y sulfamoiación por reacción con un cloruro de sulfamoiilo y base.



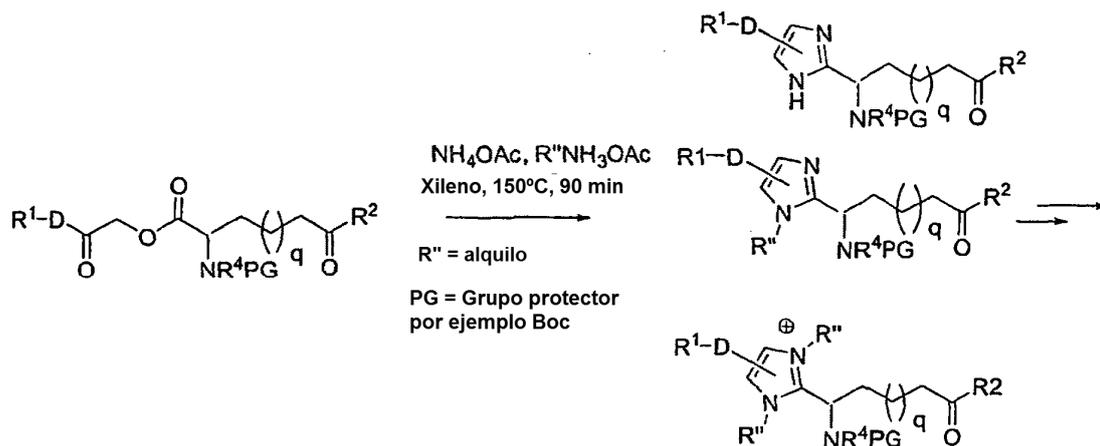
Esquema 2

Los compuestos de esta invención pueden prepararse como se describe en el **Esquema 3** a partir de un aldehído heterocíclico adecuado (disponible en el mercado o fácilmente sintetizado por oxidación del alcohol correspondiente) mediante reacción con un reactivo de Grignard, preparado en condiciones convencionales a partir del bromuro de alquilo correspondiente con limaduras de magnesio en THF a reflujo. El alcohol secundario resultante obtenido así puede hacerse reaccionar con difenilfosforazida y DBU usando las condiciones de Thompson y col. (J. Org. Chem. 1993, 58, 5886-8) para producir la azida. La hidrogenación a presión atmosférica usando paladio sobre carbono como catalizador proporciona la amina racémica que entonces puede acoplarse con ácidos carboxílicos, cloruros de sulfonilo y cloruro de sulfamilo. La desprotección final con ácido mineral libera la cetona correspondiente.



Esquema 3

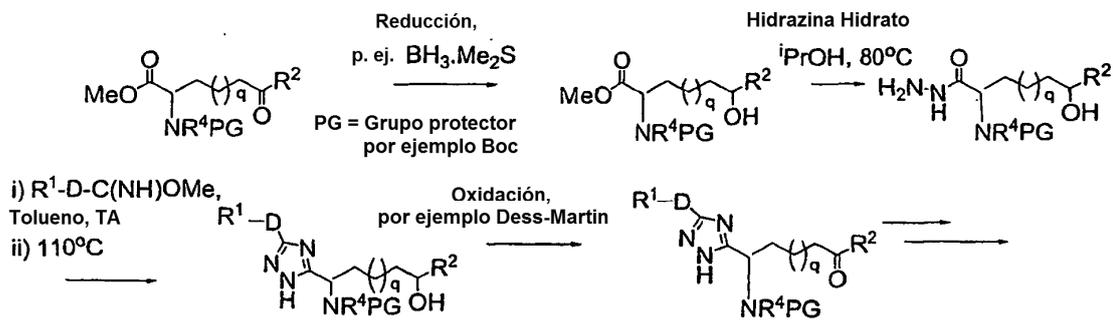
5 Se muestra una modificación de la ruta a los imidazoles colgantes en el **Esquema 4** por lo que el ácido alquilado se trata con una mezcla de acetato amónico y un acetato alquil amónico a 150 °C en xileno para dar una mezcla de productos que incluye el imidazol alquilado deseado. Después, los compuestos pueden manipularse como se ha descrito previamente para dar los inhibidores deseados.



Esquema 4

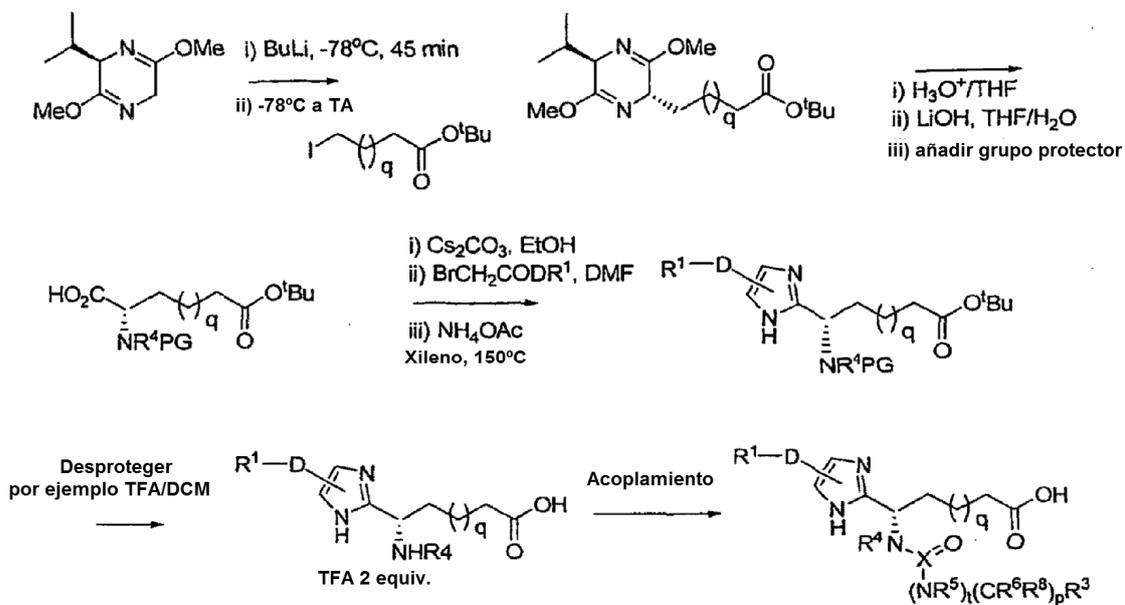
10 Se muestra una ruta para dar triazoles en el **Esquema 5** donde el aminoácido que lleva una cetona se reduce en primer lugar, por ejemplo con un complejo de $BH_3 \cdot Me_2S$, para dar el alcohol y después el grupo éster se convierte en la hidrazida por calentamiento en presencia de hidrazina hidrato en un disolvente alcohólico. Después, esta hidrazina se hace reaccionar con un imino éter, primero a TA y después a 110 °C para producir el heterociclo deseado. Finalmente, la oxidación del alcohol de nuevo en la cetona correspondiente produce un intermedio que puede convertirse en los inhibidores requeridos como se ha descrito previamente.

15



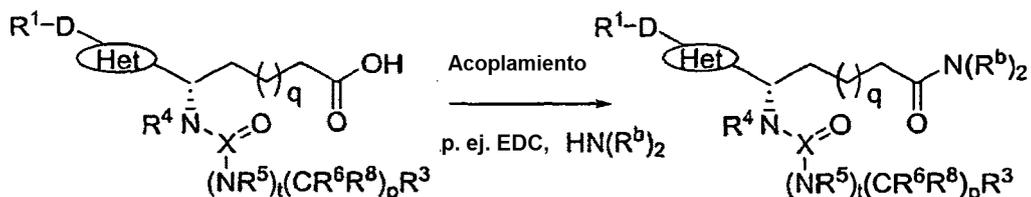
Esquema 5

Se ilustra un procedimiento para preparar análogos adicionales en el **Esquema 6**, por lo que la alquilación de un derivado de Schollkopf litiado con un yoduro de alquilo funcionalizado adecuadamente proporciona después de una leve hidrólisis de ácido, un α -amino éster quiral (véase U. Schollkopf y col. *Synthesis* 1982, 866). La saponificación produce el α -amino ácido quiral. Este ácido puede transformarse en el imidazol requerido como ya se ha descrito, en primer lugar por alquilación con una α -bromocetona y después por tratamiento con acetato amónico en xileno a 150°C . La desprotección, por ejemplo con una mezcla de TFA en DCM, libera la sal amonio, que puede acoplarse para dar los inhibidores deseados.



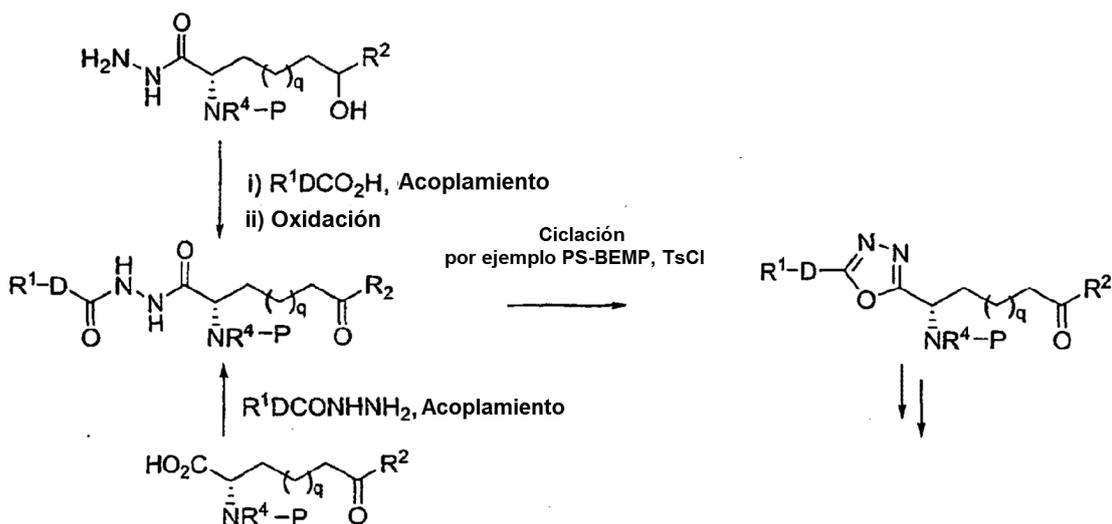
Esquema 6

El ácido carboxílico puede funcionalizarse adicionalmente mediante el acoplamiento a diversos grupos $\text{N}(\text{R}^b)_2$ para producir amidas y ácidos hidroxámicos como inhibidores deseados, por ejemplo, usando EDC como reactivo de acoplamiento, como se ilustra en el Esquema 7.



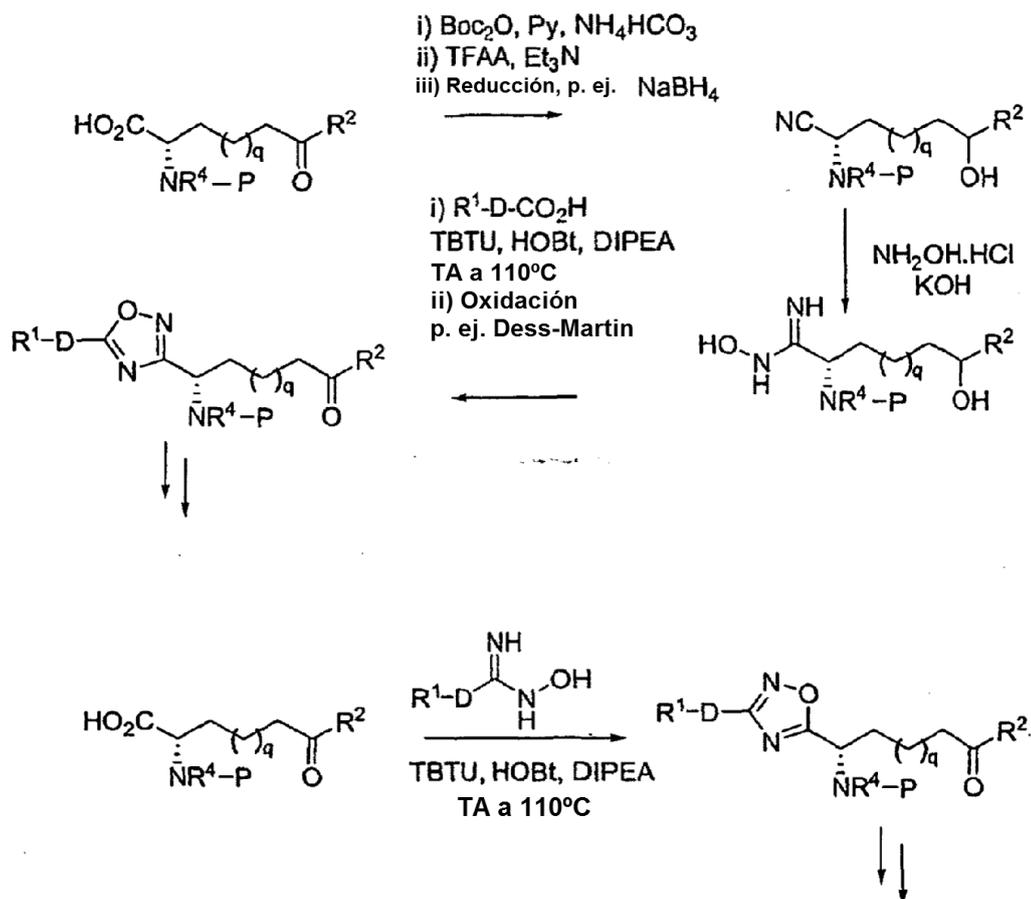
Esquema 7

Una ruta sintética a la preparación de 1,3,4-oxadiazoles se muestra en el **esquema 8** donde una hidrazida se acopla fácilmente con un segundo ácido carboxílico y después se cicla en condiciones de deshidratación para formar el anillo heterocíclico deseado. Las condiciones adecuadas incluyen el uso de cloruro de tosilo y BEMP soportado con polímero como se describe por Brain y col. Synlett 2001, 3, 382-384. Posteriormente, el grupo protector puede eliminarse a partir del átomo de nitrógeno y los inhibidores requeridos pueden sintetizarse como se ha descrito previamente.



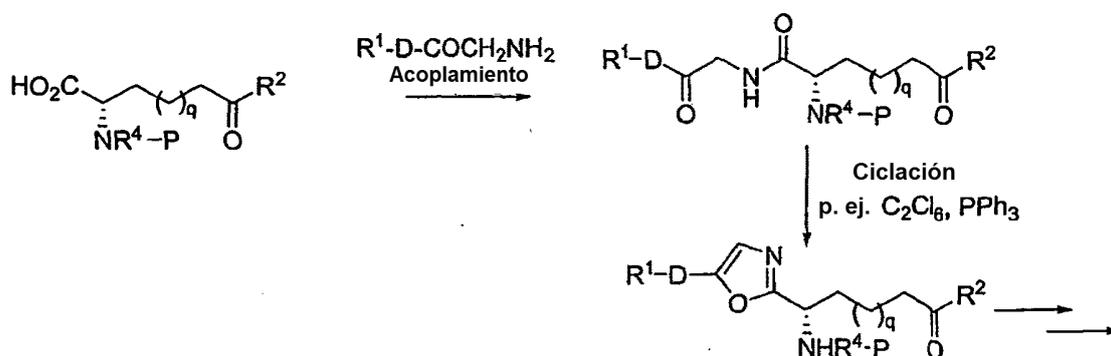
Esquema 8

Pueden prepararse 1,2,4-oxadiazoles isoméricos como se describe en el **esquema 9**. El aminoácido puede acoplarse para preparar la amida primaria, que a su vez puede deshidratarse para dar el nitrilo usando reactivos, tales como anhídrido trifluoroacético y una base. En ciertos casos, se requiere una etapa reductora para asegurar una compatibilidad del grupo funcional con una etapa de oxidación posterior en la secuencia sintética. La formación de la aldoxima puede conseguirse con hidroxilamina.HCl en presencia de hidróxido potásico. La ciclación en el oxadiazol puede realizarse mediante acoplamiento con un ácido carboxílico usando TBTU como reactivo de acoplamiento y después calentando la reacción a 111 °C para realizar la ciclación como se describe por Poulin y col. Tetrahedron Letters 2001, 42, 1495-8. Como alternativa, para sintetizar el heterociclo isomérico, los compañeros de acoplamiento pueden invertirse, y la reacción del α -aminoácido con la aldoxima obtenida a partir del heterociclo invierte el patrón de sustitución.



Esquema 9

5 Un procedimiento alternativo, en este caso para la preparación de oxazoles, se muestra en el **esquema 10**, donde una α -aminocetona se acopla con un ácido carboxílico, después la amida resultante formada puede ciclarse de nuevo en condiciones deshidratantes para producir el heterociclo deseado. Un procedimiento para realizar la ciclación es usar hexacloroetano y trifetilfosfina como se describe por Nicolaou y col. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 10162-10173.



Esquema 10

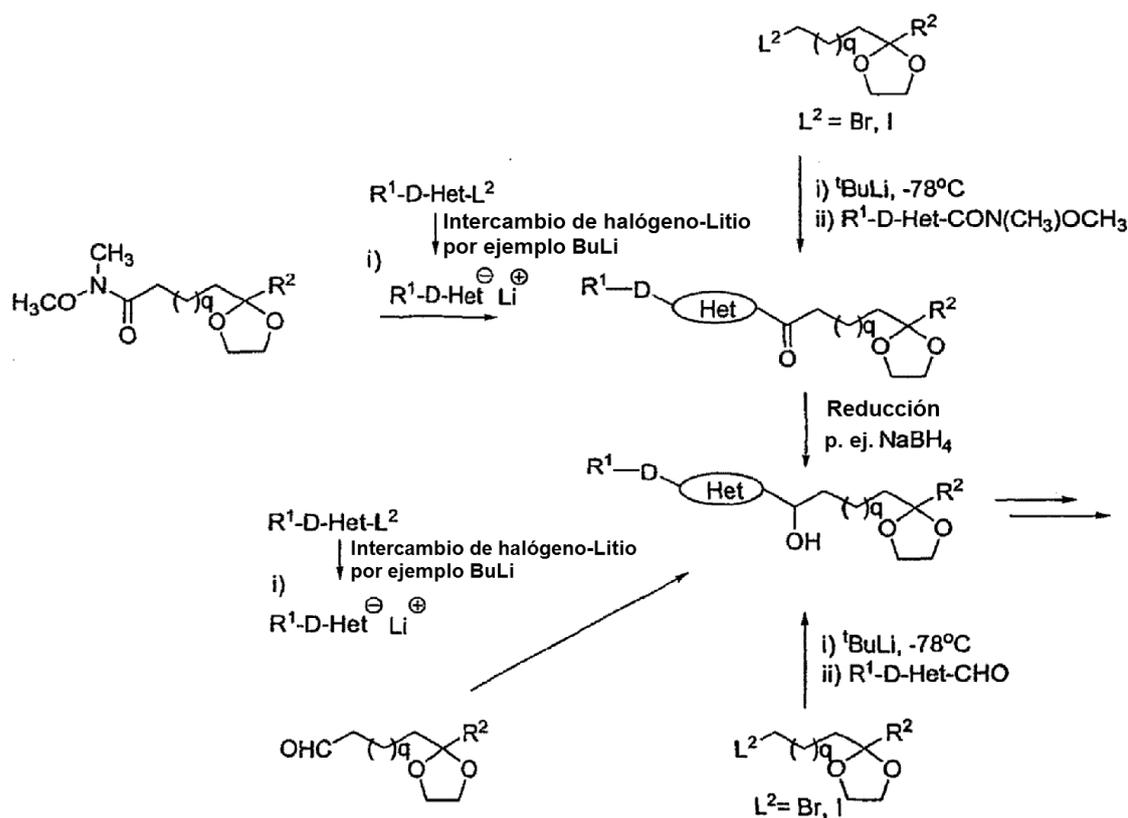
10 Un procedimiento alternativo al que se muestra en el **esquema 3** para introducir otros heterociclos se describe en el **esquema 11**. Por ejemplo, una amida de Weinreb elaborada adecuada puede hacerse reaccionar con una especie organometálica para producir la cetona correspondiente. Los reactivos organometálicos adecuados incluyen especies de organolitio, que están disponibles fácilmente a partir de intercambio de halógeno-litio o, como alternativa, a partir de heterociclos de desprotonación con base fuerte, por ejemplo, véase: L. Brandsma y H.

15

Verkrujisse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer-Verlag. La cetona clave también puede prepararse mediante la adición de un alquil-litio, disponible a partir de intercambio de halógeno-litio del yoduro/bromuro de alquilo con *tert*-BuLi (como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 55, 5404 y 5406), a una amida de Weinreb heterocíclica. Estas cetonas pueden convertirse fácilmente en los alcoholes requeridos usando agentes reductores, tales como borohidruro sódico.

5

Los alcoholes también pueden prepararse directamente mediante los procedimientos anteriores pero usando un aldehído en lugar de la amida de Weinreb y eliminando así la etapa de reducción.

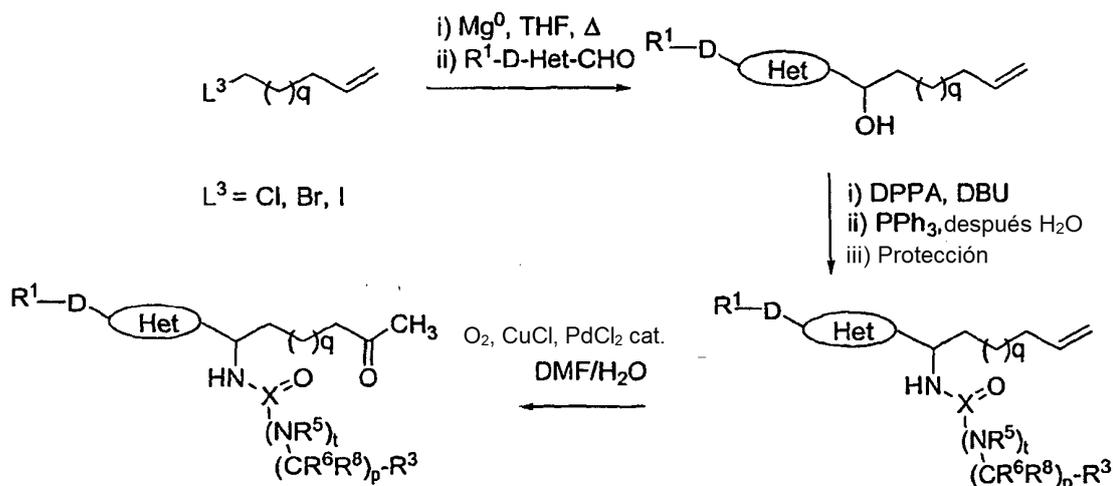


Esquema 11

10

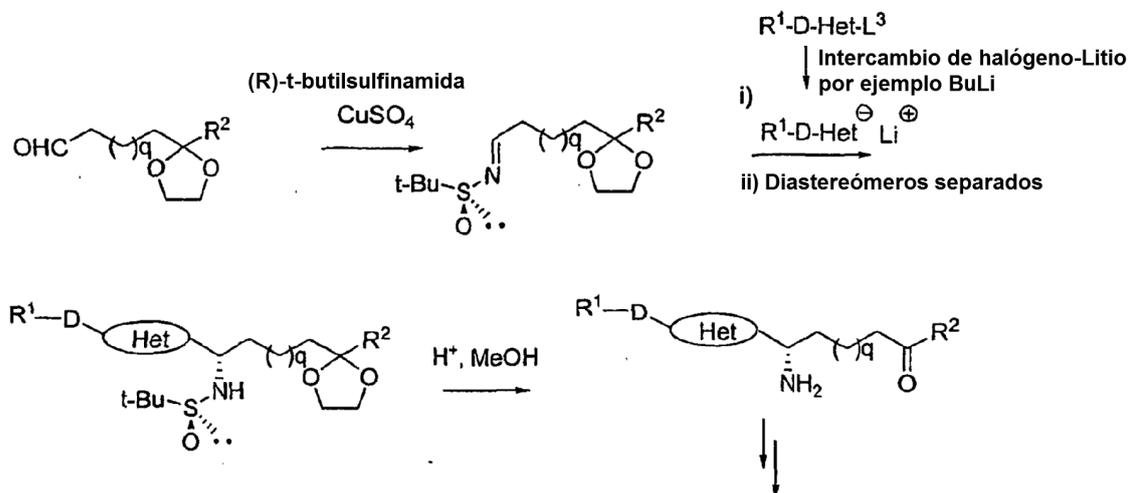
Una alternativa a esta estrategia implica el uso de un alqueno terminal como un grupo metil cetona enmascarado, el último puede desenmascarse fácilmente por oxidación de Wacker como se muestra en el **esquema 12**. El alqueno se introduce fácilmente en los inhibidores a través de la generación del reactivo de Grignard a partir de ω -haloalk-1-enos y su adición a aldehídos. La conversión de los alcoholes bencílicos en las aminas correspondientes se realiza como se ha descrito anteriormente usando DPPA y DBU para formar la azida y una reacción de Staudinger para reducir la azida a la amina requerida. Después de la funcionalización de la amina, el alqueno puede convertirse fácilmente en la cetona usando oxígeno y $CuCl$ y $PdCl_2$ catalítico como se describe en *Synthesis* 1984, 369-384.

15



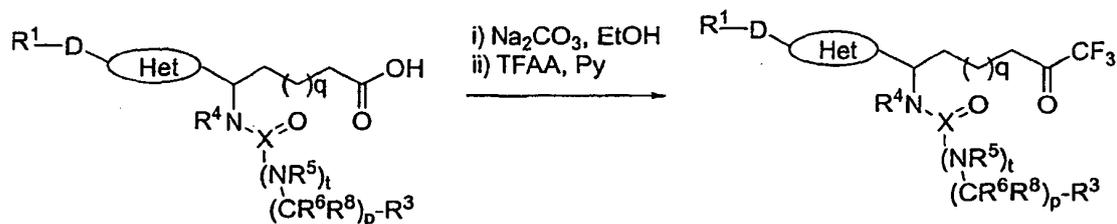
Esquema 12

Una variante del procedimiento anterior es adoptar la química de Ellman para permitir que se produzca la amina clave de forma estereoespecífica como se muestra en el **esquema 13**. La condensación de un aldehído con (R)-terc-butilsulfonamida da como resultado la formación de la N-(R)-terc-butilsulfonimina. La adición de un reactivo organometálico para dar esta imina puede conseguirse de una forma altamente estereoespecífica como se describe en: Tetrahedron 1999, 55, 8883-8904; J. Org. Chem. 1999, 64, 1278-84 y J. Comb. Chem. 2003, 5, 590-6, y los diastereómeros pueden separarse según sea necesario. La hidrólisis del auxiliar quiral con metanol ácido produce la amina quiral clave adecuada para una funcionalización adicional.



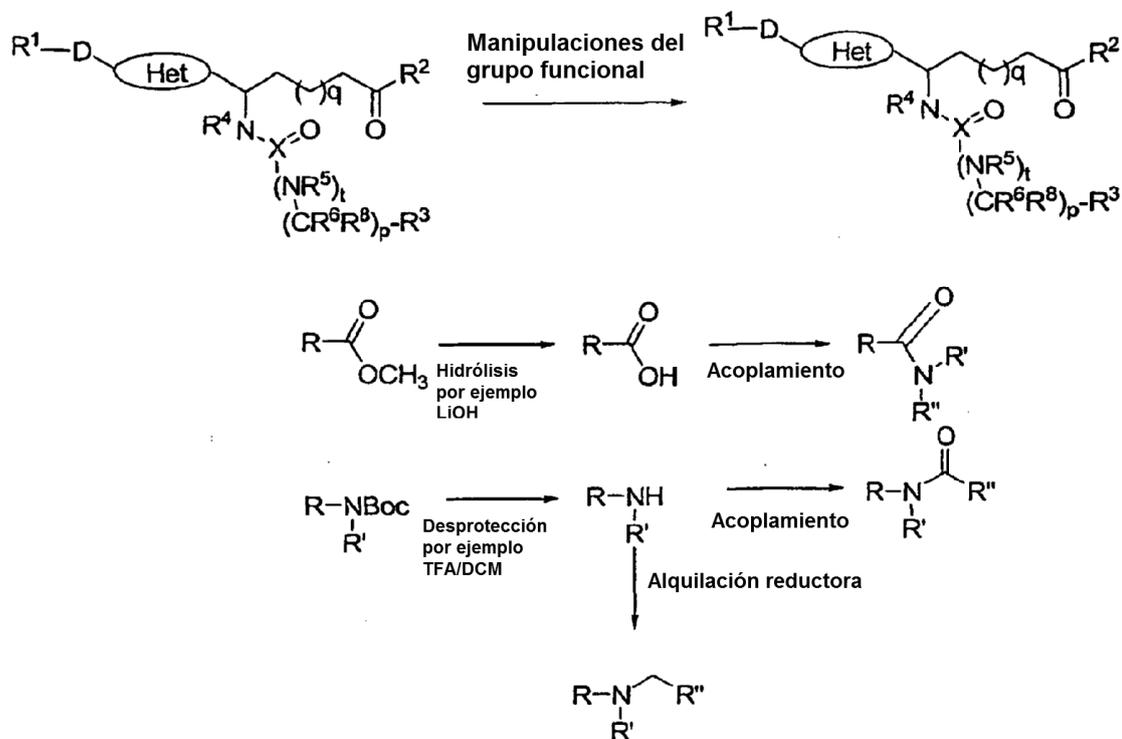
Esquema 13

Las perfluoroalquil cetonas pueden prepararse como se describe en el **esquema 14** por lo que el ácido carboxílico correspondiente se desprotona y después el anión correspondiente se hace reaccionar con anhídrido perfluoroalquil acético, tal como TFAA, en presencia de una base, tal como piridina para producir la fluoroalquil cetona como se describe en Tetrahedron Letters, 1992, 33, 1285-8.



Esquema 14

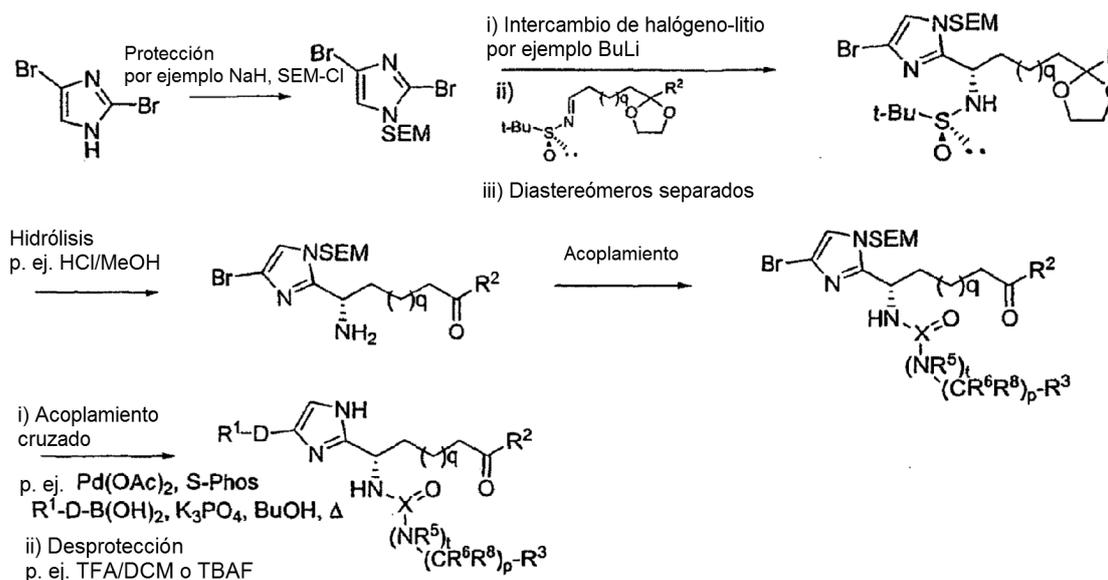
5 En algunas circunstancias los inhibidores deseados pueden convertirse en otros análogos mediante manipulaciones de los grupos funcionales sencillas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los ácidos carboxílicos contenidos en los diversos grupos R^x pueden escindirse y acoplarse para introducir los grupos amida. De forma análoga, las aminas protegidas en los grupos R^x pueden desprotegerse y funcionalizarse con reacciones tales como acoplamiento a derivados de ácido carboxílico o por reacciones de aminación reductora como se muestra en el **Esquema 15**.



Esquema 15

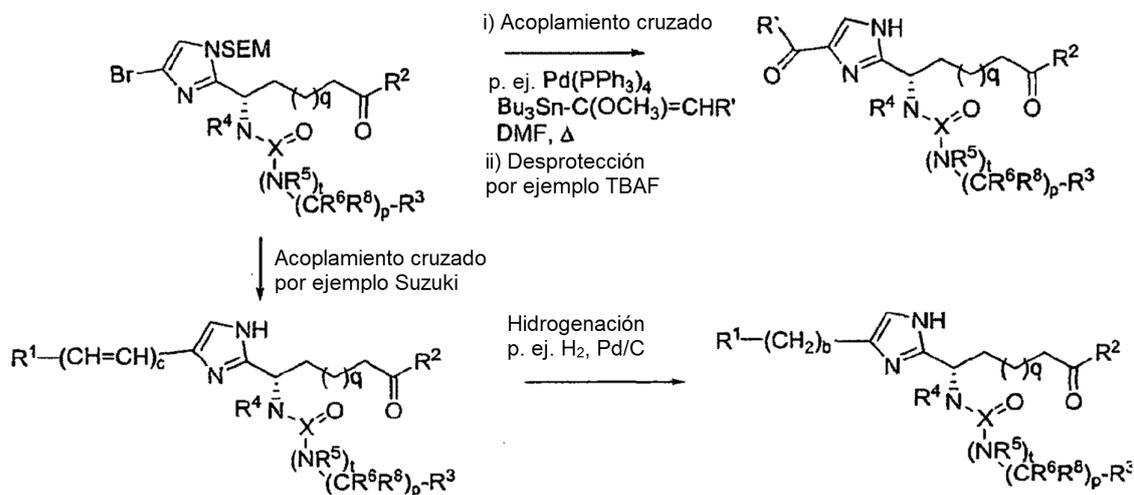
10 Se muestra una modificación del **Esquema 13** en el **Esquema 16**, por lo que el 2,5-dibromoimidazol se protege y después se litia, por intercambio de bromo-litio con BuLi, y se añade a la terc-butilsulfinimina de la cadena alquilo para dar una mezcla de diastereómeros que puede separarse fácilmente por cromatografía. La hidrólisis del auxiliar quiral se consigue fácilmente en un medio ácido y el acoplamiento introduce uno de los grupos protectores. La reacción de entrecruzamiento, por ejemplo la reacción de Suzuki con un ácido borónico en catálisis de paladio, introduce el grupo R^1 -D y la desprotección final libera fácilmente los inhibidores deseados.

15



Esquema 16

5 Se muestra una modificación adicional en el **Esquema 17** por lo que el bromuro puede entrecruzarse en una reacción de Stille con un 1-(1-alcoialquienil)estannano en presencia de un catalizador de paladio (0) y después se hidroliza para producir compuestos con un resto cetona presente en el grupo R¹-D. Como alternativa, si el bromuro se entrecruza en una reacción de Suzuki con un ácido alquenal borónico el producto resultante con el doble enlace presente en el inhibidor puede someterse a una reacción de hidrogenación para producir derivados con grupos alquilo en D.



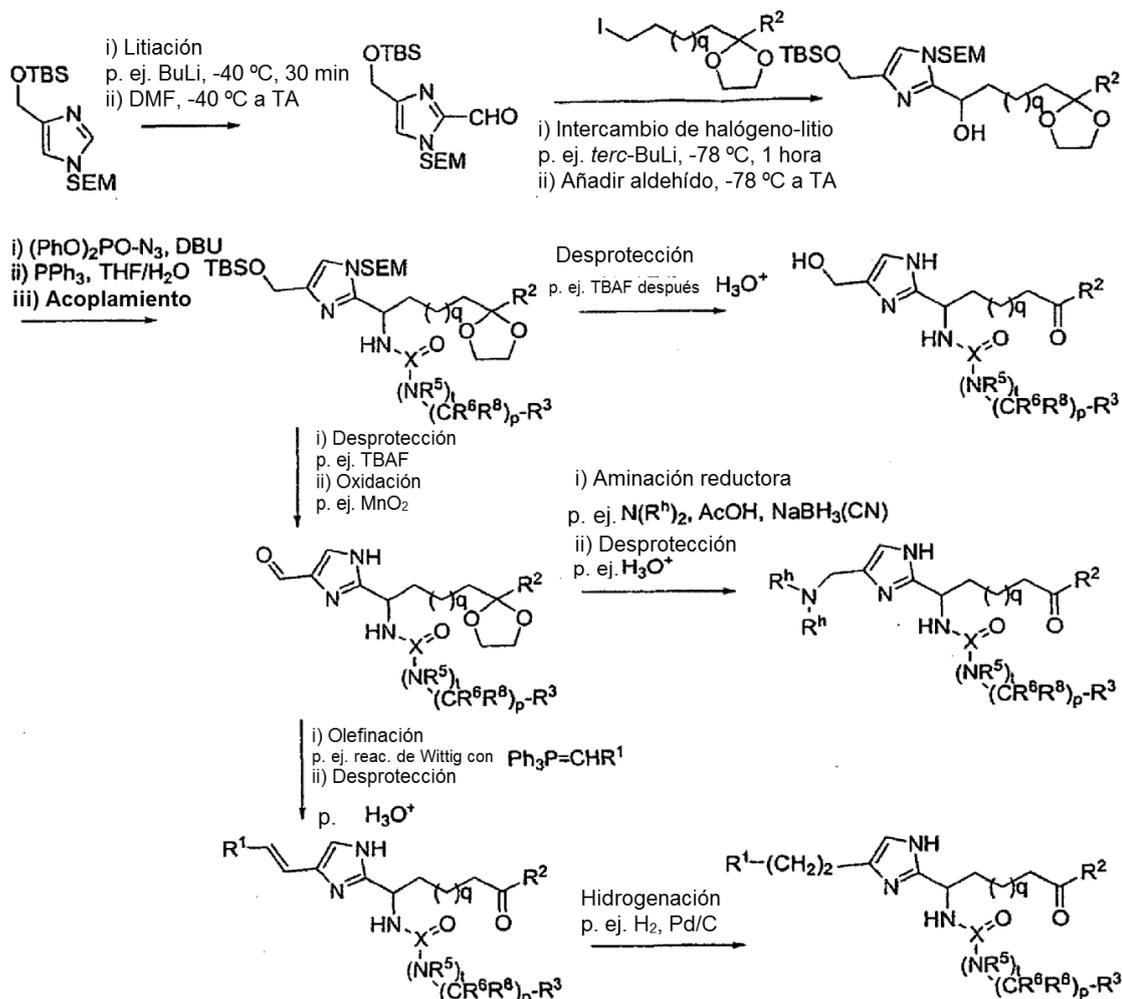
Esquema 17

10

15 Puede hacerse una modificación adicional en la naturaleza del sustituyente R¹-D realizando un grupo hidroximetilo protegido a través de la secuencia sintética como se muestra en el **Esquema 18**. La litación en la posición 2 del imidazol y la inactivación en DMF introduce un grupo aldehído en el imidazol, y este a su vez puede hacerse reaccionar con un reactivo organolitio funcionalizado, que comprende la cadena lateral de los inhibidores, para constituir el núcleo de las moléculas deseadas. La conversión del alcohol secundario resultante en la azida correspondiente y la hidrólisis con PPh₃ en una reacción de Staudinger libera una amina que puede acoplarse para introducir uno de los grupos protectores. Entonces, este componente básico clave puede elaborarse en varias clases diferentes de inhibidores como se ha mostrado anteriormente. Por ejemplo: la desprotección proporciona un grupo hidroximetil R¹-D; mientras que la eliminación de los grupos protectores de silicio y la oxidación proporciona un aldehído clave que, a su vez, puede funcionalizarse por aminación reductora para introducir aminas en la cadena lateral R¹-D, como alternativa el aldehído puede homologarse fácilmente por reacciones tales como olefinaciones de

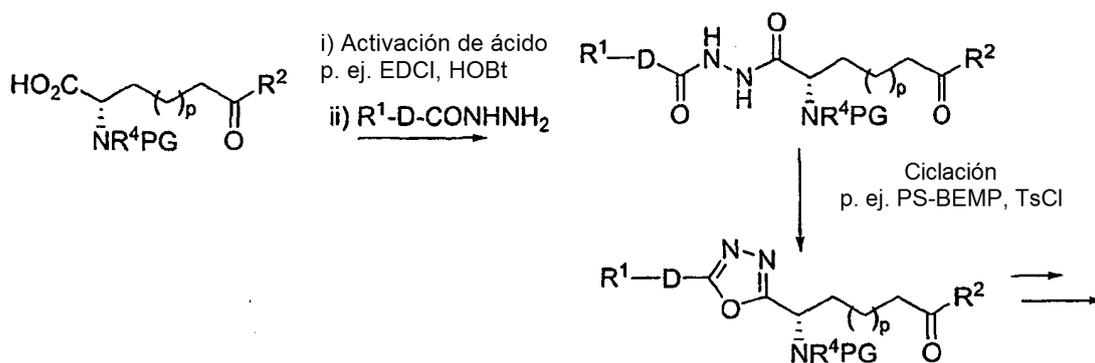
20

Wittig para formar compuestos insaturados que pueden hidrogenarse para dar sus contrapartes saturadas.



Esquema 18

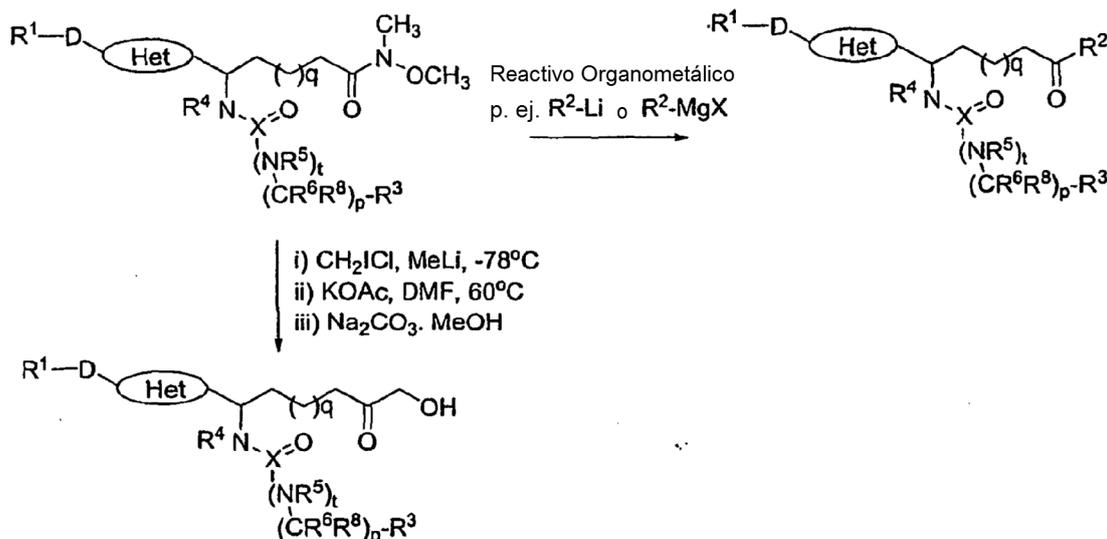
- 5 Se muestra un procedimiento alternativo al **Esquema 8** anteriormente en el **Esquema 19**, en el que una hidrazida que lleva el grupo R¹-D deseado se acopla con un derivado aminoácido activado. Las estrategias de preactivación adecuadas incluyen tratamiento del componente aminoácido con EDCI y HOBt durante 10 minutos antes de la adición de la hidrazida. Después, el compuesto resultante puede ciclarse fácilmente en condiciones deshidratantes, tal como el uso de cloruro de tosilo y BEMP soportado con polímero. Las manipulaciones del grupo funcional
- 10 producen los inhibidores deseados.



Esquema 19

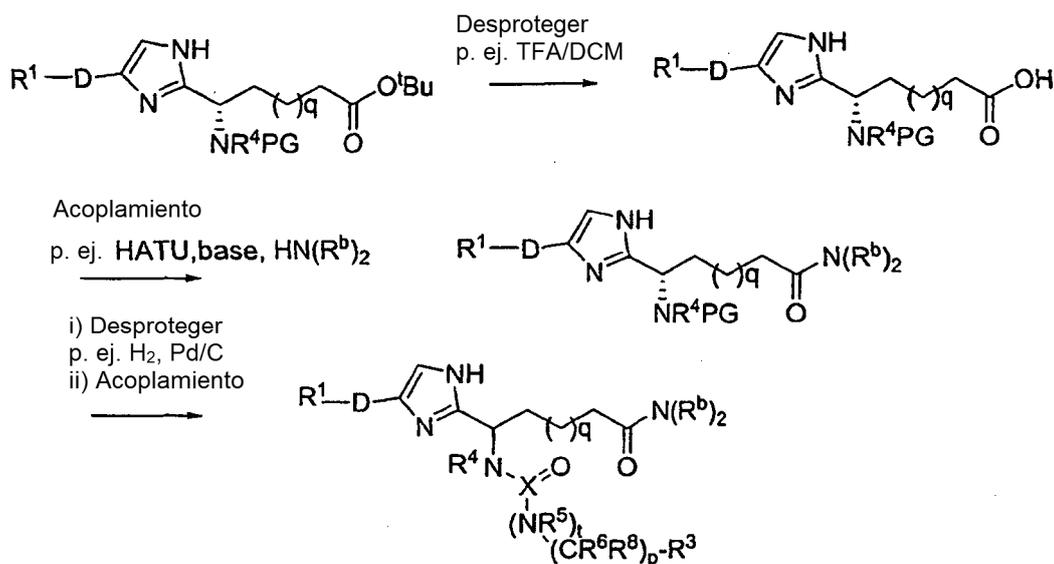
Se muestra un procedimiento para modificar la naturaleza del grupo R^2 en el **Esquema 20** por lo que se trata una amida de Weinreb con un reactivo organometálico, normalmente un reactivo de organolitio o un reactivo de Grignard, para dar lugar a una serie de alquil cetonas y alquil cetonas funcionalizadas. Un ejemplo particular es cuando el organolitio se genera a partir de cloroyodometano. En este caso, el intermedio así formado puede tratarse con acetato potásico para producir la acetoximetilcetona que tras la escisión básica produce la hidroximetil cetona.

Una variante de estos procedimientos (no mostrados) es usar un aldehído en lugar de la amida de Weinreb. En este caso, después de la adición del reactivo organometálico se requiere una etapa de oxidación para dar la cetona correspondiente, esto puede conseguirse con el reactivo de Dess-Martin.



Esquema 20

Se muestra una modificación del **Esquema 6** anteriormente en el **Esquema 21** por lo que a través de la elección cuidadosa de los grupos protectores, tal como el uso de un grupo Cbz como el grupo protector amino, puede escindirse el éster terc-butílico sin tocar el grupo protector amino. Esto permite que la naturaleza del grupo R^2 se varíe y después en una fase final del grupo protector amino puede eliminarse y se introducen varios de los grupos protectores.



Esquema 21

Los compuestos ilustrados descritos en el presente documento se analizaron en mediante los ensayos descritos a continuación y se descubrió que tenían un valor CI_{50} menor de 10 μ m.

5

Ensayos HDACI y NE

Descripción de los ensayos:

10 Los ensayos HDAC_NE y HDACI se utilizan para cuantificar la actividad de la histona desacetilasa (HDAC). El ensayo se realiza en placas de microtitulación de 96 pocillos preincubando diluciones en serie de compuestos con una concentración fija de extracto nuclear HeLa o HDACI purificado y después añadiendo un sustrato/revelador que contiene lisina acetilada que después de la desacetilación emite fluorescencia. La reacción de la desacetilasa se realiza a 37 °C durante 60 minutos, finaliza por la adición de solución reveladora y después se mide la fluorescencia

15 (ex. a 360 nM, em. a 460 nM) usando un lector de placa.

Sistema tampón sustrato HDAC

20 Los reactivos del Ensayo de Actividad Fluorescente HDAC se adquirieron en BioMol Research Laboratories (Plymouth Meeting, PA) y representan el Sistema Sustrato/Revelador Fluor-de-Lys™. Los reactivos incluyen el sustrato fluorescente patentado como una solución madre de 50 mM (KI-104), y el Concentrado Revelador (KI-105). La desacetilación del resto de lisina del sustrato Fluor-de-Lys se cuantifica midiendo la fluorescencia (ex. a 360 nM, em. a 460 nM) después de la adición del Revelador patentado.

25 Reactivos de trabajo:

Reserva TSA: el TSA se proporciona como una solución madre de 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 %
 Tampón de Ensayo: Trh/HCl 25 mM pHB, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA 0,1 mg/ml.
 Solución Sustrato Diluida: el sustrato comercial Fluor-de-Lys 50 mM (KI-104) se diluyó a 150 μ M con Tampón de Ensayo HDAC antes de cada uso. La concentración final en el ensayo es de 30 μ M.
 Solución de Revelador Diluida: el Concentrado Revelador 20X comercial (KI-105) se diluye a 1:167 en Tampón de Ensayo HDAC. Para detener la reacción a esta solución se añade TSA 2 μ M [final]
 Solución de Trabajo HDAC_NE: el extracto nuclear HeLa se diluye en tampón de ensayo antes de cada uso a partir de una alícuota reciente. La concentración final en el ensayo es de 20 μ g/ml.
 Solución de Trabajo HDAC1: la enzima HDAC1 se diluye en tampón de ensayo antes de cada uso a partir de una alícuota de enzima reciente. La concentración final en el ensayo es de 1-2 nM.
 Compuestos: los compuestos de ensayo deben prepararse como una solución de DMSO al 5 % 10x en tampón de ensayo. La concentración final de DMSO en la reacción es del 0,5 %.

40

Diseño experimental:

La reacción se realiza en una microplaca de 96 pocillos en un volumen final de 50 ul/pocillo, de la siguiente manera:

- 5 - Añadir 5 ul de solución DMSO/compuesto
 - Añadir 35 ul de HeLa NE o HDAC1 en tampón de ensayo (o 35 ul de tampón de ensayo en los controles negativos)
 - Incubar durante 10' a temperatura ambiente
 - Comenzar la reacción añadiendo 10 ul de la Solución Sustrato 150 uM
- 10 - Incubar durante 1 h a 37 °C
 - Detener añadiendo 50 ul de Solución de Revelado/TSA 4 uM
 - Incubar durante 10 min a temperatura ambiente
 - Medir la fluorescencia a una Ex. de 360 nM y a una Em. de 460 nM

15 Protocolo para la extracción de núcleos de células HeLa (adherentes o en suspensión)

Para un protocolo de extracción de núcleos de células HeLa S3 (adherentes o en suspensión) se hace referencia a Nare *et al.* 1999 Anal. Biochem., 267: 390-396.

- 20 La preparación de núcleos de células HeLa S3 adherentes ($0,5-1 \times 10^9$ células) se realiza de la siguiente manera: lavar las células dos veces con PBS 1x, raspar las células en PBS 1x, lavar las placas con PBS 1X, agrupar y centrifugar las células a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C, lavar los sedimentos celulares con PBS 1X (células recuento), centrifugar las células a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C, congelar los sedimentos celulares en nitrógeno líquido y conservar a -80 °C.

- 25 La preparación de núcleos de células HeLa S3 en suspensión ($0,5-1 \times 10^9$ células) se realiza de la siguiente manera: recoger células por centrifugación a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C, lavar los sedimentos celulares con PBS 1X, centrifugar las células a 800 x g durante 10 minutos a 4 °C, repetir la etapa de lavado dos veces (células recuento), congelar el sedimento celular en nitrógeno líquido y conservar a -80 °C.

- 30 Volver a suspender los sedimentos celulares en tampón de lisis (5 ml / 1×10^8 células; el tampón contiene: sacarosa 0,25 M, NP40 al 0,45 %, Tris-HCl 10 mM (7,5), NaCl 10 mM, MgCl₂ 5 mM, EGTA 0,1 mM, PMSF 0,5 mM, mezcla de inhibidor proteasa COMPLETE), someter a agitación vorticial durante 10 segundos y dejar en hielo durante 15 minutos, centrifugar mediante amortiguador (25 ml de lisado/amortiguador 5 ml; el amortiguador contiene: sacarosa al 30 %, Tris-HCl 10 mM (7,5), NaCl 10 mM, MgCl₂ 3 mM), centrifugar mediante amortiguador a 1.300 x g durante 10 minutos a 4 °C, retirar el super/amortiguador, volver a suspender en tampón de lisis como se ha indicado anteriormente y volver a centrifugar mediante amortiguador como se ha indicado anteriormente, retirar el super/amortiguador.

- 40 Para la extracción nuclear, volver a suspender los sedimentos nucleares en tampón de extracción de núcleos (13,5 ml / 5 ml de sedimento nuclear, el tampón de extracción de núcleos contiene: Hepes 50 mM pH 7,4, someter a ultrasonido en suspensión sobre hielo (1 min, control de rendimiento entre 4 y 5), dejar en hielo durante 30 minutos; centrifugar 100.000 x g durante 1 h a 4 °C, mantener más en hielo, repetir las etapas de ultrasonido/hielo/centrifugación, dos veces más, agrupar tres sobrenadantes y dializar en Hepes 50 mM pH 7,4/glicerol al 10 %, y congelar instantáneamente alícuotas adecuadas en nitrógeno líquido y conservar a -80 °C.

Protocolo de extracción y purificación de HDAC1 marcado con flag expresado en células HeLa

- 50 Células HeLa transfectadas transitoriamente con pCDNA3-HDAC1-FLAG se cultivaron hasta el 80 % de confluencia en discos de cultivo de 10 cm en DMEM, suero bovino Fetal al 10 % complementado con antibióticos y glutamina. Las células se lavaron con 10 ml de PBS frío y se rasparon en 2 ml de PBS. Las células se centrifugaron durante 5 minutos a 800 x g a 4 °C, se lavaron con PBS 30 ml y volvieron a suspenderse en 10 ml de PBS, se contaron, volvieron a centrifugarse y se congelaron a -80 °C.

- 55 El sedimento celular congelado volvió a suspenderse en 1 ml de tampón de lisis hipotónico (LB: Hepes 20 mM pH 7,9, EDTA 0,25 mM, glicerol al 10 %) que contenía inhibidor de proteasa COMPLETE y se incubó en hielo durante 15 minutos, seguido por homogeneización en un homogeneizador DounceB de 2 ml (25 golpes). Se añadió KCl 150 mM y NP-40 al 0,5 % al homogeneizado y la solución se sometió a ultrasonido dos veces durante 30 segundos (rendimiento 5/8, coeficiente de utilización 90) y se incubó durante 1 hora a 4 °C. Después de 30 minutos de centrifugación a 12000 rpm y a una temperatura de 4 °C, el sobrenadante (extracto soluble) se recogió y la concentración de proteína se determinó usando el ensayo BIORAD.

- 65 La resina de afinidad anti-FLAG M2 (Sigma) se lavó tres veces con TBS y dos veces con LB. Se añadieron 10 µl de la resina lavada con LB/mg de proteína (2-3 µg de HDAC1 marcada con flag) al extracto soluble (1 ml) y se incubó durante una noche a 4 °C mezclando cuidadosamente. Después, la resina se recogió por centrifugación, se lavó una vez con LB, dos veces con LB + NP40 al 0,1 % y dos veces con tampón de elución (Hepes 50 mM, pH 7,4, glicerol al

5 %, KCl 100 mM, Triton X-100 al 0,01 %).

La HDAC purificada por afinidad se eluyó la resina por la adición de un exceso de 10 veces (con respecto a la resina) de tampón de elución que contenía péptido 3XFLAG 100 µg/ml (SIGMA). La concentración de HDAC purificada se determinó por análisis de transferencia de Western.

En la bibliografía se dan a conocer otros ensayos y pueden realizarse fácilmente por los expertos en la técnica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

Bis(trifluoroacetato) de 1-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil)piperidinio (A4)

Etapa 1: Ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxononanoico (A1)

Se disolvió éster metílico del ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxononanoico (1 equiv.) en una mezcla 1:1 de THF y agua a TA, se añadió LiOH hidrato (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se repartió entre HCl 0,1 M y DCM, se separó y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite incoloro A1 obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₁₄H₂₅NO₅ requiere: 287, observado: 288 (M+H)⁺.

Etapa 2: [(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)octil]carbamato de terc-butilo (A2)

Una solución de A1 (1 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH se agitó durante 30 min a TA y después se concentró a presión reducida. A la sal resultante se le añadió 2-bromoacetofenona (1 equiv.) en DMF y la mezcla se agitó durante 1 h a TA en una atmósfera de N₂. La DMF se retiró mediante destilación azeotrópica con xileno. Se añadió EtOAc, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Una solución del aceite resultante y acetato amónico (20 equiv.) en xileno se calentó a reflujo (temperatura de baño a 150 °C) durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 2), una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1,5:1) para obtener el imidazol A2 en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,50-9,60 (1H, m), 7,82-7,40 (2H, m), 7,38-7,29 (2H, m), 7,22-7,15 (2H, m), 5,13 (1H, s a), 4,68-4,55 (1H, m), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,22-2,06 (4H, m), 1,99-1,80 (1H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,40-1,27 (4H, m). MS (ES) C₂₂H₃₁N₃O₃ requiere: 385, observado: 386 (M+H)⁺.

Etapa 3: Bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-amino-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo (A3)

Se disolvió A2 (1 equiv.) en TFA/DCM (1:1) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se dejó a alto vacío durante 3 h más. La sal de amina en bruto A3 se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₁₇H₂₃N₃O requiere: 285, observado: 286 (M+H)⁺.

Etapa 4: Bis(trifluoroacetato) de 1-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil)piperidinio (A4)

A una solución de A3 (1 equiv.) y Et₃N (2,2 equiv.) en DMF se le añadió una solución de EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBT (1,2 equiv.) y ácido 1-metilpiperidin-3-carboxílico (1,2 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó a TA durante 16 h y el material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el imidazol A4 en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,96-8,91 (1H, m), 7,98 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,45-7,32 (1H, m), 5,06-4,90 (1H, m), 3,16-2,67 (8H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,05 (3H, s), 2,03-1,16 (12H, m). MS (ES) C₂₄H₃₄N₄O₂ requiere: 410, observado: 411 (M+H)⁺.

EJEMPLO 2

Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo (B1)

A una solución del Ejemplo 1, A3 y Et₃N (1,1 equiv.) en DCM se le añadió cloruro de 4-metoxibenceno sulfonilo (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y la mezcla se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título B1 en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 8,87 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,60-7,52 (4H, m), 7,51-7,40 (3H, m), 7,31 (1H, s), 6,79-6,63 (2H, m), 4,78-4,65 (1H, m), 3,51 (3H, s), 2,37

(2H, t, J = 7,3 Hz), 2,04 (3H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,51-1,32 (3H, m), 1,31-1,14 (3H, m). MS (ES) C₂₄H₂₉N₃O₄S requiere: 455, observado: 456 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3

bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-([2-(dimetilamonio)etil](metil)amino)-sulfonil]amino)-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io (C2)

Etapa 1: Cloruro de 2-[(clorosulfonil)(metil)amino]-N,N-dimetiletanaminio (C1)

A una solución de cloruro de sulfuro (1,0 equiv.) en CHCl₃ a 0 °C se le añadió gota a gota trimetiletildiamina (1,0 equiv.) durante 15 min. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se dejó a alto vacío durante 4 h. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,46-3,29 (4H, m), 2,83 (6H, s), 2,60 (3H, s).

Etapa 2: bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-([2-(dimetilamonio)etil](metil)amino)-sulfonil]amino)-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io (C2)

A una solución del Ejemplo 1, A3 y Et₃N (4 equiv.) en DCM se le añadió C1 en bruto (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título C2 en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,18 (1H, s a), 7,87 (1H, s a), 7,83-7,71 (2H, m), 7,58-7,28 (3H, m), 4,64-4,45 (1H, m), 3,41-3,16 (4H, m), 2,79 (6H, s), 2,63 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,05 (3H, s), 1,98-1,78 (2H, m), 1,53-1,19 (6H, m). MS (ES) C₂₂H₃₅N₅O₃S requiere: 449, observado: 450 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4

Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (D1)

A una solución del Ejemplo 1, A3 y Et₃N (1 equiv.) en DCM se le añadió una solución de clorhidrato de EDC (1,2 equiv.), HOBT (1,2 equiv.) y ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,2 equiv.) en DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1,5 h, después la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título D1 en forma de un polvo mullido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆+TFA) δ: 14,43 (2H, s a), 10,61 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,05 (1H, s), 7,79-7,73 (2H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 15,3 Hz), 3,48 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,36-2,27 (5H, m), 2,03 (3H, s), 1,97-1,83 (2H, m), 1,43-1,13 (6H, m). MS (ES) C₂₉H₃₄N₄O₃ requiere: 486, observado: 487 (M+H)⁺.

Ejemplos 5-31 se fabricaron de acuerdo con los esquemas de reacción y los procedimientos dados en los Ejemplos 1-4.

Ejemplo	Nombre	(M + H) ⁺	Procedimiento del Ejemplo Número
5	tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(2-oxo-2-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)etil]piperazinadiio	426	1
6	bis(trifluoroacetato) de 1-etil-2-([(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piperidinio	411	1
7	bis(trifluoroacetato) de 1-(3-oxo-3-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)propil]piperidinio	425	1
8	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-[(1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	397	1
9	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-([(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piperidinio	411	1
10	trifluoroacetato de 2-[(1S)-7-oxo-1-[(2-tienilcarbonil)amino]octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	396	1
11	trifluoroacetato de 2-[(1S)-7-oxo-1-[(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino]octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	397	1
12	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	412	1

13	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilsulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	484	2
14	trifluoroacetato de 2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	4
15	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-cianofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io trifluoroacetato	451	2
16	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(2-naftilsulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	476	2
17	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	461	2
18	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1-benzotien-3-ilsulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	482	2
19	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-clorofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	460	2
20	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-metoxifenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	456	2
21	bis(trifluoroacetato) de 1,2-dimetil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)sulfonil)-1H-imidazol-1-io	444	2
22	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	445	2
23	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	441	1
24	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	441	1
25	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(4-Fluorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	429	1
26	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	445	1
27	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(4-Bromofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	489	1
28	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	445	1
29	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	479	1
30	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(4-cianofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	436	1
31	bis(trifluoroacetato) de 4-[[1-[5-(3-cianofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	436	1

Ejemplos 32 y 33

Trifluoroacetato de 4-((1S)-1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio (E2a) y bis(trifluoroacetato) 4-((1S)-1-(4,5-difenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio (E2b)

Etapa 1: [(1S)-1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil]carbamato de terc-butilo (E1a) y [(1S)-1-(4,5-difenil-1,3-imidazol-2-il)-7-oxooctil]carbamato de terc-butilo (E1b)

Una solución del Ejemplo 1, Al y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH se agitó a TA durante 30 min y después se concentró a sequedad a presión reducida. A la sal resultante disuelta en DMF se le añadió 2-bromo-1,2-difeniletanona (1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a TA y después la DMF se retiró a presión reducida. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró y el filtro se lavó con más cantidad de EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Una solución del aceite resultante y NH₄OAc (20 equiv.) en xileno se calentó a reflujo (temperatura de baño a 150 °C) durante 90 min y después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con H₂O (x 2), NaHCO₃ ac. sat., y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El aceite de color

pardo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[(1S)-1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil]carbamato de terc-butilo: MS (ES) C₂₈H₃₄N₂O₄ requiere: 462, observado: 463 (M+H)⁺.

[(1S)-1-(4,5-difenil-1,3-imidazol-2-il)-7-oxooctil]carbamatos de terc-butilo: MS (ES) C₂₈H₃₅N₃O₃ requiere: 461, observado: 462 (M+H)⁺.

Etapa 2: Trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio (E2a) y bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-(4,5-Difenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio (E2b)

La mezcla de carbamatos de la etapa anterior (E1a y E1b) se disolvió en TFA/DCM (1:1) y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió una solución de EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y cloruro de 4-carboxi-1-metilpiperidinio (1,2 equiv.) en DMF seguido de Et₃N (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 4 h. Los productos se aislaron por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18), para producir en primer lugar el imidazol E2a y después el oxazol E2b. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar los compuestos del título en forma de aceites incoloros.

Primer eluido: bis(trifluoroacetato) de (4-(((1S)-1-(4,5-difenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio: MS (ES) C₃₀H₃₈N₄O₂ requiere: 486, observado: 487 (M+H)⁺.

Segundo eluido: trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,50-9,13 (1H, m), 8,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,65-7,30 (10H, m), 5,01 (1H, m), 3,51-3,24 (2H, m), 3,22-2,84 (2H, m), 2,82-2,70 (3H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 3,6 Hz), 2,05 (3H, s), 2,02-1,64 (6H, m), 1,54-1,19 (6H, m). MS (ES) C₃₀H₃₇N₃O₃ requiere: 487, observado: 488 (M+H)⁺.

Los Ejemplos 34-86 se fabricaron de acuerdo con los esquemas de reacción y los procedimientos dados en los Ejemplos 14, 32 y 33.

Ejemplo	Nombre	(M + H) ⁺	Procedimiento del Ejemplo Número
34	Cloruro de 2-((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	1
35	Dicloruro de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)carbonil)piperidinio	411	1
36	tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)carbonil]fenil]piperazinadiio	488	1
37	bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)carbonil)-1-piridin-2-ilpiperidinio	474	1
38	bis(trifluoroacetato) de 3-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)etil)-6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-4-io	466	1
39	bis(trifluoroacetato) de 2-(3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)propil)-2-azoniabicciclo[2,2,1]heptano	437	1
40	tris(trifluoroacetato) de 4-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)-1-piridin-3-iletil)morfolin-4-io	490	1
41	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)piperidinio	425	32
42	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-(5-bifenil-4-il-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio	487	1
43	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil)piperidinio	461	1
44	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio	445	1
45	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio	547	1
46	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]octil)amino)carbonil)piperidinio	479	1
47	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	451	2
48	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(fenilsulfonil)amino]octil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	426	2
49	bis(trifluoroacetato) de 4-metil-7-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)sulfonil)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-io	497	2
50	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	504	2

51	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-cloro-2-tienil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	466	2
52	bis(trifluoroacetato) de 1,3,5-trimetil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)sulfonil)-1H-pirazol-1-io	458	2
53	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	529	2
54	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	580	2
55	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-isoxazol-3-il-2-tienil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	499	2
56	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]octil)amino)carbonil]piperidinio	479	1
57	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	477	1
58	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	447	1
59	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-Nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	471	2
60	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-Nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	471	2
61	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((4-(acetilamino)fenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	483	2
62	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-cianofenil)sulfonil)aminol)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	451	2
63	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-cloro-4-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	485	2
64	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-Fluoro-4-nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	489	2
65	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-(metoxicarbonil)-3-tienil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	490	2
66	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2,5-dimetoxifenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	486	2
67	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-Fluorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	444	2
68	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-ciano-4-fluorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	469	2
69	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	492	2
70	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	492	2
71	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2,1,3-benzotiazol-5-il]sulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	484	2
72	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]sulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	468	2
73	bis(trifluoroacetato) de 2-Morfolin-4-il-5-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)sulfonil]piridinio	512	2
74	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2,1,3-benzoxadiazol-4-il]sulfonil)amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	468	2
75	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((4-Fluorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	444	2
76	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((4-Nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	471	2
77	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-Fluorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	444	2
78	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	486	2
79	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((3,4-difluorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	462	2
80	bis(trifluoroacetato) de 5-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)sulfonil]isoquinolinio	477	2
81	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((4-Carboxifenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	470	2

82	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-(3-tienil)-1H-imidazol-3-io-2-il]octil]amino]carbonil]piperidinio	417	1
83	tris(trifluoroacetato) de 2-[2-((1S)-1-[[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino]-7-oxooctil)-1H-imidazol-3-io-5-il]piperidinio	412	1
84	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	515	1
85	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-(3-fenilisoxazol-5-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]octil]amino]carbonil]piperidinio	478	1
86	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-[6-metil-2-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-il]-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio	540	1

EJEMPLO 87**1-Metil-4-[[[(1S)-1-[1-metil-4-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio bis(trifluoroacetato) (F3)**

5

Etapa 1: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxo nonanoato de 2-(2-naftil)-2-oxoetil (F1)

10 Una solución del Ejemplo 1, Al y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH se agitó durante 30 min a TA y después se concentró a sequedad a presión reducida. A la sal resultante en DMF se le añadió 2-bromo-1-(2-naftil)etanol (1 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y la DMF se retiró a presión reducida. Se añadió EtOAc, la mezcla se filtró y el filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El aceite incoloro obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₂₆H₃₃NO₆ requiere: 455, observado: 456 (M+H)⁺.

Etapa 2: Trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-oxooctil]-1-metil-4-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (F2)

15 A una solución de F1 en xileno se le añadieron NH₄OAc (10 equiv.) y MeNH₃OAc (10 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño a 150 °C) durante 90 min. Después de enfriar a TA, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el producto deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₂₇H₃₅N₃O₃ requiere: 449, observado: 450 (M+H)⁺.

Etapa 3: Bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[1-metil-4-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio (F3)

25 Se disolvió F2 en TFA/DCM (1:1) y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida.

30 Al residuo resultante se le añadió una solución de EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y cloruro de 4-carboxi-1-metilpiperidinio (1,2 equiv.) en DMF seguido de DIPEA (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después el producto F3 se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el producto final en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,62-9,20 (1H, m), 8,69 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,01-7,81 (5H, m), 7,59-7,44 (2H, m), 5,05 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,50-3,22 (2H, m), 3,20-2,82 (2H, m), 2,81-2,70 (3H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 3,6 Hz), 2,06 (3H, s), 2,02-1,64 (6H, m), 1,54-1,19 (6H, m). MS (ES) C₂₉H₃₈N₄O₂ requiere: 474, observado: 475 (M+H)⁺.

EJEMPLO 88**2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil]acetamida (G5)****Etapa 1: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-hidroxidecanoato de metilo (G1)**

45 A una solución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico en THF anhidro a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente una solución de BH₃·Me₂S en THF (2 M, 2 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y durante 3 h a 55 °C. La reacción se interrumpió con MeOH y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₁₆H₃₁NO₅ requiere: 317, observado: 318 (M+H)⁺.

50

Etapa 2: (2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-8-hidroxicanohidrazida (G2)

5 Se disolvió G1 se disolvió en ⁱPrOH y se añadió NH₂NH₂·H₂O (3 equiv.), después la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se repartió entre DCM y H₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₁₅H₃₁N₃O₄ requiere: 317, observado: 318 (M+H)⁺.

Etapa 3: {(1S)-7-Hidroxi-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]nonil}carbamato de terc-butilo (G3)

10 A una solución del 2-naftonitrilo en MeOH anhidro se le añadió gota a gota una solución de NaOMe en MeOH (31%, 1 equiv.). La mezcla se calentó a 40 °C durante 5 min y después se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se dejó en reposo a 5 °C durante una noche y después se neutralizó con AcOH y se añadió a G2. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se suspendió en tolueno anhidro y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a TA, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc al 50%/éter de petróleo como eluyente para dar el producto deseado se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₂₆H₃₆N₄O₃ requiere: 452, observado: 453 (M+H)⁺.

Etapa 4: {(1S)-1-[3-(2-Naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil}carbamato de terc-butilo (G4)

20 A una solución de G3 en DCM anhidro se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a TA y después se añadió NaHCO₃ ac. sat. (que contenía Na₂S₂O₃ (6 equiv.)) y la mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase de H₂O se lavó con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) C₂₆H₃₄N₄O₃ requiere: 450, observado: 451 (M+H)⁺.

Etapa 5: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]acetamida (G5)

30 Se disolvió G4 en una mezcla de DCM y TFA (1:1) y se agitó a TA. Después de 20 min, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida.

35 Al residuo se le añadió una solución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 equiv.), HOBt (1,3 equiv.) y EDC.HCl (1,3 equiv.) en DMF (mezclada previamente durante 3 min) seguido de DIPEA (1,3 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (TFA al 0,1%) y acetonitrilo (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18), las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el producto final en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,57 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,18-7,18 (4H, m), 7,65-7,49 (2H, m), 7,16-6,98 (2H, m), 6,64-6,54 (1H, m), 5,00 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,60-3,40 (2H, m), 2,40-2,23 (7H, m), 1,98-1,72 (2H, m), 1,45-1,11 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₃₃H₃₇N₅O₃ requiere: 551, observado: 552 (M+H)⁺.

EJEMPLO 89**2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil]acetamida (H4)**

45 Etapa 1: 6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fenil-2-tienil)hexan-1-ol (H1)

50 A una mezcla agitada de Mg (2,5 equiv.) en THF anhidro en una atmósfera de Ar se le añadió 12 (>5% en mol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución se volvió incolora. Después, se añadió gota a gota 2-(5-bromopentil)-2-etil-1,3-dioxolano (2,2 equiv.) [Sanghee, K. y col Synthesis 2003, 14, 2194-2198], tras la adición completa la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. El reactivo de Grignard resultante obtenido se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

55 La solución de Grignard resultante se añadió a una solución de 4-feniltiofeno-2-carbaldehído (1 equiv.) en THF a 0 °C en una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución sat. de NH₄Cl y el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo al 90%/EtOAc para proporcionar el alcohol deseado H1. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7,60-7,50 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,42-7,32 (3H, m), 7,33-7,27 (2H, m), 5,05-4,89 (1H, t, J = 7,3 Hz), 4,88-4,83 (1H, s), 3,94-3,89 (4H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,40-1,25 (6H, m), 0,90-0,80 (3H, m). MS (ES) C₂₁H₂₈O₃S requiere: 360, observado: 361 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-[6-Azido-6-(4-fenil-2-tienil)hexil]-2-etil-1,3-dioxolano (H2)

65 El alcohol H1 se disolvió en tolueno, para dar una solución de 0,5 M, junto con difenilfosforazida (DPPA, 1,2 equiv.) y después se añadió DBU (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante una noche. Después de

enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O y después con una solución al 5% de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo al 50%/EtOAc para proporcionar H2. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,62-7,55 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,45-7,20 (5H, m), 4,65 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,95 (4H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,45-1,25 (6H, m), 0,9-0,8 (3H, m). MS (ES) C₂₁H₂₇N₃O₂S requiere: 385, observado: 386 (M+H)⁺.

Etapa 3: [6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fenil-2-tienil)hexil]amina (H3)

La azida H2 se disolvió en MeOH y se agitó en presencia de Pd al 10%/C en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La atmósfera de H₂ se eliminó y se introdujo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con MeOH y los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo al 30%/EtOAc para proporcionar la amina H3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,45-7,35 (3H, m), 7,33-7,28 (2H, m), 4,67 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,90 (4H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,45-1,25 (6H, m), 0,90-0,80 (3H, m). MS (ES) C₂₁H₂₉NO₂S requiere: 359, observado: 360 (M+H)⁺.

Etapa 4: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil]acetamida (H4)

A una solución agitada de ácido (5-metoxi-2-metil-1-indol-3-il)acético (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y EDCI (1,2 equiv.) en DCM se le añadió H3. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución 0,25 M de HCl, una solución 0,25 M de NaOH y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La N-[6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fenil-2-tienil)hexil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida resultante se recogió en una solución 1 M HCl (4 equiv.) y THF y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 M y la cetona se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título H4 en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 9,00-8,90 (1H, s a), 7,52 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,43-7,34 (3H, m), 7,32-7,22 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (1H, s), 6,97 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,17 (1H, c, J = 6,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,56-3,50 (2H, s a), 2,45-2,30 (7H, m), 1,90-1,20 (8H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₃₁H₃₆N₂O₃S requiere: 516, observado: 517

Ejemplo	Nombre	(M + H) ⁺	Procedimiento del Ejemplo Número
90	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(1-benzotien-3-il)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	467	1
91	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(3,4-difluorobenzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	426	1
92	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(4-(acetilamino)benzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	447	1
93	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(4-(Aminosulfonil)benzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	469	1
94	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino]carbonil]piperidinio	391	1
95	bis(trifluoroacetato) de 3-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino]carbonil]piperidinio	391	1
96	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)carbonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	409	1
97	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)carbonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	448	1
98	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(3-Nitrobenzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	435	1
99	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(3-cianobenzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	415	1
100	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(4-cianobenzoil)amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	415	1
101	trifluoroacetato de 1-metil-4-[[[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil]amino]carbonil]piperidinio	441	89
102	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-6-Carboxi-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	463	107
103	trifluoroacetato de 2-[(1S)-6-Carboxi-1-[[[3-nitrofenil]sulfonil]amino]hexil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	523	326
104	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-6-Carboxi-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio	443	107

105	trifluoroacetato de 2-((1S)-6-Carboxi-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io	519	107
106	trifluoroacetato de 2-((1S)-6-Carboxi-1-(((3-nitrofenil)sulfonyl]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io	503	107

EJEMPLO 107**Trifluoroacetato de 2-((1S)-6-carboxi-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (I6)**Etapa 1: 6-[(2S,5R)-5-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazin-2-il]hexanoato de terc-butilo (I1)

A una solución agitada de (2R)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (1,0 equiv.) en THF a -78 °C, se le añadió gota a gota durante 10 min una solución de BuLi (1,6 N en hexano, 1,0 equiv.) y la agitación continuó a -78 °C durante 45 min. Después, se añadió mediante una cánula una solución enfriada previamente de 6-yodohexanoato de terc-butilo (1,0 equiv.) en THF durante 5 min y la reacción se agitó durante una noche, calentando lentamente a TA. Después, la reacción se dejó en agitación a TA durante una hora más y se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de NH₄Cl. La capa de THF se retiró por decantación y se concentró a presión reducida, mientras tanto la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos de EtOAc se usaron para disolver de nuevo el residuo oleoso de THF y esta solución se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (I1).

Etapa 2: 1-metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]octanodioato de 8-terc-butilo (I2)

Se disolvió I1 en THF (solución 0,12 M) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo; se añadió HCl 1 M (4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 20 min a la misma temperatura. Se añadió NaOH 1 M (4 equiv.), la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas recogidas se trataron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), después el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite de color amarillo pálido obtenido se disolvió en 1,4-dioxano/agua (1:1, solución 0,09 M) después se añadieron NaHCO₃ (4 equiv.) y Boc₂O (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. El dioxano se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El aceite de color ámbar se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (4:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,00 (1H, s a), 4,30 (1H, s a), 3,75 (3H, s), 2,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,70-1,80 (1H, m), 1,70-1,50 (3H, m), 1,45 (18H, s), 1,40-1,27 (4H, m). MS (ES) C₁₈H₃₃NO₆ requiere: 359, observado: 360 (M+H)⁺.

Etapa 3: Ácido (2S)-8-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxooctanoico (I3)

Se disolvió I2 en una mezcla de THF y H₂O (4:1, solución 0,35 M) a TA y se añadió LiOH·H₂O (1,1 equiv.) y después la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió HCl 1 M hasta pH 4-5, después el THF se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3); las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). Después de la retirada del disolvente el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo, se usó en la siguiente etapa sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,23 (1H, s a), 4,13 (1H, s a), 2,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-1,90 (1H, m), 1,70-1,50 (3H, m), 1,45 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,50-1,25 (4H, m) MS (ES) C₁₇H₃₁NO₆ requiere: 345, observado: 346 (M+H)⁺.

Etapa 4: (7S)-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanoato de terc-butilo (I4)

Una solución de I3 y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH (solución 0,47 M) se agitó durante 30 min a TA y después se concentró a presión reducida. A la sal resultante se le añadió 2-bromo-1-(2-naftil)etanona (1 equiv.) en DMF (solución 0,27 M) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA en una atmósfera de N₂. La DMF se eliminó a presión reducida, por destilación azeotrópica con tolueno. Se añadió EtOAc, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Una solución del aceite resultante y NH₄OAc (20 equiv.) en xileno se calentó a reflujo (temperatura del baño a 150 °C) durante 2 h. El exceso de NH₄OAc y H₂O se retiraron usando un purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 2), solución ac. sat. de NaHCO₃, agua (x 2) y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (de 9:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 11,83 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,00-7,75 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,53-7,35 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,55-4,70 (1H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,95-1,65 (2H, m), 1,60-1,15 (6H, m), 1,40 (9H, s), 1,38 (9H, s). MS (ES) C₂₉H₃₉N₃O₄ requiere: 493, observado: 494 (M+H)⁺.

Etapa 5: bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-amonio-6-carboxihexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (I5)

El compuesto anterior I4 se disolvió en TFA/DCM (1:1) (solución 0,2 M) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se concentró a presión reducida, por destilación azeotrópica con tolueno. La sal del ácido amino en bruto se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₂₀H₂₃N₃O₂ requiere: 337, observado: 338 (M+H)⁺.

Etapa 6: Trifluoroacetato de 2-((1S)-6-carboxi-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (I6)

Una solución de EDC.HCl (1 equiv.), HOBT (1 equiv.) y ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1 equiv.) en DMF se mezcló previamente a TA durante 1 h, y después se añadió a una solución de I5 y ¹PrNET₂ (3 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó durante 3 h a TA y después de este tiempo el producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo mullido de color blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,56 (1H, s a), 12,00 (1H, s a), 10,62 (1H, s), 8,65 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,20-7,80 (6H, m), 7,59 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,68 Hz), 6,97 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,10-5,00 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,65-3,40 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,16 (2H, s a), 2,05-1,95 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) C₃₂H₃₄N₄O₄ requiere: 538, observado: 539 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 108**Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-(hidroxiamino)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (J1)**

Se preparó 2-((1S)-6-carboxi-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol como se ha descrito en el Ejemplo 107 etapa 6. Una vez que se completó el acoplamiento, a la solución de reacción de acoplamiento se le añadieron EDC.HCl (1,5 equiv.) y HOBT (1,5 equiv.) y después de 1 h a TA se añadieron hidroxilamina.HCl (1,5 equiv.) y DIPEA (1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche, después el producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,44 (1H, s a), 10,62 (1H, s a), 10,31 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,01-7,86 (3H, m), 7,61 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 5,03 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,65-3,40 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,03-1,85 (2H, m), 1,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) C₃₂H₃₅N₅O₄ requiere: 553, observado: 554 (M+H)⁺.

Ejemplo	Nombre	(M + H) ⁺	Procedimiento del Ejemplo Número
109	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((3-Fluoro-4-nitrobenzoi)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	453	1
110	bis(trifluoroacetato) de 2-ciano-5-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil)amino)carbonil)piridinio	416	1
111	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((4-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	501	2
112	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-1-((3-nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io	522	2
113	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-(((2-(dimetilamonio)etil)(metil)amino)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	500	3
114	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-((1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino)octil)-1H-imidazol-1-io	447	1
115	trifluoroacetato de 5-(3-clorofenil)-2-((1S)-1-((4-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io	485	2
116	trifluoroacetato de 5-(3-clorofenil)-2-((1S)-1-((3-nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io	507	2
117	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((4-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io	481	2
118	trifluoroacetato de 5-(3-metoxifenil)-2-((1S)-1-((3-nitrofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io	501	2
119	trifluoroacetato de 5-(3-metoxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-((1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino)octil)-1H-imidazol-1-io	427	1

121	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-metoxifenil)-2-[(1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-1H-imidazol-1-io	427	1
122	bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	441	1
123	bis(trifluoroacetato) de (3S)-1-isopropil-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]piperidinio	469	1
124	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-clorofenil)-2-[(1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-1H-imidazol-1-io	431	
125	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	447	1
126	bis(trifluoroacetato) de 4-metil-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]morfolin-4-io	463	1
127	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano	473	1
128	bis(trifluoroacetato) de 4-[2-(((1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)-1-metil-2-oxoetil]morfolin-4-io	461	1
130	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-metoxifenil)-2-[(1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-1H-imidazol-1-io	427	1
131	bis(trifluoroacetato) de (3R)-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	441	1
132	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-clorofenil)-2-[(1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-1H-imidazol-1-io	431	1
133	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	447	1
134	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	501	1
135	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil)amino)carbonil]piperidinio	425	1

EJEMPLO 136**2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)acetamida (K5)**

5

Etapa 1: N'-(2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-8-hidroxicanoil-2-naftohidrazida (K1)

Se agitaron ácido naftil-2-carboxílico, HOBt (1 equiv.) y EDC.HCl (1 equiv.) en DCM durante 3 h, después se añadió (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-hidroxicanoilhidrazida (G2, Ejemplo 88, etapa 2) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 16 h. La mezcla se repartió entre DCM y HCl 0,1 M. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (ES) C₂₆H₃₇N₃O₅ requiere: 471, observado: 472 (M+H)⁺.

15

Etapa 2: N'-(2S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoil-2-naftohidrazida (K2)

La hidrazida en bruto (K1) se disolvió en DCM anhidro y se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Se añadieron una solución ac. sat. de NaHCO₃ y una solución ac. 1 M de Na₂S₂O₃ (6 equiv.) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. Las fases de agua se separaron y la fase de agua se extrajo con DCM. Las fases de DCM combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por TLC preparativa usando (SiO₂, EtOAc/éter de petróleo (2:1) como eluyente) para producir el producto en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₂₆H₃₅N₃O₅ requiere: 469, observado: 470 (M+H)⁺.

25

Etapa 3: ((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-carbamato de terc-butilo (K3)

Una mezcla de la hidrazida (K2), 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina unida a poliestireno (2,3 mmol/g, 5 equiv.) y TsCl (1,2 equiv.) se suspendió en THF anhidro. La suspensión se agitó suavemente y se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla se filtró, y la resina se lavó con THF. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₂₆H₃₃N₃O₄ requiere: 451, observado: 452 (M+H)⁺.

30

Etapa 4: (9S)-9-Amino-9-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]nonan-3-ona (K4)

A una solución del oxadiazol (K3) en DCM a 0 °C se le añadió el mismo volumen de TFA. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 30 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión

35

reducida y el producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) $C_{21}H_{25}N_3O_2$ requiere: 351, observado: 352 (M+H)⁺.

Etapa 5: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)acetamida (K5)

5 A la amina en bruto (K4) se le añadió una solución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 equiv.), HOBt (1,3 equiv.) y EDC.HCl (1,3 equiv.) en DMF (mezclada previamente durante 3 min) seguido de DIPEA (1,3 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 3 h. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). El acetonitrilo se retiró a presión reducida de las fracciones deseadas y la fase de agua restante se repartió entre una solución ac. sat. de NaHCO₃ y DCM. La fase de DCM se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se liofilizó en MeCN/H₂O para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,60 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,47 (1H, s), 8,12-7,85 (4H, m), 7,65-7,45 (2H, m), 7,12-6,96 (2H, m), 6,62-6,50 (1H, m), 5,22-5,07 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,42-2,23 (7H, m), 2,05-1,75 (2H, m), 1,47-1,15 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) $C_{33}H_{36}N_4O_4$ requiere: 552, observado: 553 (M+H)⁺. [α]_D = -13°, c = 0,163 (EtOH)

EJEMPLO 137

2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)acetamida (L5)

20 Etapa 1: 2-Azido-1-(2-naftil)etanona (L1)

A 2-bromo-1-(2-naftil)etanona en acetona se le añadió NaN₃ (1 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se añadió EtOAc (10 vol.) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para obtener el producto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (1H, s), 8,02-7,82 (4H, m), 7,69-7,50 (2H, m), 4,68 (2H, s). MS (ES) $C_{12}H_9N_3O$ requiere: 211, observado: 212 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-Amino-1-(2-naftil)etanona.HCl (L2)

30 Una solución de la azida (L1) en MeOH, se le añadieron HCl 1 M (1 equiv.) y Pd sobre carbono (10% en peso) y la mezcla se agitó a TA en una atmósfera de H₂ durante 3,5 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró a presión reducida y el material en bruto se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (ES) $C_{12}H_{11}NO$ requiere: 185, observado: 186 (M+H)⁺.

Etapa 3: [(1S)-1-([2-oxo-(2-naftil)etil]amino)carbonil]-7-oxononil-carbamato de terc-butilo (L3)

35 Una solución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico, EDC.HCl (1,3 equiv.) y HOBt (1,3 equiv.) en DMF se agitó durante 5 min. A la mezcla se le añadió una solución de amina en bruto (L2) (1 equiv.) y DIPEA (1 equiv.) en DMF. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h. Se repartió entre DMF y NaOH 1 M. La fase de DCM se lavó secuencialmente con NaOH 1 M, HCl 1 M y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando EtOAc al 50%/éter de petróleo como eluyente para producir el producto se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ES) $C_{27}H_{36}N_2O_5$ requiere: 468, observado: 469 (M+H)⁺.

Etapa 4: {(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil}-carbamato de terc-butilo (L4)

45 Se disolvieron PPh₃ y C₂Cl₆ (1 equiv.) en DCM a TA y se añadió Et₃N (2 equiv.), seguido después de 5 min de agitación mediante la adición gota a gota de una solución de la amida (L3) (0,5 equiv.) en DCM. La mezcla se agitó durante 4 h a TA y después se vertió en H₂O. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc al 30%/éter de petróleo como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. MS (ES) $C_{27}H_{34}N_2O_4$ requiere: 450, observado: 451 (M+H)⁺.

Etapa 5: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)acetamida (L5)

55 Los oxazoles (L4) (1 equiv.) se disolvieron en una mezcla de DCM y TFA (1:1) y se agitó a TA durante 30 min, después de los cual los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase de DCM se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 equiv.), HOBt (1,3 equiv.) y EDC.HCl (1,3 equiv.) en DMF (mezclada previamente durante 3 min) seguido de DIPEA (1,3 equiv.). La mezcla se agitó a TA durante 2 h y después el producto deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones de producto combinadas se concentraron a presión reducida y el producto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,58 (1H, s), 8,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,12 (1H, s), 8,05-7,85 (3H, m), 7,85-7,72 (1H, m), 7,71 (1H, s), 7,60-7,44 (2H, m), 7,13-7,01 (2H, m), 6,62-6,54 (1H, m), 5,10-4,93 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,51 (2H, s), 2,42-2,20 (7H, m), 2,05-1,77 (2H, m), 1,47-1,15 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) $C_{34}H_{37}N_3O_4$ requiere: 551, observado: 552 (M+H)⁺.

EJEMPLO 138**Trifluoroacetato de 5-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-2-(2-naftil)-1H-imidazol-1-ilo (M7)****5 Etapa 1: 2,5-Dibromo-1-[[2-(dimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (M1)**

10 A una solución agitada de 2,5-dibromo-1H-imidazol (1 equiv.) en DMF a 0 °C en una atmósfera de Ar se le añadió NaH (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió gota a gota SEM-Cl (1,1 equiv.), y la mezcla se agitó 16 h por calentamiento a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de H₂O y el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7,10 (1H, s), 5,21 (2H, s), 3,53 (2H, t, J = 7,3 Hz), 0,90 (2H, t, J = 7,3 Hz), 0,10 (9H, s). MS (ES) C₉H₁₆Br₂N₂O₂Si requiere: 354:356:358 [1:2:1], observado: 355:357:359 [1:2:1] (M+H)⁺.

20 Etapa 2: 5-Bromo-2-(2-naftil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (M2)

25 A una mezcla agitada del imidazol (M1) (1 equiv.) en tolueno, una solución ac. 2 M de Na₂CO₃ (2 equiv.) y ácido 2-naftilborónico (1 equiv.) en una atmósfera de Ar se le añadió Pd(PPh₃)₄ (5% en mol) y la mezcla se calentó a reflujo 16 h. Después de enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con NaOH 2 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para proporcionar el bromoimidazol. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 8,28 (1H, s), 7,95-7,80 (4H, m), 7,58-7,48 (2H, m), 7,10 (1H, s), 5,20 (2H, s), 3,58-3,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 0,95-0,85 (2H, t, J = 7,3 Hz), 0,10 (9H, s). MS (ES) C₁₉H₂₃BrN₂O₂Si requiere: 402:404 [1:1], observado: 403:405 [1:1] (M+H)⁺.

30 Etapa 3: 5-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)hexanal (M3)

35 A una mezcla agitada de 5-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)-N-metoxi-N-metil-pentanamida (1 equiv.) [preparada mediante acoplamiento de ácido 7-oxononanoico con N,O-dimetilhidroxilamina y la protección posterior con cetal] en THF anhidro a -78 °C se le añadió lentamente una solución 1 M de LiAlH₄ en THF (1,6 equiv.) durante 5 min. Después de 45 min, la reacción se interrumpió mediante la adición de Et₂O y después una solución ac. de sal de Rochelle (10% p/v). La mezcla se calentó a TA con una agitación vigorosa. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5%/éter de petróleo para proporcionar el aldehído deseado. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 9,77 (1H, s), 4,00 (4H, s), 2,44 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,75-1,48 (6H, m), 1,46-1,25 (4H, m), 1,00-0,80 (3H, t, J = 7,0 Hz).

40 Etapa 4: 6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-(2-naftil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-5-il)hexan-1-ol (M4)

45 A una mezcla agitada del bromoimidazol (M2) (1 equiv.) en THF a -78 °C en una atmósfera de Ar se le añadió gota a gota n-BuLi (1,2 equiv., solución 1,6 M en pentano). Después de 15 min, se añadió una solución enfriada previamente del aldehído (M3) (1,6 equiv.) en THF y la mezcla se agitó a -78 °C durante 60 min más. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución ac. sat. de NH₄Cl y después el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5%/éter de petróleo para proporcionar el alcohol deseado. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 8,30 (1H, s), 7,95-7,80 (4H, m), 7,58-7,48 (2H, m), 7,10 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,80-4,65 (1H, m), 3,91 (4H, s), 2,52-2,35 (2H, m), 1,75-1,48 (6H, m), 1,46-1,25 (4H, m), 1,10-0,80 (5H, m), 0,20-0,00 (9H, m). MS (ES) C₃₀H₄₄N₂O₄Si requiere: 524, observado: 525 (M+H)⁺.

50 Etapa 5: 5-[1-Azido-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexil]-2-(2-naftil)-1-[[2-(trimetil silil)etoxi]metil]-1H-imidazol (M5)

55 El alcohol (M4) (1 equiv.) se disolvió en tolueno y se añadieron DPPA (1,2 equiv.) y después DBU (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O y después con una solución al 5% de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 50%/éter de petróleo para proporcionar la azida deseada. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,30 (1H, s), 7,95-7,80 (4H, m), 7,58-7,48 (2H, m), 7,10 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,70-4,58 (1H, m), 3,90 (4H, s), 3,69-3,59 (2H, m), 2,52-2,35 (2H, m), 1,75-1,48 (6H, m), 1,46-1,25 (4H, m), 1,00-0,80 (5H, m), 0,10 (9H, s). MS (ES) C₃₀H₄₃N₅O₃Si requiere: 549, observado: 550 (M+H)⁺.

60 Etapa 6: [6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-(2-naftil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-5-il)hexil]amina (M6)

65 La azida (M5) (1 equiv.) se disolvió en EtOAc y se agitó en presencia de Pd al 10%/C en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La atmósfera de H₂ se eliminó y se introdujo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con MeOH y los filtrados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna

eluyendo con EtOAc al 70%/éter de petróleo para proporcionar la amina.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,42-8,35 (1H, s), 7,97-7,87 (2H, m), 7,85-7,70 (2H, m), 7,58-7,45 (2H, m), 7,10 (1H, s), 5,37-5,25 (2H, s), 4,70-4,58 (1H, m), 3,94-3,89 (4H, s), 3,69-3,59 (2H, m), 2,52-2,35 (2H, m), 1,75-1,48 (6H, m), 1,46-1,25 (4H, m), 1,00-0,80 (5H, m), 0,10 (9H, s). MS (ES) $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ requiere: 523, observado: 524 (M+H) $^+$.

Etapa 7: Trifluoroacetato de 5-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-2-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (M7)

A una solución agitada de ácido (5-metoxi-2-metil-1-indol-3-il)acético (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y EDCI (1,2 equiv.) en DCM se le añadió la amina (M6). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución 0,25 M de HCl, una solución 0,25 M de NaOH y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La amida resultante se recogió en THF y se añadió una solución 1 M de TBAF (2 equiv.) en THF y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Después, el imidazol desprotegido se recogió en THF y se añadió una solución 1 M de HCl (4 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 M y la cetona se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H_2O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 10,70-10,60 (1H, s), 8,65-8,53 (1H, s), 8,45-8,33 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25-8,12 (1H, d, J = 8 Hz), 8,10-7,90 (3H, a, s), 7,75-7,65 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,23-7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, s), 6,65 (1H, s), 5,05-4,95 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,53 (2H, s), 2,45-2,30 (7H, m), 1,90-1,20 (8H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requiere: 550, observado: 551.

EJEMPLO 139

2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)nonil]acetamida (N4)

Etapa 1: 6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)hexan-1-ona (N1)

A una mezcla agitada de 2-(5-bromopentil)-2-etil-1,3-dioxolano (1,6 equiv.) en THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de Ar se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de t-BuLi (3,2 equiv.) en pentano. Después de 30 min, se añadió una solución enfriada previamente de N-metoxi-N-metil-2-fenil-1,3-tiazol-5-carboxamida (1 equiv., documento WO 2001052846) en THF y la mezcla se agitó durante 60 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y después se inactivó mediante la adición lenta de una solución ac. sat. de NH_4Cl y el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para proporcionar el alcohol deseado. ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ : 8,76 (1H, s), 8,15-8,05 (2H, m), 7,70-7,52 (3H, m), 3,94-3,89 (4H, m), 3,02-2,91 (2H, t, J = 8,0 Hz), 1,75-1,65 (4H, m), 1,60-1,50 (4H, m), 1,45-1,30 (2H, m), 1,00-0,80 (3H, m). MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ requiere: 359, observado: 360 (M+H) $^+$.

Etapa 2: 6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)hexan-1-ol (N2)

A una solución agitada de la cetona (N1) en EtOH anhidro a TA se le añadió NaBH_4 (1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución ac. sat. de NH_4Cl y el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para proporcionar el alcohol deseado. ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN) δ : 7,95 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,65-7,45 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 5,05-4,95 (1H, m), 3,94-3,89 (4H, m), 1,75-1,55 (6H, m), 1,45-1,25 (6H, m), 1,00-0,80 (3H, m). MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ requiere: 361, observado: 362 (M+H) $^+$.

Etapa 3: [6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)hexil]amina (N3)

Se preparó 5-[1-azido-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexil]-2-fenil-1,3-tiazol a partir del alcohol (N2) de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 89 Etapa 2. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,00-7,90 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,57 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 5,10 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,95 (4H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,45-1,25 (6H, m), 0,90-0,80 (3H, m). MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ requiere: 386, observado: 387 (M+H) $^+$. Después, la azida se redujo de acuerdo con el Ejemplo 89 Etapa 3 para proporcionar la amina deseada (N3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,95 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,57 (1H, s), 7,45-7,35 (3H, m), 4,95 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,95 (4H, s), 1,89-1,78 (2H, m), 1,65-1,55 (4H, m), 1,45-1,25 (6H, m), 0,90-0,80 (3H, m). MS (ES) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requiere: 360, observado: 361 (M+H) $^+$.

Etapa 4: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)nonil]acetamida (N4)

Se preparó a partir de amina (N3) de acuerdo con el Ejemplo 89 Etapa 4. ^1H RMN (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 10,65 (1H, s), 8,60-8,40 (1H, d, J = 5 Hz), 7,92-7,82 (2H, m), 7,66 (1H, s), 7,55-7,44 (3H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,17 (1H, c. ap., J = 6,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,56-3,50 (2H, s a), 2,45-2,30 (7H, m), 1,90-

1,20 (8H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₃₀H₃₅N₃O₃S requiere: 517, observado: 518.

EJEMPLO 140

5 Bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio (O4)

Etapa 1: N-((1E)-6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)hexilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (O1)

10 Una solución de 6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexanal (M3) (1,1 equiv.), (R)-(+)-terc-butanosulfinamida (1,0 equiv.) y sulfato de cobre anhidro (2,2 equiv.) en DCM se agitó durante 70 h a TA. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente para producir el producto deseado en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (1H, t, J = 4,6 Hz), 3,91 (4H, s), 2,60-2,40 (2H, m), 1,70-1,50 (6H, m), 1,47-1,28 (4H, m), 1,18 (9H, s), 0,88 (3H, t, J = 7,5 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 169,6, 111,9, 65,0, 56,5, 36,5, 36,0, 29,8, 29,5, 25,5, 23,5, 22,3, 8,1. MS (ES) C₁₅H₂₉NO₃S requiere: 303, observado: 304 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-((1S)-6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(4-fenilpiridin-2-il)hexil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (O2)

20 Una solución de 2-bromo-4-fenilpiridina (1 equiv.) en THF se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con n-BuLi (1,1 equiv.). Después de 30 min, se añadió una solución de la imina (O1) (1,2 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C después se calentó lentamente a TA. La reacción se interrumpió con H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. La amina en bruto se usó sin purificación adicional; el análisis por LC-MS mostró dos diastereómeros 4,3:1. MS (ES) C₂₆H₃₈N₂O₃S requiere: 459, observado: 460 (M+H)⁺.

25 Etapa 3: Trifluoroacetato de (1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonan-1-aminio (O3)

30 La piridina disustituída (O2) (1 equiv.) se disolvió en HCl 1,25 N en MeOH y se agitó durante 30 min a TA. La reacción se interrumpió con una solución 1 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. La amina en bruto se usó sin purificación adicional. Una pequeña porción se purificó por RP-HPLC y mostró: ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8,68 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,41 (3H, s a), 7,87-7,74 (5H, m), 7,57-7,49 (2H, m), 4,43 (1H, m), 2,39-2,31 (4H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,45-1,13 (6H, m), 0,86 (3H, t, J = 4,6 Hz). MS (ES) C₂₀H₂₆N₂O requiere: 310, observado: 311 (M+H)⁺.

35 Etapa 4: Bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio (O4)

40 A una solución de la amina (O3) (1 equiv.) y DIPEA (2,2 equiv.) en DMF se le añadió una solución de EDC.HCl (1,3 equiv.), HOBt (1,3 equiv.) y ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (1,2 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y el material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el imidazol en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,22 (1H, s a), 8,65 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,93-7,71 (4H, m), 7,66-7,53 (3H, m), 5,17 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,44-3,13 (1H, m), 2,85-2,63 (5H, m), 2,60-2,46 (1H, m), 2,43-2,33 (4H, m), 2,24-1,82 (6H, m), 1,61-1,25 (6H, m), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₇N₃O₂ requiere: 436, observado: 437 (M+H)⁺.

45 EJEMPLO PREPARATIVO 141

Ácido (7S)-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]heptanoico (P4)

Etapa 1: N'-(2)-8-terc-Butoxi-2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-8-oxooctanil-2-nafto hidrazida (P1)

50 Una solución de EDC.HCl (1,5 equiv.), HOBt (1,5 equiv.) y ácido (2S)-8-terc-Butoxi-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-8-oxooctanoico (13, Ejemplo 107 Etapa 3) (1 equiv.) en DMF (0,1 M) se mezcló previamente a TA durante 1 h, y después se añadió 2-naftohidrazida. La mezcla se agitó durante 16 h a TA y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución 1 M de HCl y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/petróleo para obtener la hidrazida en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9,36 (1H, s ancho), 9,12 (1H, s ancho), 8,36 (1H, s), 7,90-7,80 (4H, m), 7,61-7,49 (2H, m), 5,15 (1H, d, J = 8 Hz), 4,38-4,24 (1H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 1,98-1,85 (1H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 1,64-1,52 (2H, m), 1,50-1,30 (22H, m). MS (ES) C₂₈H₃₉N₃O₆ requiere: 513, observado: 514 (M+H)⁺.

60 Etapa 2: (7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]heptanoato de terc-butilo (P2)

65 El compuesto deseado se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir de la hidrazida (P1) como se ha descrito en el Ejemplo 136 etapa 3. ¹H RMN (500 MHz, d₆-DMSO, 325 K) δ 8,57 (1H, s), 8,19-8,11 (2H, m), 8,09-8,00 (2H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 7,58 (1H, s ancho), 4,92-4,80 (1H, m), 2,18 (2H, t, J = 7 Hz), 2,00-1,80 (2H, m),

1,55-1,25 (24H, m). MS (ES) $C_{28}H_{37}N_3O_5$ requiere: 495, observado: 496 (M+H⁺).

Etapa 3: Trifluoroacetato de (1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexan-1-aminio (P3)

5 El compuesto deseado se preparó en forma de un sólido de color amarillo a partir del carbamato (P2) como se ha descrito en el Ejemplo 136 etapa 4, sin embargo sin el tratamiento básico. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 12,0 (1H, s ancho), 8,84 (3H, s ancho), 8,65 (1H, s), 8,25-8,00 (4H, m), 7,76-7,62 (2H, m), 4,94-4,84 (1H, m), 2,21 (2H, t, J = 7 Hz), 2,15-1,95 (2H, m), 1,60-1,25 (6H, m). MS (ES) $C_{19}H_{21}N_3O_3$ requiere: 339, observado: 340 (M+H⁺).

10 Etapa 4: Ácido (7S)-7-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]heptanoico (P4)

El compuesto del título (P4) se obtuvo a partir de la amina (P3) como se ha descrito en el Ejemplo 136 etapa 5 para producir un polvo de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 11,95 (1H, s ancho), 10,59 (1H, s ancho), 8,71 (1H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,14-7,90 (4H, m), 7,72-7,62 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 5,22-5,10 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,17 (2H, t, J = 7 Hz), 2,05-1,85 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) $C_{31}H_{32}N_4O_5$ requiere: 540, observado: 541 (M+H⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 142

20 **(7S)-7-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]heptanamida (O1)**

Se obtuvo ácido (7S)-7-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]heptanoico como se ha descrito en el Ejemplo 141 etapa 4. Una vez que se completó el acoplamiento, a la mezcla de reacción se le añadieron HATU (1,3 equiv.) y después de 30 min una solución de NH₃ en 1,4-dioxano (10 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche, después el producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar Q1 en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 10,59 (1H, s ancho), 8,71 (1H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,15-7,90 (4H, m), 7,72-7,60 (2H, m), 7,18 (1H, s ancho), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2 Hz), 6,65 (1H, s ancho), 6,58 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 5,20-5,10 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,52 (2H, s), 2,33 (3H, s), 2,00 (2H, t, J = 7 Hz), 2,10-1,85 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) $C_{31}H_{33}N_5O_4$ requiere: 539, observado: 540 (M+H⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 143

35 **Ácido (7S)-7-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]heptanoico (R4)**

Etapa 1: (2S)-8-terc-Butoxi-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-8-oxooctanohidrazida (R1)

La hidrazida (R1) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]octanodioato de 8-terc-butil 1-metilo (12, Ejemplo 107 Etapa 2) como se ha descrito en el Ejemplo 88 etapa 2. MS (ES) $C_{17}H_{33}N_3O_5$ requiere: 359, observado: 360 (M+H⁺).

Etapa 2: (7S)-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]heptanoato de terc-butilo (R2)

45 El triazol deseado se preparó a partir de la hidrazida (R1) y 2-naftonitrilo como se ha descrito en el Ejemplo 88 etapa 3 para producir un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 340 K) δ 15,5 (1H, s ancho), 8,82 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05-7,84 (4H, m), 7,58-7,48 (2H, m), 5,55-5,40 (1H, m), 2,50-2,32 (1H, m), 2,28 (2H, t, J = 7 Hz), 2,32-2,12 (1H, m), 1,80-1,30 (24H, m). MS (ES) $C_{28}H_{38}N_4O_4$ requiere: 494, observado: 495 (M+H⁺).

50 Etapa 3: Trifluoroacetato de (1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]hexan-1-aminio (R3)

El compuesto deseado se preparó en forma de un aceite de color pardo a partir del carbamato (R2) como se ha descrito en el Ejemplo 136 etapa 4, sin embargo sin el tratamiento básico. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 14,78 (1H, s ancho), 11,98 (1H, s ancho), 8,58 (1H, s), 8,48 (3H, s ancho), 8,18-7,95 (4H, m), 7,68-7,55 (2H, m), 4,55-4,40 (1H, m), 2,20 (2H, t, J = 7 Hz), 2,06-1,86 (2H, m), 1,60-1,20 (6H, m). MS (ES) $C_{19}H_{22}N_4O_2$ requiere: 338, observado: 339 (M+H⁺).

Etapa 4: Ácido (7S)-7-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]heptanoico (R4)

60 El compuesto del título (R4) se obtuvo a partir de la amina (R3) como se ha descrito en el Ejemplo 88 etapa 5 para producir un polvo de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 10,57 (1H, s ancho), 8,52 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8 Hz), 8,15-7,90 (4H, m), 7,62-7,52 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz), 5,07-4,95 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,60-3,40 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,14 (2H, t, J = 7 Hz), 1,97-1,77 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) $C_{31}H_{33}N_5O_4$ requiere: 539, observado: 540 (M+H⁺).

EJEMPLO PREPARATIVO 144**(7S)-7-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino-7-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]heptanamida (S1)**

5 El compuesto del título (S1) se obtuvo a partir de la amina (R3) como se ha descrito en el Ejemplo 142 etapa 1 para producir un polvo de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO, 300 K) δ 10,57 (1H, s ancho), 8,52 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 8 Hz), 8,14-7,91 (4H, m), 7,61-7,53 (2H, m), 7,17 (1H, s ancho), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2 Hz), 6,65 (1H, s ancho), 6,59 (1H, dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz), 5,07-4,95 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,60-3,40 (2H, m), 2,32 (3H, s), 1,98 (2H, t, J = 7 Hz), 1,94-1,78 (2H, m), 1,50-1,20 (6H, m). MS (ES) C₃₁H₃₄N₆O₃ requiere: 538, observado: 539 (M+H⁺).

EJEMPLO 145**2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-7-oxononil]acetamida (T7)**

15 Etapa 1: [(1S)-1-(aminocarbonil)-7-oxononil]carbamato de terc-butilo (T1)

A una solución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico en dioxano se le añadieron Py (1 equiv.), Boc₂O (1,3 equiv.) y bicarbonato de amonio (1,26 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 horas y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O, HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para producir un polvo de color blanco que se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₅H₂₈N₂O₄ requiere: 300, observado: 301 (M+H⁺).

25 Etapa 2: [(1S)-1-ciano-7-oxononil]carbamato de terc-butilo (T2)

A una solución de la amida (T1) (1 equiv.) y Et₃N (2,2 equiv.) en DCM a 0 °C se le añadió gota a gota TFAA (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, y después se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida, proporcionando un compuesto de aceite de color amarillo que se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₅H₂₆N₂O₃ requiere: 282, observado: 305 (M+Na⁺).

Etapa 3: [(1S)-1-ciano-7-hidroxinonil]carbamato de terc-butilo (T3)

35 Una solución del nitrilo (T2) (1 equiv.) en MeOH se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH₄ (4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min más y después a TA durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió con agua, el metanol se evaporó y el residuo se extrajo con Et₂O (x 3). Las fases orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto resultante se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₅H₂₈N₂O₃ requiere: 284, observado: 307 (M+Na⁺).

40 Etapa 4: [(1S)-7-hidroxi-1-[(hidroxiamino)(imino)metil]nonil]carbamato de terc-butilo (T4)

Se añadió una solución de NH₂OH.HCl (1,5 equiv.) en MeOH a una solución de KOH (1,5 equiv.) en MeOH. La mezcla se agitó durante 20 min, después el sólido se retiró por filtración y la solución resultante se añadió al nitrilo (T3) (1 equiv.). Después, la mezcla se calentó a reflujo, y después de 16 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) C₁₅H₃₁N₃O₄ requiere: 317, observado: 318 (M+H⁺).

50 Etapa 5: [(1S)-7-hidroxi-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]nonil]carbamato de terc-butilo (T5)

Una mezcla de ácido 2-naftoico (0,9 equiv.), TBTU (1 equiv.), HOBt (0,2 equiv.) y DIPEA (5 equiv.) en DMF se agitó a TA durante 5 min; después se añadió la aldoxima (T4) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) C₂₆H₃₅N₃O₄ requiere: 453, observado: 454 (M+H⁺).

55 Etapa 6: [(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-7-oxononil]carbamato de terc-butilo (T6)

A una solución del oxadiazol (1 equiv.) en DCM se le añadió el peryodinano de Dess-Martin (1,1 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a TA y después se añadió NaHCO₃ ac. sat. (que contenía Na₂S₂O₃ (6 equiv.)) y la mezcla se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y la fase de H₂O se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) C₂₆H₃₃N₃O₄ requiere: 451, observado: 452 (M+H⁺).

Etapa 7: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-7-oxononil)acetamida (T7)

La cetona (T6) (1 equiv.) se disolvió en una mezcla de DCM y TFA (1:1) y se agitó a TA. Después de 20 min, los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida.

Al residuo se le añadió una solución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,05 equiv.), HOBT (1,05 equiv.) y EDC.HCl (1,05 equiv.) en DCM (mezclado previamente durante 3 min) seguido de DIPEA (1,05 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando agua (TFA al 0,1%) y acetonitrilo (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18), las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el producto final en forma de un compuesto mullido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,57 (1H, s), 8,75 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,18-7,18 (4H, m), 7,65-7,49 (2H, m), 7,16-6,98 (2H, m), 6,63-6,54 (1H, m), 5,11-4,98 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,58-3,42 (2H, m), 2,42-2,22 (7H, m), 1,97-1,75 (2H, m), 1,50-1,12 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₃₃H₃₆N₄O₄ requiere: 552, observado: 553 (M+H⁺).

EJEMPLO 146**2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-7-oxononil)acetamida (U2)**Etapa 1: ((1S)-1-[3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-7-oxononil)carbamato de terc-butilo (U1)

Una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico (1 equiv.), TBTU (1,2 equiv.), HOBT (0,2 equiv.) y DIPEA (5 equiv.) en DMF se agitó a TA durante 5 min; después se añadió N-hidroxinaftaleno-2-carboximidamida y la mezcla se agitó a TA durante 20 min, tiempo después del cual la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES) C₂₆H₃₃N₃O₄ requiere: 451, observado: 452 (M+H⁺).

Etapa 2: 2-(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-7-oxononil)acetamida (U2)

El oxadiazol se convirtió en el compuesto del título mediante desprotección y acoplamiento como se ha descrito en el Ejemplo 145 etapa 7. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,60 (1H, s), 8,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,16-7,98 (4H, m), 7,68-7,60 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 2,5 Hz), 5,18-5,10 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,58-3,47 (2H, m), 2,41-2,30 (7H, m), 2,02-1,86 (2H, m), 1,46-1,17 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₃₃H₃₆N₄O₄ requiere: 552, observado: 553 (M+H⁺).

EJEMPLO 147**Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(metoxicarbonil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (V3)**Etapa 1: [(1S)-7-oxo-1-(5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il)nonil]carbamato de terc-butilo (V1)

El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico y 2-bromo-1-(2-naftil)etanona tras el procedimiento descrito para [(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)octil]carbamato de terc-butilo a partir del Ejemplo 1, Etapa 2. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 12,30-11,70 (1H, m), 8,30-8,07 (1H, m), 7,95-7,72 (4H, m), 7,62 (1H, s), 7,50-7,31 (2H, m), 7,12-6,90 (1H, m), 4,70-4,50 (1H, m), 2,245-2,30 (4H, m), 1,92-1,65 (2H, m), 1,55-1,15 (15H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,1 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₅N₃O₃ requiere: 449, observado: 450 (M+H⁺).

Etapa 2: (9S)-9-Amino-9-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]nonan-3-ona (V2)

El carbamato (V1) (1 equiv.) se disolvió en TFA/DCM (1:1) a 0 °C. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el aceite restante se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad a presión reducida. El producto en bruto obtenido se usó sin purificación en la siguiente etapa. MS (ES) C₂₂H₂₇N₃O requiere: 349, observado: 350 (M+H⁺).

Etapa 3: Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(metoxicarbonil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (V3)

A una solución de la amina (V2) y Et₃N (2,2 equiv.) en DCM se le añadió cloridocarbonato de metilo (2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta el consumo del material de partida. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 8,37 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00-7,95 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 1,8 Hz), 7,72-7,65 (2H, m), 7,64-7,58 (2H, m), 5,14-5,05 (1H, m), 3,66 (3H, s), 2,46-2,38 (4H, m), 2,07-1,99 (2H, m), 1,59-1,28 (6H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₂₄H₂₉N₃O₃ requiere: 407, observado: 408 (M+H⁺).

EJEMPLO 148**Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[dimetilamino]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (W1)**

5 A una solución de la amina (V2) y Et₃N (2,2 equiv.) en DCM se le añadió cloruro de dimetilcarbamilo (2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA hasta el consumo del material de partida. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 7,80-7,65 (5H, m), 7,56-7,44 (2H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 7,33 (1H, s), 5,37-5,24 (1H, m), 3,01 (6H, s),
10 2,46-2,32 (4H, m), 2,24-2,01 (2H, m), 1,61-1,24 (6H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz). MS (ES) C₂₅H₃₂N₄O₂ requiere: 407, observado: 421 (M+H)⁺.

EJEMPLO 149**15 3-Nitro-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-furil)octil]bencenosulfonamida (X5)****Etapa 1: 1-(4-Fenil-2-furil)oct-7-en-1-ol (X1)**

20 A una mezcla agitada de Mg (2,5 equiv.) en THF anhidro en una atmósfera de Ar se le añadió 12 (>5% en mol) y la mezcla se calentó a reflujo hasta que la solución se volvió incolora. Después, se añadió gota a gota 7-bromohept-1-eno (2,2 equiv.), y tras la adición completa, la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. El reactivo de Grignard resultante obtenido se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

25 La solución de Grignard resultante se añadió a una solución de 4-fenil-2-furaldehído (1 equiv.) en THF a 0 °C en una atmósfera de Ar y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución ac. sat. de NH₄Cl y el producto deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 5%/éter de petróleo para proporcionar el alcohol deseado. ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl₃) δ:
30 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25-7,15 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,87-5,75 (1H, m), 5,05-4,89 (2H, m), 4,75-4,65 (1H, m), 2,15-2,05 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,45-1,35 (6H, m). MS (ES) C₁₈H₂₂O₂ requiere: 270 observado: 271 (M+H)⁺.

Etapa 2: 1-(4-Fenil-2-furil)oct-7-en-1-il azida (X2)

35 El alcohol (X1) (1 equiv.) se disolvió en tolueno, para dar una solución de 0,5 M, junto con DPPA (1,2 equiv.) y después se añadió DBU (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó con agitación a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a TA, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con H₂O y después con una solución al 5% de HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 10%/éter de petróleo para proporcionar la azida. ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl₃) δ:
40 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25-7,15 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,87-5,75 (1H, m), 5,05-4,89 (2H, m), 4,45-4,35 (1H, m), 2,15-2,05 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,45-1,35 (6H, m). MS (ES) C₁₈H₂₁N₃O requiere: 295 observado: 296 (M+H)⁺.

Etapa 3: [1-(4-Fenil-2-furil)oct-7-en-1-il]amina (X3)

45 La azida (X2) se disolvió en THF en una atmósfera de Ar y se añadió PPh₃ (1,2 equiv.) y la solución se agitó durante una noche a TA. Se añadió agua y la mezcla se agitó 24 horas más, y después la solución se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por un cartucho de SCX, por lavado en primer lugar con MeOH y después eluyendo la amina deseada con una solución de amoníaco metanólico, las fracciones deseadas se concentraron a
50 presión reducida. ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl₃) δ: 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,25-7,15 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,87-5,75 (1H, m), 5,05-4,89 (2H, m), 3,95-3,85 (1H, m), 2,15-2,05 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,45-1,35 (6H, m). MS (ES) C₁₈H₂₃NO requiere: 269 observado: 270 (M+H)⁺.

Etapa 4: 3-Nitro-N-[1-(4-fenil-2-furil)oct-7-en-1-il]bencenosulfonamida (X4)

55 A una solución agitada de la amina (X3) (1 equiv.) en DCM se le añadió cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con una solución 0,25 M de HCl, una solución 0,25 M de NaOH y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 50%/éter de petróleo para proporcionar la sulfonamida. ¹H RMN (300 MHz, d₆-DMSO) δ:
60 8,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, s), 8,15-8,05 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,45-7,25 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 5,87-5,75 (1H, a, m), 5,05-4,89 (2H, t, J = 8,3 Hz), 4,45-4,35 (1H, m), 2,15-2,05 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,45-1,35 (6H, m). MS (ES) C₂₄H₂₆N₂O₅S requiere: 454 observado: 455 (M+H)⁺.

65

Etapa 5: 3-Nitro-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-furil)octil]bencenosulfonamida (X5)

A una mezcla agitada de DMF-H₂O (5:1) se le añadieron CuCl (1 equiv.) y PdCl₂ (0,1 equiv.) y la mezcla se agitó en una atmósfera de O₂ durante 1 hora y después se añadió la sulfonamida (X3) (1 equiv.). La solución final se dejó en agitación en una atmósfera de O₂ a TA durante 18 h. Después, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM, se lavó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, 6-DMSO) δ: 8,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,40 (1H, s), 8,15-8,05 (2H, m), 7,65-7,55 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,45-7,25 (4H, m), 6,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,45-4,35 (1H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,15-2,05 (3H, s), 1,87-1,75 (2H, m), 1,45-1,45 (6H, m). MS (ES) C₂₄H₂₆N₂O₆S requiere: 470 observado: 471 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 150**Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-((Etilsulfonil)amino)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (Y1)**

A una solución de ácido (7S)-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (base libre del Ejemplo 107) (1 equiv.) en DCM (solución 0,2 M) se le añadieron EDCI (1,5 equiv.), DMAP (1,5 equiv.) y, después de una hora en agitación a TA, etanosulfonamida (1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche, después el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ: 14,44 (1H, s a), 11,51 (1H, s), 10,62 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,32 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00-7,92 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66-7,54 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, s), 6,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,08-5,00 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,54 (2H, cuad. ap.), 3,33 (2H, c, J = 7,4 Hz), 2,31 (3H, s), 2,24 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,03-1,83 (2H, m), 1,53-1,12 (6H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,4 Hz). MS (ES) C₃₄H₃₉N₅O₅S requiere: 629, observado: 630 (M+H)⁺.

EJEMPLO PREPARATIVO 151**Trifluoroacetato de 5-(2-Naftil)-2-((1S)-8,8,8-trifluoro-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io (Z1)**

A una solución de ácido (7S)-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (base libre del Ejemplo 107) (1 equiv.) en EtOH (solución 0,5 M) se le añadió Na₂CO₃ (1 equiv.). La mezcla heterogénea se agitó 40 min a TA y después el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió DCM (solución 0,14 M), la mezcla se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y después se añadió TFAA (6 equiv.) seguido de piridina (8 equiv.). Después de 40 min a la misma temperatura, se añadió algo de agua y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica recogida se trató con salmuera y se secó (Na₂SO₄) y después de eliminar el disolvente a presión reducida, el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco en forma de una mezcla de la cetona y la forma hidratada. ¹H RMN (500 MHz, piridina) δ: 11,65-11,55 (0,5H, m), 11,50-11,38 (0,5H, m), 9,21-9,12 (0,5H, m), 8,71-8,63 (2H, m), 8,30-8,10 (1,5H, m), 8,00-7,79 (4,5H, m), 7,56-7,30 (4H, m), 7,09-6,97 (1H, m), 5,76-5,62 (1H, m), 4,11-3,96 (1,5, m), 3,85-3,71 (2,5H, m), 2,71-2,58 (1H, m), 2,55-2,41 (3,5H, m), 2,40-2,23 (2H, m), 2,21-2,03 (2H, m), 2,10-1,79 (1,5H, m), 1,70-1,00 (6H, m). MS (ES) C₃₃H₃₃F₃N₄O₃ requiere: 590, observado: 609 (M+H₂O+H)⁺.

Los Ejemplos 152-298 se fabricaron de acuerdo con los esquemas de reacción y los procedimientos dados en el Ejemplo 14, 32, 33, 87-89, 107, 108 y 136 a 151.

Ejemplo	Nombre	(M + H) ⁺	Procedimiento del Ejemplo Número
152	3-Nitro-N-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]bencenosulfonamida	488	149
159	trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	476	88
160	trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil)amino)carbonil]pirrolidinio	462	88
161	trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	476	88
162	N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil)-1,3-tiazol-5-carboxamida	462	88
163	4-Ciano-N-((1S)-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil]bencenosulfonamida	516	88

167	trifluoroacetato de 2-((1S)-6-Carboxi-1-[(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	107
169	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-6-Carboxi-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	107
170	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-6-Carboxi-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	107
171	trifluoroacetato de 2-((1S)-6-Carboxi-1-[[dimetilamino]sulfonil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	445	326
175	trifluoroacetato de (3S)-3-(((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil)amino)carbonil)-1-metilpirrolidinio	480	88
176	trifluoroacetato de 4-[[((1S)-1-[3-(3,5diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil)amino]carbonil]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	506	88
177	N-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	570	88
178	2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[3-(3-metoxifenil)-1H-1-2-4-triazol-5-il]-7-oxononil)acetamida	532	88
179	2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]acetamida	504	149
180	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	551	1
181	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1H-indol-3-ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	507	1
182	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	521	1
183	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	537	1
184	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Bromo-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	587	1
185	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Fluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io trifluoroacetato	525	1
186	bis(trifluoroacetato) de 1-[2-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]-2-oxoetil]-1H-bencimidazol-3-io	508	1
187	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[7-metoxi-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	524	1
188	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	523	1
189	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	511	1
190	bis(trifluoroacetato) de 6-[2-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4-io	510	1
191	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-io	551	1
192	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-cloro-1-benzotien-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	558	1
193	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-cloro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	541	1
194	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-io	525	1
195	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	553	1
196	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	553	1
197	bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-[3-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino]-3-oxopropil]-1H-bencimidazol-3-io	550	1
198	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-1-[(1-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	518	1
199	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-1-[(2-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	518	1
200	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxoquinazolin-1(2H)-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-io	536	1
201	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-metil-1-oxofalazin-2(1H)-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	550	1

ES 2 462 341 T3

202	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1- [(fenilacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-3-io	468	1
203	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2,6-diclorofenil)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	536	1
204	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2,4-diclorofenil)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	536	1
205	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-Fluoro-6- (trifluorometil)fenil)acetil)amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H- imidazol-3-io	554	1
206	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-Fluoro-3- (trifluorometil)fenil)acetil)amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H- imidazol-3-io	554	1
209	bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-[2-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol- 1-io-2-il]-7-oxononil)amino]-2-oxoetil]-1H-bencimidazol-3-io	522	1
210	bis(trifluoroacetato) de 1-[2-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2- il]-7-oxononil)amino]-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-1H-bencimidazol-3- io	576	1
211	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1H-Indazol-1-ilacetil)amino]-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	508	1
212	bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2- il]-7-oxononil)amino]-2-oxoetil]quinolinio	519	1
213	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((dimetilamino)(oxo)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	1
214	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1,2-benzisoxazol-3-ilacetil)amino]-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	509	1
215	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((2-metil-1H-indol-1-il)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	521	1
216	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1- ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	509	1
217	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-ciano-1H-indol-1-il)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	532	1
218	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-(((dimetilamonio)acetil)amino)-7- oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	436	1
219	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol- 1-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	475	1
220	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]- 7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	487	1
222	trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7- oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	489	136
223	trifluoroacetato de 2-etil-1-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2- il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]-1H-bencimidazol-3-io	552	136
224	trifluoroacetato de 6-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7- oxononil)amino)-2-oxoetil][1,2,4]triazolol[1,5-a]pirimidin-3-io	512	136
225	trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2- il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	477	136
226	trifluoroacetato de (3R)-1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]pirrolidinio	463	136
227	bis(trifluoroacetato) de (4R)-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3- io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta- carbolin-2-io	548	1
229	trifluoroacetato de 4-(((1S)-6-Carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4- oxadiazol-2-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	465	141
231	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin- 6-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1- metilpiperidinio	483	1
232	2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[4-(2-naftil)-1,3-oxazol- 2-il]-7-oxononil)acetamida	552	33
244	trifluoroacetato de (3S)-3-(((1S)-6-Carboxi-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4- triazol-3-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpirrolidinio	450	143
246	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin- 5-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1- metilpiperidinio	483	304
247	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H- imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	482	304

248	bis(trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	481	304
257	bis(trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1R)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	475	1
258	trifluoroacetato de (3R)-3-(((1S)-6-Carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpirrolidinio	451	141
261	trifluoroacetato de 2-((1 R)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H imidazol-1-io	551	1
262	bis(trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio	506	1
263	tris(trifluoroacetato de 3-[2-((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	476	1
264	tris(trifluoroacetato de 6-[2-((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	476	1
265	bis(trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]piperidinio	476	1
266	bis(trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(5-isoquinolin-3-il)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil)-1-metilpiperidinio	476	1
267	1-metil-N-[1-[2-(2-naftil)-1H-imidazol-5-il]-7-oxononil]piperidin-4-carboxamida	475	138
268	1-metil-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]piperidin-4-carboxamida	425	89
269	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-(acetilamino)-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	392	1
270	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1,3-dimetilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	475	1
271	bis(trifluoroacetato de 1,1-dióxido de 4-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]tiomorfolin-4-io	539	1
272	trifluoroacetato de 5-(2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[trifluoroacetil]amino]nonil)-1H-imidazol-1-io	446	302
273	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	463	1
274	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	447	1
280	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[metoxi(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	436	147
281	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-metil-2-(metilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	1
282	2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]acetamida	501	89
283	dicloruro de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]piperidinio	476	1
284	bis(trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)(oxo)acetil]piperazin-1-io	504	1
285	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[Morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	491	301
286	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[Amino(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	421	1
287	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(dietilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	477	1
288	bis(trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	449	1
289	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-(ciano-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	468	1
290	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[Carboxicarbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	422	300
291	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[metilsulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	428	2
292	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[dimetilamino)sulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	457	3
293	bis(trifluoroacetato de 5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-((1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino)etil)-1H-indolio	512	140

294	bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-[[[(1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino]propil]-1H-3,1-bencimidazol-1-io	511	140
295	1-metil-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]piperidin-4-carboxamida	477	308
296	tricloruro de 6-[2-((1S)-1-[[[(1-metilpiperidinio-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	476	1
297	N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]quinuclidin-4-carboxamida	489	308
298	tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[[(1-metilpiperidinio-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio	506	1

Se proporcionan intermedios particulares de la presente invención en el Ejemplo 299.

EJEMPLO 299

5

Intermedio 1	Bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-amonio-6-carboxihexil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io	338 (M + H) ⁺
Intermedio 2	Trifluoroacetato de (1S)-1-[3-(2-Naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononan-1-aminio	351 (M + H) ⁺
Intermedio 3	{[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]carbamato de terc-butilo	448 (M + H) ⁺
Intermedio 4	Trifluoroacetato de (1S)-7-Oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonan-1-aminio	311 (M + H) ⁺
Intermedio 5	Bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-amonio-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io	336 (M + H) ⁺
Intermedio 6	Bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-amonio-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-io	286 (M + H) ⁺

EJEMPLO 300

Trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(Carboxicarbonil)amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (AA1)

10

Se disolvió ([[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]amino)(oxo)acetato de metilo (preparado como en el ejemplo 147) en THF y se añadió una solución de LiOH.H₂O (1,05 equiv.) en H₂O y después la mezcla se agitó durante 1 h a TA. La reacción se interrumpió con HCl 1 M hasta que se alcanzó un pH 5 y después el THF se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3); las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,39 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,11-7,85 (6H, m), 7,58-7,47 (2H, m), 6,88-6,18 (1H, s a), 5,15-5,02 (1H, m), 2,45-2,36 (4H, m), 2,13-1,87 (2H, m), 1,55-1,41 (2H, m), 1,40-1,20 (4H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₄H₂₇N₃O₄ requiere: 421, observado: 422 (M+H)⁺.

20

EJEMPLO 301

Trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[(Morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (BB1)

25

Una solución de EDC-HCl (1,1 equiv.), HOBt (1,1 equiv.) y el Ejemplo 300, AA1 (1 equiv.) en DMF se mezcló previamente a TA durante 1 h, y después se añadió a una solución de morfolina (1 equiv.) y ¹PrNET₂ (1 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó a TA y el producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,40 (1H, s a), 8,31 (1H, s), 8,06-7,88 (2H, m), 7,97-7,88 (3H, m), 7,61-7,50 (2H, m), 6,89-6,01 (1H, s a), 5,13-5,04 (1H, m), 3,65-3,58 (4H, m), 3,54-3,48 (4H, m), 2,44-2,36 (4H, m), 2,05-1,89 (2H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,40-1,21 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₈H₃₄N₄O₄ requiere: 490, observado: 491 (M+H)⁺.

30

EJEMPLO 302

Trifluoroacetato de 5-(2-Naftil)-2-[(1S)-7-oxo-1-[(trifluoroacetil)amino]nonil]-1H-imidazol-1-io (CC1)

40

A una solución del Ejemplo 147, V2 y Et₃N (1 equiv.) en DCM a 0 °C se le añadió TFAA (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después de la retirada del disolvente a presión reducida el producto en bruto resultante se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ: 10,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,42 (1H, s), 8,07-8,01 (1H, m), 8,00-7,93 (2H, m), 7,88-7,81 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,67-7,58 (2H, m), 5,49-5,39 (1H, m), 2,48-2,37 (4H, m), 2,26-2,18 (2H, m), 1,61-1,42 (3H, m), 1,41-1,29 (3H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₄H₂₆F₃N₃O₂ requiere: 445, observado: 446 (M+H)⁺.

45

EJEMPLO 303**Dicloruro de 2-((1S)-1-(((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (DD3)**

5 Etapa 1: 3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)amino)-carbonil]azetidino-1-carboxilato de terc-butilo (DD1)

10 Se agitaron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidino-3-carboxílico (1,2 equiv.), EDC-HCl (1,45 equiv.) y HOBt (1,4 equiv.) durante 5 min en DMF. La solución transparente resultante se añadió al Ejemplo 147, V2 y se dejó en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1:1 éter de petróleo/EtOAc. Las fracciones de producto combinado se concentraron a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₃₁H₄₀N₄O₄ requiere: 532, observado: 533 (M+H)⁺.

15 Etapa 2: N-((1S)-1-[5-(2-Naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)azetidino-3-carboxamida (DD2)

20 Se disolvió DD1 en una mezcla 1:1 de DCM y TFA. La mezcla se agitó a TA durante 20 min y después diluyó con DCM. La mezcla se neutralizó con una solución 1 M de NaOH, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida. El compuesto en bruto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₂₆H₃₂N₄O₂ requiere: 432, observado: 433 (M+H)⁺.

Etapa 3: Dicloruro de 2-((1S)-1-(((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (DD3)

25 Se disolvió DD2 en MeOH y se añadió formaldehído (15 equiv., una solución ac. al 37%) y la mezcla se agitó durante 4 minutos. Se añadieron NaOAc (3,2 equiv.) y NaBH₃(CN) (3,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 25 min a TA. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (x 5) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida con el de retirar el MeCN y se añadió una solución ac. sat. de NaHCO₃. La solución se extrajo con DCM (x 2) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se liofilizó en HCl 0,1 M ac./MeCN para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 15,50-14,20 (2H, a, m), 10,61 (0,6H, s a), 10,09 (0,4H, s a), 9,21-9,00 (1H, m), 8,59-8,44 (1H, m), 8,17 (1H, s), 8,10-7,86 (4H, m), 7,68-7,50 (2H, m), 5,40-5,20 (1H, m), 4,40-4,16 (2H, m), 4,15-4,03 (1H, m), 4,01-3,84 (1H, m), 3,78-3,65 (1H, m), 2,86-2,71 (3H, m), 2,45-2,34 (4H, m), 2,11-1,83 (2H, m), 1,56-1,18 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₄N₄O₂ requiere: 446, observado: 447 (M+H)⁺.

EJEMPLO 304

40 **Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-3-io (EE7)**

Etapa 1: 2,4-Dibromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (EE1)

45 Se añadió en porciones NaH (60%, 1,2 equiv.) a una solución de 2,4-dibromoimidazol (1 equiv.) en THF a 0 °C. Después de 1 h, se añadió SEM-Cl (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-33%/pentano produjo el compuesto del título en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,09 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,54 (2H, t, J = 8,1 Hz), 0,92 (2H, t, J = 8,1 Hz), 0,00 (9H, s). MS (ES) C₉H₁₆Br₂N₂O₂Si requiere: 354/356/358, observado: 355/357/359 (M+H)⁺.

Etapa 2: (-)-(R)-N-[(1S)-1-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (EE2)

55 A una solución de EE1 (1 equiv.) en THF seco a 78 °C en una atmósfera de Ar se le añadió lentamente una solución de n-BuLi (1,1 equiv.). Después de 30 min, se añadió una solución del Ejemplo 140, O1 en THF y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78 °C y después se calentó lentamente a TA durante 2 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con H₂O (25 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El análisis del producto en bruto por LC-MS mostró un exceso diastereomérico del 77%. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en EtOAc al 1-25%/pentano produjo dos fracciones, la primera fracción era una mezcla de diastereómeros (37% de), mientras que la segunda fracción era el (R,S)-diastereómero deseado (>95% de). [α]_D^{25 °C} = -19,0 (c = 2,05 en DCM). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,88 (1H, s), 5,39 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,12 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,49 (1H, m), 3,91 (4H, s), 3,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,50 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,06 (2H, m), 1,65-1,51 (6H, m), 1,36-1,19 (4H, m), 1,15 (9H, s), 0,90 (5H, m), 0,00 (9H, s); MS (ES) C₂₄H₄₅BrN₃O₄SSi requiere: 579/581, observado: 580/582 (M+H)⁺.

Etapa 3: (9S)-9-Amino-9-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)nonan-3-ona (EE3)

5 Se disolvió EE2 en HCl 1,2 M en MeOH (aprox. 12 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min a TA y después se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₁₈H₃₄BrN₃O₂Si requiere: 433, observado: 434 (M+H)⁺.

Etapa 4: 5-metoxi-3-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (EE4)

10 Se disolvió ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético en MeOH seco, se añadió resina amberlyst 15 (2,8 partes en peso) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla se centrifugó, el sobrenadante se separó y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en MeCN y se añadieron DMAP (0,2 equiv.) y Boc₂O (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₁₈H₂₃NO₅ requiere: 333, observado: 334 (M+H)⁺.

Etapa 5: Ácido [1-(terc-Butoxicarbonil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acético (EE5)

20 Se disolvió EE4 en una mezcla de THF/agua (1:1) y se añadió LiOH (3 equiv.) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 0,1 M y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida para producir un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,29 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,84 (1H, dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 9,1 Hz), 3,77 (3H, s), 3,62 (2H, s), 2,46 (3H, s), 1,62 (9H, s). MS (ES) C₁₇H₂₁NO₅ requiere: 319, observado: 320 (M+H)⁺.

Etapa 6: 3-(2-[[1(S)-1-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]amino]-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo (EE6)

30 Se agitaron EE5 (1,2 equiv.), EDC.HCl (1,3 equiv.) y HOBt (1,3 equiv.) en DMF durante 5 min y se añadió esta mezcla y DIPEA (1 equiv.) a EE3. La mezcla se dejó en agitación durante una noche y después se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc, 3:1. Las fracciones de producto combinadas se concentraron a presión reducida y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,89-6,80 (2H, m), 6,73 (1H, m), 5,99 (1H, d, J = 8,85 Hz), 5,58 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,17-4,98 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,58-3,42 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,41-2,21 (4H, m), 1,85-1,69 (2H, m), 1,67 (9H, s), 1,50-1,34 (2H, m), 1,25-1,06 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,94-0,81 (2H, m), -0,02 (9H, s). MS (ES) C₃₅H₅₃BrN₄O₆Si requiere: 734, observado: 735 (M+H)⁺.

Etapa 7: Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-3-ilo (EE7)

45 Se pusieron EE6, ácido [4-(1H-pirazol-1-il)fenil]borónico (1,5 equiv.), dicitohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,25 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,1 equiv.) y K₃PO₄ (3 equiv.) en un tubo chromacoll y se suspendieron en n-BuOH desgasificado. El aire se reemplazó por una atmósfera de argón y el tubo cerrado se agitó y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con H₂O y NaOH 1 M, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se trató con TBAF 0,33 M en THF (3 equiv.) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 5 h. Se diluyó con DCM y se lavó con H₂O (x 3). Después de la centrifugación durante 3 min a 3000 rpm, la fase de agua se retiró, la fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en DCM/TFA (1:1) y se agitó durante 45 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. Después de la centrifugación durante 3 min a 3000 rpm, la fase acuosa se retiró y el residuo se concentró a sequedad a presión reducida. El producto desprotegido en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones de producto combinadas se liofilizaron y el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 14,23 (1H, s a), 10,62 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,54 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,06-7,94 (3H, m), 7,93-7,84 (2H, m), 7,79 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,00-6,95 (1H, m), 6,64-6,56 (2H, m), 5,05-4,94 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 15,0 Hz), 3,48 (1H, d, J = 15,0 Hz), 2,42-2,28 (7H, m), 2,01-1,79 (2H, m), 1,47-1,12 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₃₃H₃₈N₆O₃ requiere: 566, observado: 567 (M+H)⁺.

EJEMPLO 305Bis(trifluoroacetato) de 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-ilo (FF5)

65 Etapa 1: 3-(((1S)-1-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]amino)carbonil)azetidino-1-carboxilato de terc-butilo (FF1)

Se agitaron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (1,2 equiv.), EDC HCl (1,45 equiv.) y HOBt (1,4 equiv.) durante 5 min en DMF. La solución transparente se añadió al Ejemplo 304, EE3 y se dejó en agitación durante 1 h a TA. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 55%/éter de petróleo, para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,87 (1H, s), 6,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,54 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,19-5,01 (2H, m), 4,06-3,85 (4H, m), 3,57-3,42 (2H, m), 3,15-3,02 (1H, m), 2,44-2,28 (4H, m), 1,97-1,76 (2H, m), 1,58-1,45 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,33-1,14 (4H, m), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,96-0,81 (2H, m), -0,02 (9H, s). MS (ES) C₂₇H₄₇BrN₄O₅Si requiere: 616, observado: 617 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-[(1S)-1-(4-Bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]azetidín-3-carboxamida (FF2)

El carbamato (FF1) se disolvió en TFA al 20%/DCM y después de 20 min se añadió tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad a presión reducida para producir la amina en forma de un aceite incoloro. MS (ES) C₂₂H₃₉BrN₄O₃Si requiere: 516, observado: 517 (M+H)⁺.

Etapa 3: N-[(1S)-1-(4-Bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]-1-metilazetidín-3-carboxamida (FF3)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 303, etapa 3 para producir el producto en bruto que se usó sin purificación por RP-HPLC preparativa. MS (ES) C₂₃H₄₁BrN₄O₃Si requiere: 530, observado: 531 (M+H)⁺.

Etapa 4: Ácido (2-metoxiquinolin-3-il)borónico (FF4)

Se disolvió ácido (2-fluoroquinolin-3-il)borónico en HCl 1,25 M en MeOH y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla se inactivó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) C₁₀H₁₀BNO₃ requiere: 203, observado: 204 (M+H)⁺.

Etapa 5: Bis(trifluoroacetato) de 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidín-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil-1H-imidazol-3-ilo (FF5)

Se desgasificó una mezcla del bromuro (FF3) y el ácido borónico (FF4) (1,5 equiv.), diciclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,25 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,1 equiv.) y K₃PO₄ (3 equiv.) en n-BuOH en un tubo chromacoll. El aire se reemplazó por una atmósfera de Ar y el tubo cerrado se calentó con agitación a 90 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM/TFA (1:1) y la mezcla se agitó durante 5 h a TA. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM y los productos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18) y las fracciones deseadas se liofilizaron para producir el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,78 (1H, s a), 8,80 (1H, s a), 8,70 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,72-7,64 (1H, m), 7,51-7,44 (1H, m), 5,08-4,98 (1H, m), 4,41-4,27 (1H, m), 4,26-4,17 (1H, m), 4,14 (3H, s), 4,13-4,04 (1H, m), 3,97-3,87 (1H, m), 3,67-3,55 (1H, m), 2,81 (3H, s), 2,43-2,35 (4H, m), 2,03-1,77 (2H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,40-1,19 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₅N₅O₃ requiere: 477, observado: 478 (M+H)⁺.

EJEMPLO 306

Dicloruro de 2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-ilo (GG1)

Se añadió una solución de clorhidrato de N,N-dimetil-β-alanina (1,25 equiv.), TBTU (1,25 equiv.) y se añadió DIPEA (2,5 equiv.) en DCM al Ejemplo 147, V2 y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF, se añadió carbonato de tetralquilamonio unido a polímero (2,5 mmol/g, 10 equiv.) y la mezcla se agitó durante 12 h. Después de la filtración del polímero y la evaporación del disolvente a presión reducida, el material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para retirar el MeCN y se añadió una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se liofilizó en HCl ac. 0,1 M/MeCN para obtener el compuesto deseado en forma de un sólido hidrosópico de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 15,70-14,60 (1H, m a), 10,53 (1H, s a), 9,09 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,58 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,07-7,90

(4H, m), 7,63-7,54 (2H, m), 5,19-5,10 (1H, m), 3,37-3,26 (2H, m), 2,94-2,73 (3H, m), 2,74 (6H, s), 2,44-2,36 (4H, m), 2,09-1,88 (2H, m), 1,51-1,21 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 211,3, 170,3, 149,5, 133,1, 133,0, 129,2, 128,4, 128,2, 127,5, 127,3, 124,9, 124,7, 123,6, 115,6, 52,8, 46,8, 42,5, 41,7, 35,3, 33,2, 30,1, 28,4, 25,4, 23,4, 8,1. MS (ES) C₂₇H₃₆N₄O₂ requiere: 448, observado: 449 (M+H)⁺.

EJEMPLO 307

Tricloruro de 4-Metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-ilo-5-ilquinolinio (HH7)

Etapas 1: 2-Cloro-1-(4-metoxiquinolin-2-il)etanona (HH1)

A una solución de ácido 4-metoxiquinolin-2-carboxílico y DMF (50 µl) en DCM a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,2 equiv.). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 2 h a TA, después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeCN (1:1), se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución enfriada previamente (0 °C) de TMSCHN₂ (1,2 equiv.) y Et₃N (1,2 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió un exceso de una solución 2 M de HCl en Et₂O y la reacción se agitó durante una hora más a 0 °C y después se repartió entre una solución ac. sat. de NaHCO₃ y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo oscuro que se usó tal cual en la siguiente etapa. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,47 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,81-7,73 (1H, m), 7,66-7,58 (1H, m), 7,51 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,13 (3H, s). MS (ES) Cl₂H₁₀ClNO₂ requiere: 235, observado: 236 (M+H)⁺.

Etapas 2: (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoato de 2-(4-metoxiquinolin-2-il)-2-oxoetilo (HH2)

Se agitó una solución de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico (1 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH durante 30 min a TA y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó en DMF y se añadió lentamente HH1 (1 equiv.) durante un periodo de 15 min. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 80%/éter de petróleo para obtener el producto en forma de un aceite de color naranja. MS (ES) C₂₇H₃₆N₂O₇ requiere: 500, observado: 501 (M+H)⁺.

Etapas 3: {(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil}carbamato de terc-butilo (HH3)

Una mezcla del éster (HH2) y NH₄OAc (20 equiv.) se suspendieron en xileno y se calentaron en un horno microondas a 160 °C durante 180 s. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2,5%/DCM para obtener el imidazol en forma de un aceite de color naranja. MS (ES) C₂₇H₃₆N₄O₄ requiere: 480, observado: 481 (M+H)⁺.

Etapas 4: (9S)-9-Amino-9-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il]nonan-3-ona (HH4)

El imidazol (HH3) se disolvió en TFA/DCM (1:1) y la mezcla se agitó durante una hora a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución ac. sat. de NaHCO₃ y DCM. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para producir la amina que se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₂₂H₂₈N₄O₂ requiere: 380, observado: 381 (M+H)⁺.

Etapas 5: 3-[[{(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]amino]carbonil]azetidino-1-carboxilato de terc-butilo (HH5)

La amina (HH4) (1 equiv.) se añadió a una solución transparente de EDC-HCl (1,45 equiv.), HOBT (1,41 equiv.) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidino-3-carboxílico (1,24 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó a TA durante 30 min, se diluyó con DCM y se lavó con una solución 1 N de NaOH (x 2). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₃₁H₄₁N₅O₅ requiere: 563, observado: 564 (M+H)⁺.

Etapas 6: N-[(1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]azetidino-3-carboxamida (HH6)

La amida (HH5) se disolvió en una mezcla de DCM/TFA (1:1) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se diluyó con DCM y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre una solución ac. sat. de NaHCO₃ y DCM, después se separó y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la amina en bruto que se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₂₆H₃₃N₅O₃ requiere: 463, observado: 464 (M+H)⁺.

Etapa 7: Tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-(1-metilazetidinio-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-ilo-5-il]quinolinio (HH7)

5 La amina (HH6) se disolvió en MeOH, se añadió formaldehído (15 equiv., una solución ac. al 37%) y la mezcla se agitó durante 4 min. Se añadieron NaOAc (3,2 equiv.) y NaBH₃(CN) (3,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 25 min a TA. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ (x 5) y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Después de liofilización de las fracciones de producto combinadas, la sal TFA resultante se disolvió en algunas gotas de agua y se repartió entre 10 una solución ac. sat. de NaHCO₃ y DCM; la fase acuosa se extrajo con DCM (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se liofilizó en HCl 0,1 N (ac.) y MeCN para producir el compuesto del título en forma de un sólido hidroscópico de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ: 8,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (1H, s), 8,12-8,01 (2H, m), 7,84-7,77 (1H, m), 7,59 (1H, s), 5,14-5,08 (1H, m), 4,68-4,55 (1H, m), 4,54-4,46 (1H, m), 4,37 (3H, s), 4,32-4,20 (1H, m), 4,18-4,09 (1H, m), 3,88-3,78 (1H, m), 3,02-2,98 (3H, m), 2,59-2,50 (4H, m), 2,11-1,97 (2H, m), 1,63-1,53 (2H, m), 1,50-1,28 (4H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₅N₅O₃ requiere: 477, observado: 478 (M+H)⁺.

EJEMPLO 308**N-((1S)-1-[5-(2-Naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-oxoheptil}quinuclidin-4-carboxamida (H2)**Etapa 1: ((1S)-1-[2-(2-naftoil)hidrazino]carbonil}-7-oxononil)carbamato de terc-butilo (II1)

25 Una solución de EDC.HCl (1,4 equiv.), HOBT (1,4 equiv.) y ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico en DMF (0,5 M) se mezcló previamente a TA durante 10 min, y después se añadió una solución de 2-naftohidrazida (1 equiv.) en DMF (1 M). La mezcla se agitó durante 16 h a TA y después se diluyó en DCM, se lavó con una solución 0,1 M de HCl y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1%/DCM para obtener la hidrazida deseada. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9,64 (1H, s ancho), 9,44 (1H, s ancho), 8,36 (1H, s), 7,86-7,81 (4H, m), 7,57-7,46 (2H, m), 5,36 (1H, d, J = 7 Hz), 4,39-4,36 (1H, m), 2,41-2,32 (4H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,72-1,66 (1H, m), 1,56-1,28 (15H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (ES) C₂₆H₃₅N₃O₅ requerido: 469, observado: 470 (M+H)⁺.

Etapa 2: N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-oxoheptil}quinuclidin-4-carboxamida (112)

35 La hidrazida (II1) se convirtió en el oxadiazol correspondiente y el grupo protector Boc se eliminó siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 136, etapas 3 y 4, después la amina resultante (1 equiv.) se trató con ácido quinuclidin-4-carboxílico (2,7 equiv.), TBTU (3,2 equiv.) y DIPEA (6,3 equiv.) en DMF y se agitó durante una noche a TA. El producto se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se basificaron con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ: 8,55 (1H, s), 8,16-8,13 (2H, m), 8,04-8,01 (3H, m), 7,69-6,63 (2H, m), 5,21-5,16 (1H, m), 2,76 (6H, t, J = 7,5 Hz), 2,43-2,38 (4H, m), 2,05-1,90 (2H, m), 1,63 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,51-1,23 (6H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₂₉H₃₆N₄O₃ requerido: 488, observado: 489 (M+H)⁺.

EJEMPLO 309**N-((1S)-1-[5-(4-Metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidino-3-carboxamida (JJ3)**Etapa 1: 4-Metoxiquinolin-2-carbohidrazida (JJ1)

50 El 4-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo (1 equiv.) se disolvió en i-PrOH (0,75 M) y después se añadió hidrazina monohidrato (10 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche y después el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES) C₁₁H₁₁N₃O₂ requerido: 217, observado: 218 (M+H)⁺.

Etapa 2: (9S)-9-Amino-9-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]nonan-3-ona (JJ2)

60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 308, etapas 1 y 2, partiendo de hidrazida (JJ1) y ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxodecanoico y se obtuvo en forma de un aceite de color pardo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ: 8,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,59 (1H, t, J = 8,2 Hz), 4,36 (1H, t, J = 7 Hz), 4,15 (3H, s), 2,43-2,36 (6H, m), 2,16-1,88 (2H, m), 1,65-1,32 (6H, m), 1,03 (3H, t, J = 7,3 Hz). MS (ES) C₂₁H₂₆N₄O₃ requerido: 382, observado: 383 (M+H)⁺.

65

Etapa 3: N-((1S)-1-[5-(4-Metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidín-3-carboxamida (JJ3)

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 303, etapas 1-3, a partir de la amina en bruto (JJ2). Después de la purificación por HPLC, las fracciones deseadas se basificaron con una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ: 8,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,70 (2H, m), 5,22-5,20 (1H, m), 4,17 (3H, s), 3,50-3,00 (5H, m), 2,43-2,37 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,00-1,80 (2H, m), 1,50-1-20 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₂₆H₃₃N₅O₄ requerido: 479, observado: 480 (M+H)⁺.

EJEMPLO 310Trifluoroacetato de 5-(hidroximetil)-2-(1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (KK6)Etapa 1: 4-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-carbaldehído (KK1)

A una solución agitada de 4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol (véase el documento WO03/022274) (1 equiv.) en THF a 40 °C se le añadió gota a gota una solución de BuLi (2 equiv.) en hexanos y la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min más. Después, se añadió DMF (4 equiv.), el baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 min, tiempo después del cual se inactivó mediante la adición de una solución ac. sat. de NH₄Cl. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (x 2), se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 15%/éter de petróleo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,81 (1H, s), 7,30 (1H, s), 5,95 (2H, s), 4,87, (2H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,05-0,85 (20H, m), 0,05 (6H, s).

Etapa 2: 1-(4-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexan-1-ol (KK2)

A una solución agitada del 2-etil-2-(5-yodopentil)-1,3-dioxolano (1,5 equiv.) en Et₂O a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de terc-BuLi (3 equiv.) en hexanos y la mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min más. Se añadió en una porción una solución del aldehído (KK1) (1 equiv.) en Et₂O y después de 5 min el baño de refrigeración se retiró y la reacción se dejó calentar a TA y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. sat. de NH₄Cl y se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 2), después las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 50-70%/éter de petróleo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,85 (1H, s), 5,45 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,38 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,82-4,65 (4H, m), 3,98-3,85 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,00-1,88 (1H, m), 1,70-1,30 (1H, m), 0,97-0,82 (14H, m), 0,10-0,00 (15H, s).

Etapa 3: 1-(4-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexan-1-azida (KK3)

A una solución agitada del sustrato (KK2) (1 equiv.) y DBU (1,5 equiv.) en tolueno se le añadió DPPA (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se diluyó con Et₂O, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 25%/éter de petróleo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 6,91 (1H, s), 5,45 (1H, d, J = 10,0 Hz), 5,39 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,72 (2H, s), 4,39 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,95 (4H, s ap.), 3,58 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,22-2,05 (2H, m), 1,70-1,30 (10H, m), 0,97-0,82 (14H, m), 0,10-0,00 (15H, s).

Etapa 4: N-[1-(4-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida (KK4)

A una solución de la azida (KK3) (1 equiv.) en THF se le añadió PPH₃ (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 60 horas, después se añadió H₂O (0,25 volúmenes) y la reacción se calentó a 45 °C durante 24 horas. El THF se retiró a presión reducida y después los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida para producir 1-(4-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-1-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-imidazol-2-il)-6-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)hexan-1-amina. MS (ES) C₂₇H₅₅N₃O₄Si₂ requerido: 541, observado: 542 (M+H)⁺.

A la mezcla en bruto se le añadió DMF seguido de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,5 equiv.), EDCI (1,5 equiv.), HOBT (1,5 equiv.) y Et₃N (2,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la reacción se le añadió xileno y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y salmuera, después se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con EtOAc al 60-75%/éter de petróleo para producir la amida

deseada. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,88 (1H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,80 (2H, m), 5,60 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,32 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,24 (1H, c, J = 8,8 Hz), 4,69 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,65 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,98 (4H, s ap.), 3,80 (3H, s), 3,66-3,48 (4H, s), 2,31 (3H, s), 1,87-1,48 (8H, m), 1,30-1,10 (6H), 0,97-0,82 (12H), 0,08-0,00 (15H, m). MS (ES) C₃₉H₆₆N₄O₆Si₂ requiere: 742, observado: 743 (M+H)⁺.

5 Etapa 5: N-[6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-[5-(hidroximetil)-1H-imidazol-2-il]hexil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida (KK5)

10 La amida (KK4) se disolvió en THF y se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,5 equiv.). La mezcla se calentó a 65 °C durante una noche y después se inactivó mediante la adición de H₂O y el producto se extrajo en DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener el intermedio deseado. MS (ES) C₂₇H₃₈N₄O₅ requiere: 498, observado: 499 (M+H)⁺.

15 Etapa 6: Trifluoroacetato de 5-(Hidroximetil)-2-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (KK6)

20 Una solución del alcohol (KK5) en THF se trató con una solución 1 M de HCl (4 equiv.) y se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 M y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18) y las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 9,00-8,90 (1H, s), 8,15-8,00 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,28-7,18 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,15-7,05 (1H, s), 7,00-6,90 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,16 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,55 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,67 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,60 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,70-2,20 (7H, m), 1,90-1,20 (8H, m), 1,00-0,75 (3H, t J = 7,0 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₄N₄O₄ requiere: 454, observado: 455 (M+H)⁺.

25 EJEMPLO 311

Bis(trifluoroacetato) de 4-[2-(1-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]metil]morfolin-4-io (LL2)

30 Etapa 1: N-[6-(2-Etil-1,3-dioxolan-2-il)-1-(5-formil-1H-imidazol-2-il)hexil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida (LL1)

35 A una solución agitada del alcohol del Ejemplo 310, KK5 en DCM se le añadió MnO₂ (10 equiv.), la mezcla se agitó a TA durante una noche y después se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el aldehído deseado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,85-9,70 (1H, s), 8,05-7,90 (1H, s), 7,65-7,55 (1H, s), 7,15-7,05 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,85-7,68 (2H, m), 4,85-4,75 (1H, m), 3,95-3,85 (4H, s), 3,85-3,75 (3H, s), 3,55-3,40 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,90-1,20 (8H, m), 1,00-0,75 (7H, m). MS (ES) C₂₇H₃₆N₄O₅ requiere: 496, observado: 497 (M+H)⁺.

40 Etapa 2: Bis(trifluoroacetato) de 4-[2-(1-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]metil]morfolin-4-io (LL2)

45 El aldehído (LL1) se recogió en MeOH y se añadió morfolina (2 equiv.) seguido de AcOH (2 equiv.) y NaBH₃(CN) (1 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución ac. sat. de NH₄Cl y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió una solución ac. sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se recogieron, después se dejaron en reposo en la solución de ácido hasta que se retiró la protección de cetil, finalmente la solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,35 (1H, d, J = 3 Hz), 9,03 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,03 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,65-5,55 (1H, s a), 5,10 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, s), 3,95-3,60 (1H, m a), 2,95-2,60 (2H, m), 2,45-2,30 (7H, m), 2,05-1,90 (1H, m), 1,85-1,65 (1H, m), 1,55-1,15 (6H, m), 1,05 (3H, t, J = 7,0 Hz). MS (ES) C₂₉H₄₁N₅O₄ requiere: 523, observado: 524 (M+H)⁺.

55 EJEMPLO 312

Trifluoroacetato de 2-(1-[(5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1H-imidazol-1-io (MM1)

60 A una solución agitada del aldehído del Ejemplo 311, LL1 en THF se le añadió en porciones Ph₃P-CHCO₂CH₃ (6 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución 0,1 M de HCl y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se recogieron, se dejaron en reposo en la solución de ácido con el fin de retirar la protección de cetil y después se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CD₃CN) δ: 9,00-8,90 (2H, m), 7,45-7,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, s), 7,12 (1H, d, J

= 7,3 Hz), 6,95 (1H, s), 6,70-6,55 (2H, m), 5,20 (1H, c, J = 6,5 Hz), 3,95-3,65 (6H, m), 3,55-3,40 (2H, m), 2,45-2,20 (7H, m), 1,95-1,80 (2H, m), 1,45-1,00 (6H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz). MS (ES) C₂₈H₃₆N₄O₅ requiere: 508, observado: 509 (M+H)⁺.

5 **EJEMPLO 313**

Trifluoroacetato de 5-(2-carboxietil)-2-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (NN1)

10 El éster insaturado del Ejemplo 312, MM1 se disolvió en EtOAc anhidro y se agitó en presencia de Pd al 10%/C en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La atmósfera de H₂ se retiró y se introdujo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc, y los filtrados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 10,65 (1H, s), 8,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, s), 6,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,98 (1H, c, J = 6,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,70-3,40 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,70-2,60 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,45-2,20 (7H, m), 1,90-1,75 (2H, m), 1,40-1,10 (6H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,0 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₆N₄O₅ requiere: 496, observado: 497 (M+H)⁺.

20 **EJEMPLO 314**

Trifluoroacetato de 5-acetil-2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (OO1)

25 A una solución agitada del Ejemplo 304, EE6 en DMF en una atmósfera de Ar se le añadieron (1-etoxivinil)estannano de tributilo (2 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (10% en mol). La temperatura se elevó a 110 °C y el calentamiento continuó durante 48 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice usando EtOAc al 20%/éter de petróleo como eluyente para dar una mezcla del 5-acetil- (MS (ES) C₃₇H₅₆N₄O₇Si requiere: 696, observado: 697 (M+H)⁺) y el 5-(1-etoxivinil)-imidazol (MS (ES) C₃₉H₆₀N₄O₇Si requiere: 725, observado: 726 (M+H)⁺).

35 La mezcla purificada se disolvió en THF y se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (2,5 equiv.) y la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de H₂O y el producto se extrajo en DCM. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener una mezcla similar mezcla de acetil- y enol éter: 3-(2-((1S)-1-(5-acetil-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]amino)-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES) C₃₁H₄₂N₄O₇ requiere: 566, observado: 567 (M+H)⁺; 3-[2-((1S)-1-[5-(1-etoxivinil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]amino)-2-oxoetil]-5-metoxi-2-metil-1H-indolo-1-carboxilato de terc-butilo. MS (ES) C₃₃H₄₆N₄O₆ requiere: 594, observado: 595 (M+H)⁺.

40 Después, este material se disolvió en la cantidad mínima de la mezcla de DCM/TFA (1:1) y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80-6,65 (2H, m), 6,35 (1H, s), 4,88 (1H, c, J = 5,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,63 (2H, s), 2,40-2,10 (10H, m), 1,90-1,10 (8H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz). MS (ES) C₂₆H₃₄N₄O₄ requiere: 466, observado: 467 (M+H)⁺.

EJEMPLO 315

Trifluoroacetato de 5-ciclohexil-2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (PP4)

Etapa 1: [(1S)-1-(4-ciclohex-1-en-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]carbamato de terc-butilo (PP1)

55 El acoplamiento de Suzuki se realizó de acuerdo con el Ejemplo 304, etapa 7 usando ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico y [(1S)-1-(4-bromo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]carbamato de terc-butilo para producir el compuesto deseado. MS (ES) C₂₉H₅₁N₃O₄Si requiere: 533, observado: 534 (M+H)⁺.

Etapa 2: [(1S)-1-(5-ciclohexil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]carbamato de terc-butilo (PP2)

65 El ciclohexenilimidazol (PP1) se disolvió en EtOAc y se agitó en presencia de Pd al 10%/C en una atmósfera de H₂ durante 1 h. La atmósfera de H₂ se eliminó y se introdujo N₂. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc y los filtrados se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto deseado. MS (ES) C₂₉H₄₉N₃O₄Si requiere:

535, observado: 536 (M+H)⁺

Etapa 3: (9S)-9-Amino-9-(5-ciclohexil-1H-imidazol-2-il)nonan-3-ona (PP3)

5 El carbamato (PP2) se disolvió en la cantidad mínima de DCM/TFA (1:1) y se agitó a TA durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se repartió entre DCM y una solución ac. sat. de NaHCO₃. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener la amina deseada. MS (ES). C₁₈H₃₁N₃O requiere: 305, observado: 306 (M+H)⁺.

10 Etapa 4: Trifluoroacetato de 5-ciclohexil-2-((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io (PP4)

15 La amina (PP3) se recogió en DMF y se añadió una solución de ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,3 equiv.), HOBt (1,3 equiv.) y EDC.HCl (1,3 equiv.) en DMF (premezclada previamente durante 5 min) seguido de DIPEA (1,3 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 3 h y después se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 10,65 (1H, s), 8,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,35 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,00 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,98 (1H, c, J = 5,0 Hz), 3,80 (3H, s), 3,50-3,10 (2H, m), 2,75-2,50 (1H, m), 2,50-2,30 (7H, m), 2,05-1,70 (6H, m), 1,50-1,10 (12H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,0 Hz). MS (ES) C₃₀H₄₂N₄O₃ requiere: 506, observado: 507 (M+H)⁺.

EJEMPLO 316

25 Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxoundecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (QQ4)

Etapa 1: (7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)heptanoato de terc-butilo (QQ1)

30 Una solución del Ejemplo 107, I3 y Cs₂CO₃ (0,6 equiv.) en EtOH se agitó durante 30 min a TA y después se concentró a presión reducida. A la sal resultante se le añadió 2-bromo-1-feniletanona (1,2 equiv.) en DMF y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA en una atmósfera de N₂. La DMF se coevaporó con tolueno. Se añadió EtOAc, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Una solución del aceite resultante y NH₄OAc (20 equiv.) en tolueno se calentó a reflujo durante 2 h mientras que el exceso de NH₄OAc y H₂O se retiró usando un purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 2), una solución ac. sat. de NaHCO₃, agua (x 2) y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (9:1 a 3:2) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,76 (1H, s), 7,31, (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,18-7,11 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,63-4,51 (1H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,87-1,75 (1H, m), 1,75-1,64 (1H, m), 1,52-1,43 (2H, m), 1,38 (18H, s), 1,33-1,18 (4H, m). MS (ES) C₂₅H₃₇N₃O₄ requiere: 443, observado: 444 (M+H)⁺.

45 Etapa 2: Bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-amonio-6-carboxihexil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io (QQ2)

El imidazol (QQ1) (1 equiv.) se disolvió en TFA/DCM (1:1) a 0 °C, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el producto en bruto se usó tal cual sin purificación adicional. MS (ES) C₁₆H₂₁N₃O₂ requiere: 287, observado: 288 (M+H)⁺.

50 Etapa 3: (7S)-N-metoxi-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-N-metil-7-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)heptanamida (QQ3)

Una solución de EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,2 equiv.) en DMF se agitó durante 1 h a TA y después se añadió a una solución de la amina (QQ2) (1 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) en DMF. La mezcla se agitó durante una noche y después se añadió más cantidad de HATU (2 equiv.) después de 1 h por CH₃ON(CH₃)H.HCl (2 equiv.). Después de agitar durante 12 horas más, el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Después, el compuesto se extrajo en una solución ac. sat. de NaHCO₃ para obtener la base libre. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,62 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,03 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,48-7,39 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (1H, s), 6,64-6,56 (2H, m), 5,06-4,96 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,60-3,45 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,35-2,26 (2H, m), 2,36-2,26 (5H, m), 1,50-1,18 (6H, m). MS (ES) C₃₀H₃₇N₅O₄ requiere: 531, observado: 532 (M+H)⁺.

65

Etapa 4: Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoundecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (QQ4)

A una solución de QQ3 en THF (2 ml) a -78 °C se le añadió n-BuLi (5 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con H₂O. Después del calentamiento a TA, la fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18) para producir después de la liofilización el imidazol en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,23 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,25 (1H, s), 7,52-7,32 (6H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,88 (1H, m), 5,44 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,35 (6H, m), 2,27 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,60-0,94 (8H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₃₂H₄₀N₄O₃ requiere: 529, observado: 530 (M+H)⁺.

EJEMPLO 317**Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-ciclopropil-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (RR1)**

Este material se obtuvo como se ha descrito para el Ejemplo 316 usando QQ3 y bromuro de ciclopropilmagnesio. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, s), 7,52-7,31 (5H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 1,5 Hz), 5,88 (1H, m), 5,43 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,48 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,05-1,86 (4H, m), 1,50 (2H, m), 1,24 (3H, m), 0,98 (3H, m), 0,86 (2H, m). MS (ES) C₃₁H₃₆N₄O₃ requiere: 513, observado: 514 (M+H)⁺.

EJEMPLO 318**Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-9-metil-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (SS1)**

Este material se obtuvo como se ha descrito para el Ejemplo 316 usando QQ3 y bromuro de isobutilmagnesio. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,19 (1H, s), 7,53-7,32 (5H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,0 Hz), 5,75 (1H, s a), 5,46 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,62 (3H, s), 2,37-1,69 (10H, m), 1,46 (2H, m), 1,33-1,00 (5H, m), 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,89 (3H, d, J = 6,6 Hz). MS (ES) C₃₂H₄₀N₄O₃ requiere: 529, observado: 530 (M+H)⁺.

EJEMPLO 319**Trifluoroacetato de 2-((1S)-8-hidroxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io (TT1)**

A una solución de cloroyodometano (5,3 equiv.) en THF a -78 °C se le añadió lentamente una solución de MeLi en Et₂O (5,3 equiv.), después de 5 min, la solución se transfirió mediante una cánula a una solución del Ejemplo 316 QQ3 (1 equiv.) en THF a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y después se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua. Después del calentamiento a TA, la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida.

El producto en bruto se disolvió en DMF (3 ml) y se trató con acetato potásico (1 equiv.) durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera (x 2). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y los disolventes se retiraron a presión reducida. El acetato en bruto se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató con carbonato sódico (1 equiv.) durante 30 min a TA. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18) para producir el imidazol en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,60 (1H, s), 8,56 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,53-7,37 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,0 Hz, J = 8,8 Hz), 4,99 (1H, m), 4,00 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,51 (2H, m), 2,29 (5H, m), 1,88 (2H, m), 1,45-1,12 (8H, m). MS (ES) C₂₉H₃₄N₄O₄ requiere: 502, observado: 503 (M+H)⁺.

EJEMPLO 320**Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-(2-Furil)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (UU1)**

A una solución de furano (10 equiv.) en THF a -78 °C se le añadió lentamente una solución de n-BuLi en hexano (10 equiv.). Después, la solución se calentó a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a -78 °C, se transfirió mediante una cánula a una solución de (7S)-N-metoxi-7-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-N-metil-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanamida (1 equiv.) (preparada de una manera similar al Ejemplo 316, QQ3) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA durante una noche y después se inactivó

cuidadosamente con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18) para proporcionar el imidazol O1 en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 10,61 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,99-7,86 (4H, m), 7,58 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 0,7 Hz, J = 3,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 1,6 Hz, J = 3,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz), 5,04 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,53 (2H, dt, J = 14,7 Hz, J = 14 Hz), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,58-1,17 (6H, m). MS (ES) C₃₆H₃₆N₄O₄ requiere: 589, observado: 590 (M+H)⁺.

10 **EJEMPLO 321**

Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-8-(metilsulfinil)-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (VV1)

15 A una solución de DMSO (15 equiv.) en THF a -78 °C se le añadió lentamente una solución de n-BuLi en hexano (15 equiv.), después de 30 min, la solución se transfirió mediante una cánula a una solución de (7S)-N-metoxi-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-N-metil-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanamida (1 equiv.) (preparada de una manera similar al Ejemplo 316, QQ3) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA durante una noche y después se inactivó cuidadosamente mediante la adición cuidadosa de agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y después del disolvente se retiró a presión reducida. El material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18) y se liofilizó para proporcionar el imidazol en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,10 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,88-7,73 (3H, m), 7,58-7,46 (2H, m), 7,43-7,34 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 1,7 Hz, J = 8,6 Hz), 6,11 (1H, d, J = 15 Hz), 5,48 (1H, m), 3,77 (4H, s), 3,62 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,47 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,15-1,92 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,37-1,04 (4H, m). MS (ES) C₃₄H₃₉N₄O₄S requiere: 599, observado: 600 (M+H)⁺.

25 **EJEMPLO 322**

Trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((5-Metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-8-(metilsulfonyl)-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (WW1)

30 Este material se obtuvo como se ha descrito para el Ejemplo 321 usando dimetilsulfona. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 10,83 (1H, s), 8,84 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,54 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21-8,06 (4H, m), 7,80 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,0 Hz, J = 8,6 Hz), 5,26 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,52 (3H, s), 2,15 (2H, m), 1,70-1,36 (6H, m). MS (ES) C₃₄H₃₈N₄O₅S requiere: 615, observado: 616 (M+H)⁺.

40 **EJEMPLO 323**

Trifluoroacetato de 2-((1S)-8-(aminosulfonyl)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io (XX1)

45 A una solución de (metilsulfonyl)carbamato de terc-butilo (15 equiv.) en THF a -78 °C se le añadió lentamente una solución de n-BuLi en hexano (30 equiv.), después de 30 min, la solución se transfirió mediante una cánula a una solución de (7S)-N-metoxi-7-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-N-metil-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanamida (1 equiv.) (preparada de una manera similar al Ejemplo 316, QQ3) en THF a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA durante una noche y después se inactivó cuidadosamente con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida.

50 El producto en bruto se resolvió en DCM/TFA (3:1) y se agitó durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el material deseado se aisló por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna C18) para producir el imidazol en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 10,61 (1H, s), 8,60 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,99-7,84 (4H, m), 7,58 (2H, m), 7,09 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 2,4 Hz, J = 8,6 Hz), 5,03 (1H, m), 4,15 (2H, s), 3,66 (3H, s), 3,59 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,30 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,48-1,15 (8H, m). MS (ES) C₃₃H₃₇N₅O₅S requiere: 616, observado: 617 (M+H)⁺.

60 **EJEMPLO 324**

Bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-piridin-2-ilheptil)amino)carbonil)piperidinio (YY8)

65 Etapa 1: (7S)-7-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)heptanoato de terc-butilo (YY1)

Una solución (0,5 M) de ácido [(2S)-8-terc-butoxi-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-oxooctanoico en EtOH se trató con Cs₂CO₃ (0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 50 min, después el disolvente se evaporó a presión reducida y después la sal resultante se disolvió en DMF y se trató con 2-bromo-1-feniletanona (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y después la DMF se coevaporó con tolueno. El residuo se suspendió en EtOAc y el filtrado. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite que se disolvió en tolueno. La solución resultante (0,14 M) se trató con NH₄OAc (20 equiv.) y se calentó a reflujo con un purgador Dean Stark durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc y una solución ac. sat. de NaHCO₃. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/éter de petróleo/EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 11,77 (1H, s), 7,75 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,48 (1H, s), 7,33 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12-7,02 (1H, m), 4,70-4,50 (1H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,93-1,63 (2H, m), 1,57-1,15 (24H, m); MS (ES) C₂₅H₃₇N₃O₄ requiere: 443, observado: 444 (M+H)⁺.

15 Etapa 2: Ácido (7S)-7-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]heptanoico (YY2)

Una solución del imidazol (YY1) en MeCN se trató con [(clorometoxi)metil]benceno (1,2 equiv.) y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo de aceite que contenía una mezcla del (7S)-7-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]heptanoato de terc-butilo y (7S)-7-amino-7-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}heptanoato de terc-butilo que se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₃₃H₄₅N₃O₅ requiere: 563, observado: 564 (M+H)⁺.

La mezcla anterior en DCM/TFA (4:1) se agitó a 0 °C, después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno para dar los compuestos deseados que se usaron sin purificación adicional. MS (ES) C₂₄H₂₉N₃O₃ requiere: 407, observado: 408 (M+H)⁺.

Una solución del intermedio anterior en H₂O/MeCN se enfrió a 0 °C y se trató con NaHCO₃ (3,0 equiv.) y Boc₂O (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El CH₃CN se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El pH se ajustó a pH 4-5 con HCl 1 N y se extrajo de nuevo. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color ámbar que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-60%/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (92%) en forma de un aceite de color ámbar pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8,11 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,41-7,28 (7H, m), 5,81 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,96-4,86 (1H, m), 4,69-4,59 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,97-1,85 (2H, m), 1,55-1,43 (15H, m); MS (ES) C₂₉H₃₇N₃O₅ requiere: 507, observado: 508 (M+H)⁺.

40 Etapa 3: ((1S)-1-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-hidroxiheptil)carbamato de terc-butilo (YY3)

Una solución del ácido anterior (YY2) en THF se trató con 4-metilmorfolina (2,0 equiv.) y se enfrió a 0 °C. La solución resultante se trató gota a gota con cloridocarbonato de isobutilo (2,0 equiv.) y después se agitó durante 15 min a 0 °C, periodo durante el cual se formó un precipitado de color blanco. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se trató gota a gota a 0 °C con NaBH₄ (2,5 equiv.) en H₂O (0,6 M). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a la misma temperatura, después se calentó hasta la TA y el THF se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/éter de petróleo proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8,26 (1H, s), 7,83-7,76 (3H, m), 7,57-7,50 (2H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,38-7,26 (5H, m), 5,86 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,04-4,94 (1H, m), 4,68 (2H, s), 3,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,05-1,81 (2H, m), 1,47-1,17 (15H, m).

50 Etapa 4: ((1S)-1-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-oxoheptil)carbamato de terc-butilo (YY4)

Una solución del alcohol (YY3) en DCM se trató con piridina (4,2 equiv.) y el peryodinano de Dess-Martin (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. sat. de Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 9,71 (1H, s), 7,80 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,43-7,23 (8H, m), 7,20 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,38-5,24 (1H, s a), 5,28 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,00-4,89 (1H, m), 4,54 (2H, s), 2,36 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,08-1,89 (2H, m), 1,63-1,53 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,41-1,30 (4H, m); MS (ES) C₂₉H₃₇N₃O₄ requiere: 491, observado: 492 (M+H)⁺.

Etapa 5: ((1S)-1-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-hidroxi-7-piridin-2-ilheptil)carbamato de terc-butilo (YY5)

Una solución de 2-bromopiridina (2,05 equiv.) en THF se enfrió a -78 °C y se trató con una solución 1,6 M de n-BuLi en hexanos (2,1 equiv.). La solución de color naranja resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se trató con una solución del aldehído (YY4) en THF. La solución de color amarillo pálido resultante se dejó alcanzar la TA durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30-50%/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8,46 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,82-7,69 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,41-7,26 (8H, m), 7,25-7,16 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,80-4,68 (1H, m), 4,60-4,46 (2H, m), 3,36-2,28 (2H, m), 1,92-1,77 (2H, m), 1,76-1,64 (1H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,36-1,22 (4H, m); MS (ES) C₃₄H₄₂N₄O₄ requiere: 570, observado: 571 (M+H)⁺.

Etapa 6: ((1S)-1-{1-[(benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-oxo-7-piridin-2-ilheptil)carbamato de terc-butilo (YY6)

Una solución del alcohol (YY5) en DCM se trató con piridina (4,2 equiv.) y el peryodinano de Dess-Martin (2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después el material en bruto se diluyó con una solución ac. sat. Na₂CO₃ y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20-30%/éter de petróleo para producir el material deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 300 K) δ 8,67 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,99-7,89 (2H, m), 7,83 (1H, td, J = 1,3 Hz, J = 7,7 Hz), 7,53-7,30 (10H, m), 7,17 (1H, s), 5,96-5,84 (1H, m), 5,49-5,36 (1H, m), 5,13-5,01 (1H, m), 4,74-4,59 (2H, m), 3,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,54-2,36 (1H, m), 2,23-2,09 (1H, m), 1,79-1,63 (2H, m), 1,50-1,22 (4H, m), 1,42 (9H, s); MS (ES) C₃₄H₄₀N₄O₄ requiere: 568, observado: 569 (M+H)⁺.

Etapa 7: N-((1S)-1-{1-[(Benciloxi)metil]-5-fenil-1H-imidazol-2-il}-7-oxo-7-piridin-2-ilheptil)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (YY7)

La cetona (YY6) se trató a 0 °C con una mezcla de TFA/DCM (1:4), después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno para dar un material en bruto que se usó sin purificación adicional. MS (ES) C₂₉H₃₂N₄O₂ requiere: 468, observado: 469 (M+H)⁺.

Una solución de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico en DMF se trató a 0 °C con clorhidrato de EDC (1,2 equiv.), HOBT (1,2 equiv.) y Et₃N (4,2 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió una solución del intermedio anterior en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8,71 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01 (1H, dt, J = 1,5 Hz, J = 7,7 Hz), 7,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,81-7,72 (3H, m), 7,69-7,62 (1H, m), 7,41-7,24 (7H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,3 Hz), 5,65 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,39 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,12-5,01 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,04-2,95 (2H, m), 2,76-2,63 (2H, m), 2,22-2,16 (1H, m), 2,14-2,04 (4H, m), 2,00-1,83 (2H, m), 1,82-1,67 (2H, m), 1,67-1,42 (4H, m), 1,41-1,19 (4H, m); MS (ES) C₃₆H₄₃N₅O₃ requiere: 593, observado: 594 (M+H)⁺.

Etapa 8: Bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-piridin-2-ilheptil]amino)carbonil)piperidinio (YY8)

Una solución de la amida (YY7) en tolueno a 0 °C se trató con BBr₃ (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por RP-HPLC (Waters X-TERRA MS C18, 5 micrómetros, 19 x 150 mm) usando H₂O (+TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K) δ 8,80-8,62 (2H, m), 8,08-7,91 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,72-7,64 (1H, m), 7,59-7,35 (3H, m), 5,07-4,95 (1H, m), 3,53-3,38 (2H, m), 3,23-3,12 (2H, m), 3,03-2,87 (2H, m), 2,79 (3H, s), 2,53-2,42 (1H, m), 2,09-1,83 (4H, m), 1,81-1,58 (4H, m), 1,48-1,21 (4H, m); MS (ES) C₂₈H₃₅N₂O₂ requiere: 473, observado: 474 (M+H)⁺.

EJEMPLO 325Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-amino-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (ZZ7)Etapa 1: (2S)-2-(((benciloxi)carbonil]amino)octanodioato de 8-terc-butil 1-metilo (ZZ1)

Se disolvió el Ejemplo 107, I1 (1 equiv.) en THF y se enfrió a 0 °C; se añadió HCl 1 M (4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió NaOH 1 M (4 equiv.), la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas recogidas se trataron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color amarillo pálido obtenido se disolvió en DCM y se añadió Et₃N (1,5 equiv.). A esta mezcla se le añadió una solución de N-(benciloxicarbonil) succinimida (1,3 equiv.) en DCM, se agitó durante 1 h a TA y los disolventes se retiraron a presión reducida. El aceite de color amarillo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5-50%/éter de petróleo para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42-7,28 (5H, m), 5,24 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,11 (2H, s), 4,41-4,32 (1H, m), 3,74 (3H, s), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,89-1,77 (1H, m), 1,70-1,50 (3H, m), 1,44 (9H, s), 1,38-1,24 (4H, m). MS (ES) C₂₁H₃₁NO₆ requiere: 393, observado: 394 (M+H)⁺.

Etapa 2: Ácido (2S)-2-[(benciloxi)carbonil]amino-8-terc-butoxi-8-oxooctanoico (ZZ2)

El éster anterior (ZZ1) (1 equiv.) se disolvió en THF/H₂O (4:1) y se añadió LiOH.H₂O (1,1 equiv.), la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió HCl 1 M hasta un pH 4-5 y el THF se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3); las fases orgánicas recogidas se lavaron con salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo. MS (ES) C₂₀H₂₉NO₆ requiere: 379, observado: 380 (M+H)⁺.

Etapa 3. (7S)-7-[(benciloxi)carbonil]amino-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanoato de terc-butilo (ZZ3)

Una mezcla del ácido (ZZ2) (1 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,5 equiv.) en EtOH se agitó durante 30 min a TA y después se concentró a presión reducida. A la sal resultante se le añadió 2-2-bromo-1-(2-naftil)etanona (1 equiv.) en DMF y la mezcla se agitó durante 1,5 h a TA en una atmósfera de N₂. La DMF se coevaporó con tolueno. Se añadió EtOAc, la mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. Una solución del aceite resultante y NH₄OAc (20 equiv.) en tolueno se calentó a reflujo durante 2 h mientras que el exceso de NH₄OAc y H₂O se retiraron usando un purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x 2), una solución ac. sat. de NaHCO₃, agua (x 2) y salmuera. La solución se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida y el aceite en color pardo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,95-7,70 (5H, m), 7,56-7,41 (3H, m), 7,39-7,30 (5H, m), 5,59 (1H, s), 5,19-5,10 (2H, m), 4,83-4,72 (1H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,09-1,97 (1H, m), 1,82-1,55 (5H, m), 1,45 (9H, s), 1,49-1,38 (2H, m). MS (ES) C₃₂H₃₇N₃O₄ requiere: 528, observado: 529 (M+H)⁺.

Etapa 4: Ácido (7S)-7-[(benciloxi)carbonil]amino-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanoico (ZZ4)

El imidazol (ZZ3) (1 equiv.) se disolvió en TFA/DCM (1:1) a 0 °C, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante 60 min a TA. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/AcOH (99:1) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,99 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,10-7,98 (3H, m), 7,98-7,76 (3H, m), 7,63-7,50 (2H, m), 7,43-7,28 (4H, m), 5,16-4,98 (2H, m), 4,90-4,80 (1H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,00-1,83 (2H, m), 1,56-1,44 (2H, m), 1,42-1,24 (4H, m). MS (ES) C₂₈H₂₉N₃O₄ requiere: 471, observado: 472 (M+H)⁺.

Etapa 5: {(1S)-7-amino-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxoheptil}carbamato de bencilo (ZZ5)

El ácido (ZZ4) (1 equiv.) se disolvió en DMF en un tubo ace, se añadieron HATU (2 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) y la mezcla se agitó 1 h a TA. Se añadió una solución de NH₃ en dioxano (0,5 N, 5 equiv.) y después de la agitación durante 3 h a TA los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. MS (ES) C₂₈H₃₀N₄O₃ requiere: 470, observado: 471 (M+H)⁺.

Etapa 6: (7S)-7-Amino-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanamida (ZZ6)

Una solución de la amida (ZZ5) (1 equiv.) en MeOH se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂, después se añadió Pd/C (10% en peso). Después de dos ciclos de vacío de H₂, la mezcla se agitó durante 2,5 h en una atmósfera de H₂. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con MeOH y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. MS (ES) C₂₀H₂₄N₄O requiere: 336, observado: 337 (M+H)⁺.

Etapa 7: Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-amino-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-il (ZZ7)

Una solución de EDC.HCl (1,2 equiv.), HOBt (1,2 equiv.) y ácido (5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acético (1,2 equiv.) en DCM se agitó durante 1 h a TA y después se añadió a una solución de la amina (ZZ6) en DMF. La mezcla se agitó durante una noche a TA después el producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO-d₆) δ: 10,62 (1H, s), 8,61 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,34 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01-7,93 (2H, m), 7,90 (1H, dd, J₁ = 8,6, J₂ = 1,8 Hz), 7,66-7,55 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,67 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J₁ = 8,6, J₂ = 2,3 Hz), 5,10-5,00 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,64-3,48 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,00 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,05-1,87 (2H, m), 1,52-1,32 (3H, m), 1,32-1,20 (3H, m). MS (ES) C₃₂H₃₅N₅O₃ requiere: 537, observado: 538 (M+H)⁺.

EJEMPLO 326

Trifluoroacetato de 2-((1S)-6-carboxi-1-[[dimetilamino]sulfonylamino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (AAA1)

Una solución del Ejemplo 107, I5 (1 equiv.), DIPEA (2 equiv.) y cloruro de dimetilsulfamilo (2 equiv.) en DMF se agitó durante una noche a TA. El producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18) y las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,04 (1H, s a), 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, s a), 8,09-8,00 (2H, m), 7,99-7,87 (3H, m), 7,63-7,52 (2H, m), 4,62-4,51 (1H, m), 2,63 (6H, s), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,02-1,84 (2H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 1,44-1,35 (1H, m), 1,35-1,16 (3H, m). MS (ES) C₂₂H₂₈N₄O₄S requiere: 444, observado: 445 (M+H)⁺.

EJEMPLO 327

Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-[[1-piridin-2-ilpiperidin-3-il]carbonil]amino)heptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (BBB1)

Etapas 1: ((1S)-7-(Metilamino)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxoheptil)carbamato de bencilo (BBB1)

Se disolvió el Ejemplo 325, ZZ4 (1 equiv.) en DMF y se añadieron HATU (2 equiv.) y DIPEA (2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Se añadió una solución de MeNH₂ en THF (2 N, 5 equiv.) y después de la agitación durante 3 h a TA los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. MS (ES) C₂₉H₃₂N₄O₃ requiere: 484, observado: 485 (M+H)⁺.

Etapas 2: (7S)-7-Amino-N-metil-7-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]heptanamida (BBB2)

Una solución de la amida (BBB1) (1 equiv.) en MeOH se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂, y después se añadió Pd/C (10% en peso). Después de dos ciclos de vacío de H₂, la mezcla se agitó durante 2,5 h en una atmósfera de H₂. El catalizador se retiró por filtración, se lavó con MeOH y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. MS (ES) C₂₁H₂₆N₄O requiere: 350, observado: 351 (M+H)⁺.

Etapas 3: Trifluoroacetato de 2-((1S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-[[1-piridin-2-ilpiperidin-3-il]carbonil]amino)heptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (BBB3)

Se suspendió ácido 1-piridin-2-ilpiperidin-3-carboxílico (1,1 equiv.) en DCM y se añadieron DIPEA (1,1 equiv.) y HATU (1,1 equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió una solución de la amina anterior (BBB2) en DMF (solución 0,1 M) y se agitó durante una noche. El producto en bruto se purificó directamente por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,72-8,64 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,20-8,14 (1H, m), 8,11-8,01 (2H, m), 8,01-7,88 (3H, m), 7,80-7,65 (2H, m), 7,64-7,56 (2H, m), 7,19-7,08 (1H, m), 6,80-6,71 (1H, m), 5,08-4,98 (1H, m), 4,28-4,20 (2H, m), 4,14-4,02 (2H, m), 3,23-2,98 (2H, m), 2,54 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,99-1,88 (2H, m), 1,82-1,60 (2H, m), 1,57-1,44 (3H, m), 1,42-1,21 (4H, m). MS (ES) C₃₂H₃₈N₆O₂ requiere: 538, observado: 538 (M+H)⁺.

EJEMPLO 328

Trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[[bencilamino]carbonil]amino]-7-(metilamino)-7-oxoheptil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io (CCC1)

La amina del Ejemplo 327, BB2 (1 equiv.) se disolvió en DCM y después se añadieron DIPEA (1 equiv.) e isocianato de bencilo. Después de agitar durante 1 h a TA, el disolvente se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC preparativa, usando H₂O (TFA al 0,1%) y MeCN (+TFA al 0,1%) como eluyentes (columna: C18). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,36 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02-7,93 (2H, m), 7,91 (1H, dd, J₁ = 8,6 Hz, J₂ = 1,5 Hz), 7,71-7,55 (3H, m), 7,35-7,19 (5H, m), 6,75-6,67 (2H, m), 4,97-4,87 (1H, m), 4,30-4,15 (2H, m), 2,53 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,04 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,97-1,83 (2H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 1,42-1,22 (4H, m). MS (ES) C₂₉H₃₃N₅O₂ requiere: 483, observado: 484 (M+H)⁺.

EJEMPLO 329**L-tartrato de 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-(1-metilazetidinio-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io (DDD1)**

5 El Ejemplo 305 se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite incoloro restante se disolvió en una mezcla de H₂O y MeCN y se añadió ácido L-tartárico
 10 (1 equiv.). La mezcla se liofilizó para proporcionar un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,16 (1H, s a), 8,71 (1H, s a), 8,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66-7,54 (2H, m), 7,42 (1H, m), 5,05-4,91 (1H, m), 4,13 (3H, s), 4,04 (2H, s), 3,99-3,85 (2H, m), 3,81-3,65 (2H, m), 3,54-3,37 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,44-2,32 (4H, m), 2,04-1,66 (2H, m), 1,54-1,38 (2H, m), 1,36-1,16 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz). MS (ES) C₂₇H₃₅N₅O₃ requiere: 477, observado: 478 (M+H⁺).

Ejemplo	Nombre	[M+H] ⁺ Observado	M Esperado	Procedimiento del Ejemplo Número
330	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-(1-metil-1H-indol-3-il)carbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	443	442	1
331	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	459	458	1
332	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-fluoro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	461	460	1
333	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	457	456	1
334	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1H-indol-3-ilacetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	443	442	1
335	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1H-indol-3-ilcarbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	429	428	1
336	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-bromo-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	521 523	520 522	1
337	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[7-metoxi-6,7-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	460	461	1
338	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-naftilacetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	454	453	1
339	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	461	460	1
340	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-cloro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	477	477	1
341	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1H-indol-2-ilcarbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	429	428	1
342	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	448	446	1
343	trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	473	472	1
344	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io trifluoroacetato	459	458	1
345	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	489	488	1
346	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	489	488	1
347	bis(trifluoroacetato) de 6-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)etil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-io	446	445	1
348	bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil]amino)carbonil)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidinio]	515	514	1

349	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)carbonil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]	515	514	1
350	bis(trifluoroacetato) de 5-cloro-2-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)etil)-1H-3,1-bencimidazol-3-io	478	477	1
351	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-(((2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	472	471	1
352	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-(((2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	461	460	1
353	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((2H-indazol-2-ilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	444	443	1
354	bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)carbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidinio]	499	498	1
355	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-(((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbonil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	459	458	1
356	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-ciano-1H-indol-1-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io trifluoroacetato	468	467	1
357	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((2-naftilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	454	453	1
358	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-cloro-1-benzotien-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	494	494	1
359	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-(((5-cloro-1H-indazol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io	478	477	1
360	tris(trifluoroacetato) de 2-(2-((1S)-1-((1-Azoniabicyclo[2,2,2]oct-4-ilcarbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il)-4-metoxiquinolinio	518	517	307
361	bis(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	582	581	307
362	5-metoxi-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-1H-indolo-2-carboxamida	524	523	137
363	trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio	476	475	137
364	trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano	488	487	137
365	trifluoroacetato de N,N,2-trimetil-1-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)-1-oxopropan-2-aminio	464	463	137
366	trifluoroacetato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]azetidinio	448	447	137
367	N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)acetamida	393	392	137
368	N,N-dimetil-N'-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)etanodiamida	450	449	137
369	tris(trifluoroacetato) de 8-[2-(1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	476	475	1
370	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-6-fenilpiridinio	436	435	140
371	N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-2-(2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetamida	537	536	137
372	3-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)propanamida	551	550	137
373	trifluoroacetato de N,N-dimetil-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetanaminio	436	435	137

374	bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-{{(1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil}amino}propil)-1H-3,1-bencimidazol-1-io	511	510	140
375	bis(trifluoroacetato) de 4-({(1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil}amino)carbonil}-1-azoniabicyclo[2,2,2]octano	448	447	140
376	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-{{(bencilamino)carbonil}amino}-7-oxononil)-6-fenilpiridinio	444	443	140
378	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-imidazol-1-io	553	552	1
379	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-5-(3-metoxi-2-naftil)-1H-imidazol-1-io	581	580	1
380	bis(trifluoroacetato) de 5-{{(bencil(metil)amónio)metil}-2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	558	557	311
381	bis(trifluoroacetato) de 2-{{2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il}metil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	570	569	311
382	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	515	514	316
383	trifluoroacetato de 2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io	531	530	304
384	trifluoroacetato de 2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io	531	530	304
385	bis(trifluoroacetato) de 6-[2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio	552	551	304
386	bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-2-metilquinolinio	566	565	304
387	bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio	552	551	304
388	bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-8-metilquinolinio	566	565	304
389	bis(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio	582	581	304
390	trifluoroacetato de 5-(1-benzotien-7-il)-2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	557	556	304
391	trifluoroacetato de 5-(1H-Indol-5-il)-2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	540	539	304
392	trifluoroacetato de 5-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(1-{{(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	595	594	304
393	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-metoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-{{(1-metilazetidinio-3-il)carbonil}amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	477	476	1
394	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-{{(2-etil-5-metil-1H-indol-3-il)acetil}amino}-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	499	498	1
395	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-{{(1-metilazetidinio-3-il)carbonil}amino}-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-imidazol-1-io	449	448	1

396	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-etil-6-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	499	498	1
397	bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	544	543	304
398	trifluoroacetato de 5-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	549	548	304
399	trifluoroacetato de 5-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	549	548	304
400	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	545	544	304
401	trifluoroacetato de 5-bifenil-2-il-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	577	576	304
402	trifluoroacetato de 5-dibenzo[b,d]furan-4-il-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	591	590	304
403	trifluoroacetato de 2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-imidazol-1-io	612	611	304
404	trifluoroacetato de 2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io	553	552	304
405	bis(trifluoroacetato) de 5-[[dimetilamonio)metil]-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	482	481	311
406	trifluoroacetato de 5-(1,4-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	611	610	1
410	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	516	515	1
411	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	500	499	1
412	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	486	1
413	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	502	501	1
414	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-benzotien-3-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	474	473	1
415	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	485	484	1
416	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	472	471	1
417	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	486	1
418	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1H-Indol-6-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	457	456	1
419	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	489	488	1
420	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	519	518	1

421	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	501	500	1
422	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(1,3-benzotiazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	489	488	1
423	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	503	502	1
424	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	503	502	1
425	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[[(bencilamino)carbonil]amino]-7-oxononil)-4-fenilpiridinio	444	443	140
426	bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino]carbonil]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	448	447	140
427	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil]amino]-7-oxononil)-4-fenilpiridinio	424	423	140
428	trifluoroacetato de 5-(3,5-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	611	610	1
429	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-7-oxononil)-4-fenilpiridinio	445	444	140
430	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-(1-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	471	470	1
431	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[7-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	489	488	1
432	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-etil-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	499	498	1
433	2-(5-terc-Butil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida	527	526	1
434	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Etoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	515	514	1
435	2-[5-(benciloxi)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida	577	576	1
436	3-(1H-Indol-1-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]propanamida	471	470	1
437	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	486	1
438	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[[3-(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propanoil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	505	504	1
439	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(quinolin-3-ilacetil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	469	468	1
440	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(quinolin-5-ilacetil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	469	468	1
441	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	507 509	506 508	1
442	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[3-(6-Fluoro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	490	489	1
443	N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida	472	471	1
444	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-8-metil-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	515	514	316

445	trifluoroacetato de 2-((1S)-6-Carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	409	488	107
446	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol-3-io	507	506	304
447	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(1-naftil)-1H-imidazol-3-io	551	550	304
448	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-quinolin-8-il-1H-imidazol-3-io	552	551	304
449	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-3-io	586	585	304
450	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-3-io	546	545	304
451	bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio	502	501	304
452	trifluoroacetato de 5-(3-cianofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	526	525	304
453	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io	585	584	304
454	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io	585	584	304
455	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io	569	568	304
456	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io	569	568	304
457	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-3-io	569	568	304
458	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-fluoro-fenil]-1H-imidazol-3-io	519	518	304
459	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(etoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io	545	544	304
460	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(etoxi)fenil]-1H-imidazol-3-io trifluoroacetato	545	544	304
461	trifluoroacetato de 5-[4-(acetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	558	557	304
462	trifluoroacetato de 5-[2-(metoxicarbonil)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	559	558	304
463	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-ciano-fenil]-1H-imidazol-3-io	526	525	304
464	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	530	529	1
465	bis(trifluoroacetato) de 6-(2-oxo-2-[[1(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]etil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-4-io	464	463	1
466	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-benzofuran-5-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	458	457	1

467	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(1-benzotien-2-ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	474	473	1
468	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	486	485	1
469	trifluoroacetato de 2-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	425	424	304 después se hidrogenó
470	tris(trifluoroacetato) de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio	480	479	307
471	trifluoroacetato de 5-(4-clorofenil)-2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	535 537 539	534 536 538	1
472	trifluoroacetato de 5-(3,4-diclorofenil)-2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	569 571 573	568 570 572	1
473	trifluoroacetato de 5-(3-Bromofenil)-2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	579 581	578 580	1
475	trifluoroacetato de 2-(1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-feniletil)-1H-imidazol-1-io	529	528	315
476	bis(trifluoroacetato) de 7-(3-oxo-3-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)propil)-1,8-naftiridin-1-io	484	483	1
477	bis(trifluoroacetato) de 7-(3-oxo-3-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)propil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-io	488	487	1
478	N ³ ,N ³ -dimetil-N-[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]-α-alaninamida	451	450	308
479	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-ilcarbonil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	448	447	1
480	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-ilcarbonil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	464	463	1
481	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[[3-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	487	486	1
482	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-[(2-[2-(dimetilamonio)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	530	529	1
483	bis(trifluoroacetato) de 6-bencil-2-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-6-io	566	565	1
484	bis(trifluoroacetato) de 7-(4-oxo-4-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)butanoil)-6,7,8,9-tetrahidropirido[2,3-b]-1,6-naftiridin-1-io	567	566	1
485	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	515	514	1
486	bis(trifluoroacetato) de 2-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	473	472	1
487	bis(trifluoroacetato) de 2-(2-oxo-2-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	473	472	1
488	bis(trifluoroacetato) de 4-[2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio	502	501	304
489	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-3-io	546	545	304

490	bis(trifluoroacetato) de 5-(3-Amoniofenil)-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7- oxononil)-1H-imidazol-3-io	516	515	304
491	trifluoroacetato de 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6- il)-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3- il)acetil]amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	559	558	304
492	trifluoroacetato de 5-(2,4-dimetoxifenil)-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7- oxononil)-1H-imidazol-3-io	561	560	304
493	trifluoroacetato de 5-[2-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]- 2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3- il)acetil]amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	587	586	304
494	bis(trifluoroacetato) de 5-[3-(Amoniometil)fenil]-2- ((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3- il)acetil]amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	530	529	304
495	bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(Amoniometil)-4- fluorofenil]-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3- il)acetil]amino}-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	548	547	304
496	trifluoroacetato de 5-bifenil-3-il-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7- oxononil)-1H-imidazol-3-io	577	576	304
497	bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2- metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-oxononil)-1H- imidazol-3-io-5-il]quinolinio	552	551	304
498	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}-7- oxononil)-1H-imidazol-3-io	545	544	304
499	trifluoroacetato de 2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H- indol-3-il)acetil]amino}-7-oxononil)-5-[3-(1H- tetrazol-5-il)fenil]-1H-imidazol-3-io	569	568	304
500	trifluoroacetato de 2-((1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1H- indol-3-il)acetil]amino}-7-oxononil)-5-(3- {[(metilsulfonil)amino]carbonil}fenil)-1H-imidazol-3- io	622	621	304
501	bis(trifluoroacetato) de 2-((1R)-1- {[(1- metilazetidinio-3-il)carbonil]amino}-7-oxononil)-5-(2- naftil)-1H-imidazol-1-io	447	446	1
502	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1- {[(1-(2-terc-Butoxi-2- oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino}- 7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	615	614	1
503	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil-1- piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7- oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	592	591	1
504	trifluoroacetato de 2-((1S)-1- {[(5-metoxi-1,2-dimetil- 1H-indol-3-il)acetil]amino}-7-oxononil)-5-fenil-1H- imidazol-1-io	515	514	1
505	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1- {[(5-metoxi-2-metil- 1-(2-pirrolidinio-1-iletil)-1H-indol-3-il]acetil]amino}-7- oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	598	597	1
506	bis(trifluoroacetato) de 4-[2-[5-metoxi-2-metil-3-(2- oxo-2- {[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2- il)nonil]amino}etil)-1H-indol-1-il]etil]morfolin-4-io	614	613	1
507	trifluoroacetato de 2-((1S)-1- {[(5-metil-1,2- bencisoxazol-3-il)acetil]amino}-7-oxononil)-5-fenil- 1H-imidazol-1-io	473	472	1
508	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1- {[(5- (dimetilamonio)-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)- 7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	514	513	1
509	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4- {[(1S)-1-[5-(2- naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7- oxoundecil]amino}carbonil]piperidinio	503	502	316
510	bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4- {[(1S)-1-[5-(2- naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7- oxodecil]amino}carbonil]piperidinio	489	488	316

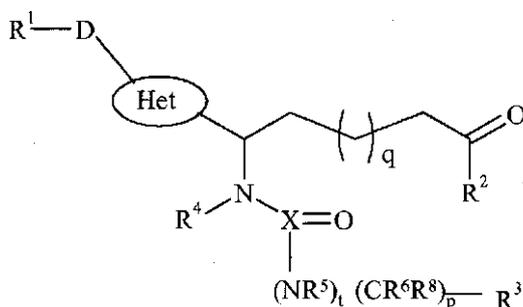
511	N-[1-(5-acetil-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida	467	466	314
512	triclورو de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio	480	479	307
513	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[6-metoxi-1-benzofuran-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	488	487	1
514	bis(trifluoroacetato) de 6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)quinolinio	455	454	1
515	bis(trifluoroacetato) de 6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)isoquinolinio	455	454	1
516	tris(trifluoroacetato) de 5-metil-6-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3,5-dio	463	462	1
517	2-(5-metil-1-benzotien-3-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida	488	487	1
518	trifluoroacetato de 2-[(1S)-1-[[1-(Carboximetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	559	558	1
519	bis(trifluoroacetato) de 4-{[5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)etil)-1H-indol-1-il]acetil}-1-metilpiperazin-1-io	641	640	1
520	tris(trifluoroacetato) de 7-metil-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-4,7-dio	463	462	1
521	bis(trifluoroacetato) de 2-[(1S)-1-[[5-[(dimetilamonio)metil]-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io	528	527	1
522	trifluoroacetato de 5-Bromo-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	503 505	502 504	304
523	trifluoroacetato de 5-(4-Carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	544	544	304
524	trifluoroacetato de 5-(3-Hidroxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	517	516	304
525	bis(trifluoroacetato) de 5-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]isoquinolinio	552	551	304
526	bis(trifluoroacetato) de 5-{4-[[dimetilamonio)metil]fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	558	557	304
527	tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	478	477	307
528	trifluoroacetato de 5-(2-Carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	545	544	304
529	bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io	544	543	304
530	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	529	528	1
531	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	489	488	1
532	1-metil-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]azetidino-3-carboxamida	449	448	308

533	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilacetil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	458	457	1
534	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-6-Carboxi-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)hexil)amino)carbonil)-1-azoniabiciclo[2,2,2]octano	425	424	107
537	trifluoroacetato de 2-((1S)-7-oxo-1-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-ilacetil)amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	458	457	1
538	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io	488	487	1
539	bis(trifluoroacetato) de 5-(2-Fluoroquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	466	465	305
540	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-3-io	449	448	305
541	tris(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio	478	477	305
542	bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	440	439	305
543	bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil)amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio	473	472	1
544	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-[(2-tienilcarbonil)amino]nonil)-1H-imidazol-3-io	453	454	307
545	tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-1-[(3-morfolin-4-io-4-il)propanoil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	521	522	307
546	tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[3-(1H-imidazol-1-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio	502	503	307
547	tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[4-acetilpiperazin-1-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio	548	549	307
548	tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[dimetilamonio)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio	465	466	307
549	tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-7-oxo-1-[(piperidinio-1-ilacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	505	506	307
550	tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	520	521	307
551	tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilmorfolin-4-io-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	507	508	307
552	tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[3-(4-metilpiperazin-4-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	534	535	307
553	tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il]oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio	534	535	307
554	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io	548	549	307
555	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-[[1-(2-metoxietil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io	521	522	307
556	formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,8-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]azetidinio	450	451	309

557	formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]azetidinio	450	451	309
558	formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]azetidinio	450	451	309
559	formiato de 3-(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)-N,N-dimetil-3-oxopropan-1-aminio	481	482	309
560	formiato de 4-(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	519	520	309
561	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-3-io	463	464	305
562	N-((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)acetamida	540	541	307
563	trifluoroacetato de 5-(4-metoxiquinolin-2-il)-2-((1S)-7-oxo-1-((1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-ilacetil)amino)nonil)-1H-imidazol-1-io	538	539	307
564	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-((1S)-1-((1-metilpiperidin-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	468	470	307
565	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-((1S)-1-((morfolin-4-ilacetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	470	471	307
566	trifluoroacetato de 5-(3-Carboxifenil)-2-((1S)-1-((N,N-dimetilglicil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	428	429	307
567	trifluoroacetato de 2-((1S)-1-((1-metilpiperidin-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-5-(3-((metilsulfonil)amino)-carbonil)fenil)-1H-imidazol-3-io	545	546	307
568	bis(trifluoroacetato) de 2-((1S)-1-((3-(3-metoxiazetidinio-1-il)propanoil)amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io	492	493	305
569	bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-3-io-2-il)nonil)amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	488	489	305
570	bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil)amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2,2,2]octano	488	489	305
571	dicloruro de 5-(2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io	477	478	305
572	dicloruro de 2-((1S)-1-(((dimetilamonio)acetil)amino)-7-oxononil)-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io	465	466	307
573	cloruro de 3-(((1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilazetidinio	477	478	305
574	N-((1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetid-3-carboxamida	477	478	329

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5

en la que:

10

p es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

q es 1, 2, 3 ó 4;

t es 0 ó 1;

D está ausente, (CH₂)_b o (CH=CH)_c;

b es 1, 2 ó 3;

c es 1, 2 ó 3;

15

X es C o S=O;

Het es un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N y O; opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ y arilo C₆₋₁₀;

20

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, N(R^h)₂, en donde R^h se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ y aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀carbonilo, N(R^a)₂, en donde R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo; alquil C₁₋₆N(R)₂ y (CO)_dR^k, en donde d es 0 ó 1 y R^k es como se define a continuación;

25

R² es alquilo C₁₋₆;

35

R³ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, halocicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, nitro, amino, alquil C₁₋₆amino, di(alquil C₁₋₆)amino, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆; anillo hidrocarburo parcialmente saturado de 6-13 miembros; heterociclo saturado o parcialmente saturado de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente puentado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; o un heterociclo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 7-15 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre (CH₂)_m(CO)_nR^d;

30

40

45

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

50

R⁶ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un

heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; estando cada uno de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, nitro, amino, ciano, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; o

R⁶ y R⁸ juntos representan un grupo oxo;

R⁹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino o di(alquil C₁₋₆)amino;

cada R^d es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆carbonilo, haloalquil C₁₋₆carboniloxi, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, carboxi, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, nitro, oxo, SO₂N(R^e)₂, N(R^e)₂, en donde R^e se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, carboxi y alquil C₁₋₆oxicarbonilo; alquil C₁₋₆N(R^e)₂, arilo C₆₋₁₀; aril C₆₋₁₀-alcoxi C₁₋₆, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, opcionalmente puenteado por un grupo alquilo C₁₋₄; heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; un anillo espiro de 5 ó 6 miembros que contiene cero, uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, o un heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno; pudiendo estar cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre halógeno, hidroxilo, amino, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

R^k es NHSO₂R^g, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los cuales es O o S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆:

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

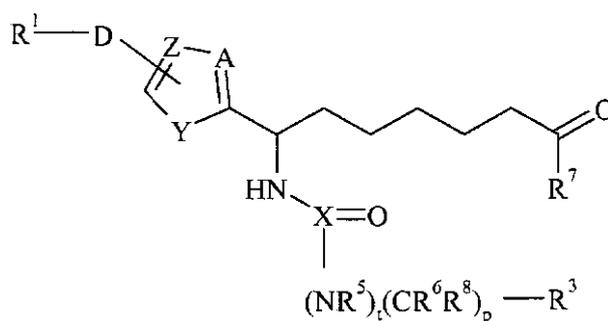
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es un heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, heterociclo insaturado de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S, pero no más de uno de los cuales es O o S, heterociclo insaturado de 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno, o heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀carbonilo, N(R^a)₂, en donde R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y aril C₆₋₁₀carbonilo; alquil C₁₋₆N(R^a)₂ y (CO)_dR^k, en donde d es 0 ó 1 y R^k es como se ha definido en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en el que:

R³ es azoniabiciclo[2.2.1]heptanilo, azoniabiciclo[2.2.2]octanilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo, bencimidazolilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo, tetrahidrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, tiomorfolinilo, azetidino, dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, tetrahidroquinolinilo, indenilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo o pirrolopiridinilo; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre (CH₂)_m(CO)_nR^d, en donde m, n y R^d son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 de fórmula II:



(II)

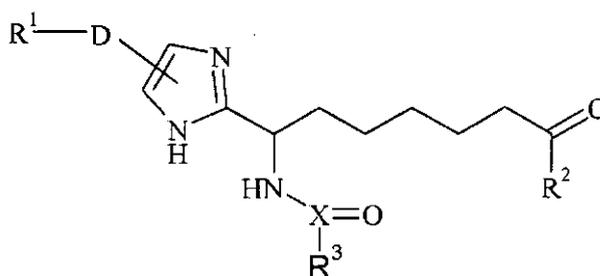
en la que:

- 5 D está ausente, CH₂, CH₂CH₂ o CH=CH;
 A representa CH o N;
 Y representa NR^e, O o S;
 Z representa N o CR^f;
 R⁷ representa alquilo C₁₋₆;
 R^e representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R^f representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados
 10 entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula IB:



(IB)

- 20 en la que D, R² y X son como se han definido en la reivindicación 1;
 R¹ es un heterociclo insaturado o parcialmente saturado de 8-13 miembros que contiene heteroátomos
 seleccionados independientemente entre O, N y S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido
 con uno o más grupos independientemente elegidos entre ciano, halógeno, nitro, oxo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆,
 haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆carbonilo, alcoxi C₁₋₆carbonilo, carboxi, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀,
 25 haloalquilo C₁₋₆, N(R^a)₂, en donde R^a se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo
 C₆₋₁₀, alquil C₁₋₆carbonilo y arilo C₆₋₁₀carbonilo; alquil C₁₋₆N(R^a)₂ y (CO)_dR^k, en donde d es 0 ó 1;
 R^k es NHSO₂R^g, heterociclo saturado o parcialmente saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 1, 2 ó 3
 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S o un heterociclo insaturado de 5 miembros que
 contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, pero no más de uno de los
 30 cuales es O o S; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 seleccionados independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;
 R^g es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆amino o di(alquil C₁₋₆)amino;
 R³ es azoniabicyclo[2.2.1]heptanilo, azoniabicyclo[2.2.2]octanilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo,
 35 benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrotiazolopirimidinilo,
 dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo, bencimidazolilo, triazolopirimidinilo, dihidrobenzoxazolilo,
 dihidroindolilo, dihidroquinazolinilo, dihidroftalazinilo, indazolilo, bencisoxazolilo, benzotriazolilo,
 tetrahidrobetacarbolinilo, dihidroisoindolilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrazolilo, tiomorfolinilo, azetidino,
 dihidroisocromenilo, dihidrocromenilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazolilo, imidazotiazolilo, naftiridinilo,
 tetrahidroindazolilo, tetrahidrobenzotienilo, hexahidronaftiridinilo, tetrahidropiridonaftiridinilo,

tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroimidazopiridinilo, tetrahidroimidazopirazinilo o pirrolopiridinilo; estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre $(\text{CH}_2)_m(\text{CO})_n\text{R}^d$;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0, 1 ó 2;

R^d es halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , carboxi, alcoxi C_{1-6} carbonilo, nitro, aminosulfonilo, (alquil C_{1-6} carbonil)amino, morfolinilo, piperazinilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, oxo, haloalquilo C_{1-6} , fenilo o pirrolidinilo, hidroxilo, piperidinaespiro, aril C_{6-10} -alcoxi C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, alquil C_{1-6} carbonilo o di(alquil C_{1-6} aminoalquilo C_{1-6}); estando cualquiera de estos anillos opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente elegidos entre alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ;

o una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto seleccionado entre:

bis(trifluoroacetato) de 1-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-(((2-(dimetilamonio)etil)(metil)amino)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)etil)piperazinadio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) carbonil)piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-((3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)propil) piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-((1-metilpirrolidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((2-tienilcarbonil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-((1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((4-cianofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2-naftilsulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((1-benzotien-3-il)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((4-clorofenil)sulfonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3-metoxifenil)sulfonil) amino) -7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 bis(trifluoroacetato) de 1,2-dimetil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) sulfonil)-1H imidazol-1-ilo;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil) amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(4-bromofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)-carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(4-cianofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-5-(3-cianofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1-(4,5-difenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil) amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 trifluoroacetato de 4-(((1-(4,5-difenil-1,3-oxazol-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-metilpiperidinio;
 cloruro de 2-(((1S)-1-((5-metoxi-2-metil-1H indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo;
 dicloruro de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino) carbonil)piperidinio;
 tris(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil]piperazinadio;
 bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)carbonil)-1-piridin-2-ilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 3-(((2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)etil)-6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazol[3,2-a]pirimidin-4-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)propil)-2-azoniabicyclo[2.2.1]heptano);
 tris(trifluoroacetato) de 4-((2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil)amino)-1-piridinio-3-iletil)morfolin-4-ilo);
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-1-(4-metil-5-fenil-1H imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-(5-bifenil-4-il-1H-imidazol-1-ilo-2-il)-7-oxooctil)amino)carbonil)-1-

- metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 5 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-ilo-2-il]octil]amino]carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-(cianofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 10 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-7-oxo-1-[[fenilsulfonil]amino]octil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 4-metil-7-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil] amino]sulfonil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-4-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il] sulfonil] amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 15 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[5-(cloro-2-tienil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 1,3,5-trimetil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil]amino]sulfonil]-1H-pirazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[5-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 20 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-2-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[5-(isoxazol-3-il-2-tienil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-ilo-2-il]octil]amino]carbonil] piperidinio;
 25 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-[4-(difluorometoxi)fenil]-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-(nitrofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-(nitrofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 30 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[4-(acetilamino)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-(cianofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-(cloro-4-cianofenil)sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-fluoro-4-nitrofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 35 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-(metoxicarbonil)-3-tienil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-3-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2,5-dimetoxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-ciano-4-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[4-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-(difluorometoxi)fenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 40 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2,1,3-benzotiadiazol-5-ilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 2-morfolin-4-il-5-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil]amino]sulfonil]piridinio;
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2,1,3-benzoxadiazol-4-ilsulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 45 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[4-nitrofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[2-fluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3,4-dimetoxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3,4-difluorofenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 5-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-ilo-2-il)octil]amino]sulfonil]isoquinolinio;
 50 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[4-carboxifenil]sulfonil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-(3-tienil)-1H-imidazol-3-ilo-2-il]octil]amino]carbonil]piperidinio;
 tris(trifluoroacetato) de 2-[2-[[[(1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino]-7-oxooctil]-1H-imidazol-3-ilo-5-il]piridinio];
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 55 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-7-oxo-1-[5-(3-fenilisoxazol-5-il)-1H-imidazol-3-ilo-2-il]octil]amino]carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-[6-metil-2-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-5-il]-1H-imidazol-3-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio;
 60 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[1-metil-4-(2-naftil)-1H-imidazol-3-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]piperidinio;
 2-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil] acetamida];
 2-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]-N-[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil] acetamida;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-1-[5-(1-benzotien-3-il)-1H-imidazol-1-ilo-2-il]-7-oxooctil]amino]carbonil]-1-metilpiperidinio;
 65 trifluoroacetato de 2-[[[(1S)-1-[[3,4-difluorobenzoil]amino]-7-oxooctil]-5-fenil-1H-imidazol-1-ilo];

- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-(acetilamino)benzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-(aminosulfonil)benzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio;
bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio;
5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]carbonil] amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilcarbonil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-nitrobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-cianobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cianobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
10 trifluoroacetato de 1-metil-4-([[7-oxo-1-(4-fenil-2-tienil)nonil]amino]carbonil]piperidinio;
bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-6-carboxi-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]hexil] amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
15 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)hexil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-fluoro-4-nitrobenzoil]amino]-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-ciano-5-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)octil]amino)carbonil]piridinio;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
25 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)etil](metil)amino]sulfonil] amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2- ((1S)-7-oxo-1-[[1,3-tiazol-5-ilcarbonil]amino]octil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil] amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
30 trifluoroacetato de 2-((1S)-1-[[4-cianofenil]sulfonil] amino)-7-oxooctil)-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-1-[[3-nitrofenil]sulfonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[1,3-tiazol-5-ilcarbonil]amino]octil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-[[2-aminofenil]amino]-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
35 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil] amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de (3S)-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
bis(trifluoroacetato) de (3S)-1-isopropil-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil] amino)carbonil]piperidinio;
40 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
45 bis(trifluoroacetato) de 4-metil-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]morfolin-4-io;
bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]-amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
bis(trifluoroacetato) de 4-[2-(((1S)-1-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)-1-metil-2-oxoetil]morfolin-4-io;
50 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-metoxifenil)-2-((1S)-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de (3R)-3-(((1S)-1-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxooctil]amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
55 bis(trifluoroacetato) de 5-((3-clorofenil)-2-((1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
60 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]piperidinio;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil] acetamida);
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil] acetamida);
trifluoroacetato de 5-((1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-2-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)nonil]acetamida);
65 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-7-oxononil] acetamida);

- 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[3-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-7-oxononil} acetamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[(metoxicarbonil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[dimetilamino]carbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
3-nitro-*N*-[7-oxo-1-(4-fenil-2-furil)octil]bencenosulfonamida;
5 3-nitro-*N*-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]bencenosulfonamida;
trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4h-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil} amino)carbonil]piperidinio;
trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil} amino)carbonil]pirrolidinio;
trifluoroacetato de (3S)-1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil} amino)carbonil]piperidinio;
10 *N*-((1S)-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-oxononil)-1,3-tiazol-5-carboxamida;
4-ciano-*N*-((1S)-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil} bencenosulfonamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[(1,3-tiazol-5-ilcarbonil)amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-6-carboxi-1-(((3R)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil} amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-
15 imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-6-carboxi-1-(((3S)-1-metilpirrolidinio-3-il]carbonil)amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-
imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[dimetilamino]sulfonil]amino)hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de (3S)-3-(((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil} amino)carbonil]-1-
metilpirrolidinio;
trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil} amino)carbonil]-1-
20 azoniabicyclo[2.2.2]octano;
N-((1S)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil)-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-*N*-((1S)-1-[3-(3-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononil} acetamida;
2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-*N*-[7-oxo-1-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)octil]acetamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
25 io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[(1H-indol-3-ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-bromo-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 1-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil} amino)-2-oxoetil]-1H-
bencimidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[7-metoxi-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
35 io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-1H-indol-2-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 6-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil} amino)-2-
oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-4-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[4-fenil-1,3-tiazol-2-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-io;
40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-cloro-1-benzotien-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-cloro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-
io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-
45 imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-
imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil} amino)-3-oxopropil]-1H-
bencimidazol-3-io;
50 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[(1-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-1-[(2-naftilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[2-oxoquinazolin-1(2H)-il]acetil]amino)nonil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[4-metil-1-oxofalazin-2(1H)-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
io;
55 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[fenilacetil]amino]nonil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,6-diclorofenil]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2,4-diclorofenil]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
io;
60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]acetil] amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-
io;
bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil} amino)-2-oxoetil]-1H-
bencimidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 1-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil} amino)-2-oxoetil)-2-
65 (trifluorometil)-1H-bencimidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[(1H-indazol-1-ilacetil)amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;

bis(trifluoroacetato) de 3-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetil]quinolinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[dimetilamino(oxo)acetil] amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1,2-bencisoxazol-3-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-metil-1H-indol-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-ciano-1H-indol-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[dimetilamonio]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]piperidinio;
 10 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano;
 trifluoroacetato de 4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicyclo[2.2.2] octano;
 trifluoroacetato de 2-etil-1-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]-1H-bencimidazol-3-io;
 15 trifluoroacetato de 6-[2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil) amino)-2-oxoetil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-io;
 trifluoroacetato de 1-metil-4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]piperidinio;
 trifluoroacetato de (3R)-1-metil-3-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]pirrolidinio;
 20 bis(trifluoroacetato) de (4R)-4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-2-io;
 trifluoroacetato de 4-[[(((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 25 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-((1S)-1-[4-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)acetamida;
 trifluoroacetato de (3S)-3-[[(((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpirrolidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 30 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(1-benzotien-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[((1R)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]piperidinio;
 35 trifluoroacetato de (3R)-3-[[(((1S)-6-carboxi-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]hexil)amino)carbonil]-1-metilpirrolidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1R)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-3-io-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 40 tris(trifluoroacetato) de 3-[2-(((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 tris(trifluoroacetato) de 6-[2-(((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 45 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il-1 H imidazol-1-io-2-il)nonil) amino)carbonil]piperidinio;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[(((1S)-1-(5-isoquinolin-3-il-1H-imidazol-1-io-2-il)-7-oxononil)amino)carbonil]-1-metilpiperidinio;
 1-metil-N-{1-[2-(2-naftil)-1H-imidazol-5-il]-7-oxononil}piperidin-4-carboxamida;
 1-metil-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]piperidin-4-carboxamida;
 50 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(acetilamino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1,3-dimetilpirrolidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 1,1-dióxido de 4-[3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino)-3-oxopropil]tiomorfolin-4-io;
 55 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[trifluoroacetil]amino]nonil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[metoxi(oxo)acetil] amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-metil-2-(metilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 2-((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[7-oxo-1-(3-fenil-1H-pirazol-5-il)nonil]acetamida;
 dicloruro de 1-metil-4-[[(((1S)-7-oxo-1-(5-quinolin-2-il-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil]piperidinio;
 65 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1 H imidazol-1-io-2-il]-7-oxononil)amino(oxo)acetil]piperazin-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;

- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[amino(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(dietilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-ciano-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[carboxicarbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[metilsulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[dimetilamino)sulfonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-[[[(1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil] amino]etil]-1H-indolio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-[[[(1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino]propil]-1H-3,1-
 10 bencimidazol-1-io;
 1-metil-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)piperidin-4-carboxamida;
 tricloruro de 6-[2-((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil] amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)quinuclidin-4-carboxamida;
 tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilpiperidinio-4-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-
 15 il]quinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-6-carboxihexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de (1S)-1-[3-(2-naftil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]-7-oxononan-1-aminio;
 ((1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)carbamato de terc-butilo;
 trifluoroacetato de (1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridin-2-il)nonan-1-aminio;
 20 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-amonio-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[carboxicarbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[[trifluoroacetil]amino]nonil)-1H-imidazol-1-io;
 25 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-
 1H-imidazol-3-io;
 bis(trifluoroacetato) de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-
 imidazol-3-io;
 30 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
 tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-
 il]quinolinio;
 N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
 N-((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidino-3-carboxamida;
 35 trifluoroacetato de 5-((hidroximetil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-
 io;
 bis(trifluoroacetato) de 4-[[2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-
 il]metil]morfolin-4-io;
 trifluoroacetato de 2-((1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-
 en-1-il]-1H-imidazol-1-io;
 40 trifluoroacetato de 5-((2-carboxietil)-2-(1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-
 io;
 trifluoroacetato de 5-acetil-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-ciclohexil-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-
 45 io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoundecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-ciclopropil-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-fenil-1H-
 imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-9-metil-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-
 50 1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-hidroxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-
 imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(2-furil)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-
 imidazol-1-io;
 55 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-(metilsulfonil)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-
 1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-(metilsulfonil)-7-oxooctil)-5-(2-naftil)-
 1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-(aminosulfonil)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxooctil)-5-(2-
 60 naftil)-1H-imidazol-1-io;
 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-piridin-2-
 ilheptil]amino)carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-amino-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-
 imidazol-3-io;
 65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[dimetilamino)sulfonil]amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-[[1-piridin-2-ilpiperidin-3-il]carbonil]amino)heptil)-5-(2-naftil)-

- 1H imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((bencilamino)carbonil)amino)-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
- 5 L-tartrato de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-(((1-metilazetidinio-3-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((1-metil-1H-indol-3-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-metoxi-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((6-fluoro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
10 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((1H-indol-3-ilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((1H-indol-3-ilcarbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-bromo-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((7-metoxi-6,7-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
15 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((1-naftilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-fluoro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-cloro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((1H-indol-2-ilcarbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-fluoro-1H-indol-2-il)carbonil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
25 bis(trifluoroacetato) de 6-((2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)etil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)carbonil)-3,4-dihidroespiro[isocromeno-1,4'-piperidinio];
30 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)carbonil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio];
bis(trifluoroacetato) de 5-cloro-2-(2-oxo-2-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)etil)-1H-3,1-bencimidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-(((2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetil)amino) octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-(((2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)acetil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
2-(((1S)-1-((2H-indazol-2-ilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)octil)amino)carbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidinio];
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-(((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)carbonil)amino)octil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-ciano-1H-indol-1-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((2-naftilacetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-cloro-1-benzotien-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-cloro-1H-indazol-3-il)acetil)amino)-7-oxooctil)-5-fenil-1H-imidazol-3-io);
45 tris(trifluoroacetato) de 2-((2-(((1S)-1-((1-azoniabicciclo[2.2.2]oct-4-ilcarbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il)-4-metoxi-quinolinio);
bis(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio);
5-metoxi-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-1H-indolo-2-carboxamida;
50 trifluoroacetato de 1-metil-4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]piperidinio);
trifluoroacetato de 4-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano);
trifluoroacetato de N,N,2-trimetil-1-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)-1-oxopropan-2-aminio);
trifluoroacetato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) amino)carbonil]azetidinio);
55 N-((S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil) acetamida);
N,N-dimetil-N'-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)etanodiamida);
tris(trifluoroacetato) de 8-[2-(1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio);
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-(((1-metilpiperidinio-4-il)carbonil)amino)-7-oxononil)-6-fenilpiridinio);
N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)-2-(2-oxoquinazolin-1(2H)-il)acetamida);
60 3-((2-etil-1H-bencimidazol-1-il)-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)propanamida);
trifluoroacetato de N,N-dimetil-2-(((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3-oxazol-2-il]-7-oxononil)amino)-2-oxoetanaminio);
bis(trifluoroacetato) de 2-etil-1-(3-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil)amino)propil)-1H-3,1-bencimidazol-1-io);
bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-oxo-1-(6-fenilpiridinio-2-il)nonil)amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano);
65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((bencilamino)carbonil)amino)-7-oxononil)-6-fenilpiridinio);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-(((5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil)amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-

imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(3-metoxi-2-naftil)-1H-imidazol-1-io;
5 bis(trifluoroacetato) de 5-[bencil(metil)amonio]metil]-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino] -7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-[[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]metil]1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxodecil]-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
10 trifluoroacetato de 2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 6-[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino] -7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
15 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-2-metilquinolinio;
bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
20 bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]-8-metilquinolinio;
bis(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio;
trifluoroacetato de 5-((1-benzotien-7-il)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
25 trifluoroacetato de 5-((1H-indol-5-il)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 5-((3-metoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2-etil-5-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-5-quinoxalin-2-il-1H-imidazol-1-io;
35 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2-etil-6-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2--1- [[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((2-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
40 trifluoroacetato de 5-((3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-bifenil-2-il-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
45 trifluoroacetato de 5-dibenzo[b,d]furan-4-il-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-((1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-[3-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil]-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-((1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io;
50 bis(trifluoroacetato) de 5-(((dimetilamonio)metil]-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino] -7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 5-((1,4-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2-metil-5-nitro-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
55 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[3-(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[1-benzotien-3-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2,5-dimetil-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[3-(1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[6-metoxi-1H-indol-3-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[1H-indol-6-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)acetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[3-(5-metoxi-2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;

- trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-(1,3-benzotiazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-
5 imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-
imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[bencilamino]carbonil]amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-7-oxo-1-(4-fenilpiridinio-2-il)nonil]amino]carbonil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[2-(dimetilamonio)-2-metilpropanoil]amino]-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
10 trifluoroacetato de 5-((3,5-dimetoxi-2-naftil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-
1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[benciloxi]carbonil]amino)-7-oxononil)-4-fenilpiridinio;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[7-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
15 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-etil-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
2-(5-terc-butil-2-metil-1H-indol-3-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-etoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
2-[5-(benciloxi)-2-metil-1H-indol-3-il]-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil] acetamida;
3-(1H-indol-1-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]propanamida;
20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[3-(2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)propanoil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-
1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[quinolin-3-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io trifluoroacetato;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[quinolin-5-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-(6-cloro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-
io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[3-(6-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-
1-io;
N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)acetamida;
30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-8-metil-7-oxononil)-5-fenil-1H-
imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)hexil)-5-fenil-1H-imidazol-1-
io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol-3-
35 io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(1-naftil)-1H-imidazol-3-
io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-quinolin-8-il-1H-imidazol-
3-io;
40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(2-morfolin-4-ilfenil)-1H-
imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-nitrofenil)-1H-
imidazol-3-io;
bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-5-
45 il]piridinio;
trifluoroacetato de 5-((3-cianofenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino) -7-oxononil)-1H-
imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-
1H-imidazol-3-io;
50 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-
1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-
1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino) -7-oxononil)-5-[3-(trifluorometil)fenil]-
55 1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-
1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[2-fluoro-fenil]-1H-
imidazol-3-io;
60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[3-(etoxi)fenil]-1H-
imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(etoxi)fenil]-1H-
imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-[4-(acetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-
65 imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-[2-(metoxicarbonil)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-

- 1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-5-[4-ciano-fenil]-1H-imidazol-3-io);
- 5 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-(3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
bis(trifluoroacetato) de 6-((2-oxo-2-[[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]etil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-4-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-benzofuran-5-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
- 10 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-benzotien-2-ilacetil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-etil-1H-bencimidazol-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
tris(trifluoroacetato) de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio);
- 15 trifluoroacetato de 5-((4-clorofenil)-2-((S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
trifluoroacetato de 5-((3,4-diclorofenil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
trifluoroacetato de 5-((3-bromofenil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil] amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
- 20 trifluoroacetato de 2-((1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-feniletil)-1H-imidazol-1-io);
bis(trifluoroacetato) de 7-((3-oxo-3-[[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]propil)-1,8-naftiridin-1-io);
bis(trifluoroacetato) de 7-((3-oxo-3-[[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]propil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridin-1-io);
- 25 N³,N³-dimetil-N-[[[1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]-α-alaninamida];
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-ilcarbonil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-3-ilcarbonil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
- 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[3-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanoil] amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[{2-[2-(dimetilamonio)etil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il] carbonil]amino]-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
- 35 bis(trifluoroacetato) de 6-bencil-2-oxo-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,5,6,7,8-hexahidro-1,6-naftiridin-6-io);
bis(trifluoroacetato) de 7-((4-oxo-4-[[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]butanoil)-6,7,8,9-tetrahidropiri-do[2,3-b]-1,6-naftiridin-1-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
- 40 bis(trifluoroacetato) de 2-metil-3-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio);
bis(trifluoroacetato) de 2-((2-oxo-2-[[[1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio);
- 45 bis(trifluoroacetato) de 4-[2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil] amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]piridinio);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-5-(2-nitrofenil)-1H-imidazol-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 5-((3-amoniufenil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
- 50 trifluoroacetato de 5-((2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 5-((2,4-dimetoxifenil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
- 55 trifluoroacetato de 5-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 5-[3-(amoniometil)fenil]-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 5-[2-(amoniometil)-4-fluorofenil]-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil] amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
- 60 trifluoroacetato de 5-bifenil-3-il-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
bis(trifluoroacetato) de 3-[2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-5-il]quinolinio);
- 65 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-5-[3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-

- 1H-imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(3-
5-
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1R)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazo 1-1-
io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-
5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-5-fenil-
10-
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-
io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1-(2-pirrolidinio-1-iletil)-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-
oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
15-
bis(trifluoroacetato) de 4-{2-[5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-[[1S]-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-
il)nonil]amino)etil]-1H-indol-1-il]etil}morfolin-4-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metil-1,2-bencisoxazol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-(dimetilamonio)-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-
imidazol-1-io;
20-
bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxodecil]amino]carbonil] piperidinio;
bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-[[[(1S)-1-[5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io-2-il]-7-oxodecil]amino]carbonil] piperidinio;
N-[1-(5-acetil-1H-imidazol-2-il)-7-oxononil]-2-(5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)acetamida;
25-
triclورو de 2-[2-((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[6-metoxi-1-benzofuran-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 6-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]quinolinio;
bis(trifluoroacetato) de 6-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]isoquinolinio;
30-
tris(trifluoroacetato) de 5-metil-6-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]-4,5,6,7-
tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-3,5-dio;
2-((5-metil-1-benzotien-3-il)-N-[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)nonil]acetamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(carboximetil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-
imidazol-1-io;
35-
bis(trifluoroacetato) de 4-[[5-metoxi-2-metil-3-(2-oxo-2-[[1S]-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-
il)nonil]amino)etil]-1H-indol-1-il]acetil]-1-metilpiperazin-1-io;
tris(trifluoroacetato) de 7-metil-2-[[[(1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino]carbonil]-5,6,7,8-
tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-4,7-dio;
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[5-(dimetilamonio)metil]-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenol-
1H-imidazol-1-io;
40-
trifluoroacetato de 5-bromo-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol -3-io;
trifluoroacetato de 5-((4-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-
imidazol-3-io;
trifluoroacetato de 5-((3-hidroxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-
imidazol-1-io;
45-
bis(trifluoroacetato) de 5-[2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-5-
il]isoquinolinio;
bis(trifluoroacetato) de 5-{4-[(dimetilamonio)metil]fenil}-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-
oxononil)-1H-imidazol-1-io;
tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-1-io-
5-il]quinolinio;
50-
trifluoroacetato de 5-((2-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-
imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamonio)fenil]-2-((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-
oxononil)-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il]acetil]amino)nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
55-
1-metil-N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)azetidino-3-carboxamida;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
bis(trifluoroacetato) de 4-[[[(1S)-6-carboxi-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)hexil]amino]carbonil]-1-
azoniabibiciclo[2.2.2]octano;
trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-oxo-1-[[1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-ilacetil]amino]nonil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io;
60-
trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-1H-pirrol[2,3-c]piridin-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-fenil-1H-imidazol-
1-io;
bis(trifluoroacetato) de 5-((2-fluoroquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-1H-
imidazol-3-io;
65-
bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il-1H-
imidazol-3-io;
tris(trifluoroacetato) de 8-metoxi-5-[2-((1S)-1-[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-1H-imidazol-3-io-

- 5-il]quinolinio;
 bis(trifluoroacetato) de 5-[4-(dimetilamino)fenil]-2-((1S)-1-[[1-(metilazetidinio-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io;
- 5 bis(trifluoroacetato) de 2-metil-1-(((1S)-7-oxo-1-(5-fenil-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio;
 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-7-oxo-1-[(2-tienilcarbonil)amino]nonil)-1H-imidazol-3-io);
 tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-1-[(3-morfolin-4-io-4-ilpropanoil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il)quinolinio;
- 10 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[3-(1H-imidazol-1-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[4-acetilpiperazin-1-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
 tricloruro de 2-[2-((1S)-1-[[dimetilamonio]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]-4-metoxiquinolinio;
- 15 tricloruro de 4-metoxi-2-(2-((1S)-7-oxo-1-[(piperidinio-1-ilacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-1-io-5-il)quinolinio;
 tricloruro de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il]acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilmorfolin-4-io-2-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
- 20 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[3-(4-metilpiperazin-4-io-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
 tris(trifluoroacetato) de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[4-metilpiperazin-4-io-1-il](oxo)acetil]amino)-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
- 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(N,N-dimetilglicil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-(2-metoxietil)azetidino-3-il]carbonil]amino)-7-oxononil]-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io);
 formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,8-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil] azetidinio;
- 30 formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil] azetidinio;
 formiato de 1-metil-3-(((1S)-1-[5-(1,6-naftiridin-8-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil] azetidinio;
 formiato de 3-(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)-N,N-dimetil-3-oxopropan-1-aminio;
- formiato de 4-(((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 35 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[1-(metilazetidino-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-1H-imidazol-3-io);
 N-((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-2-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-il)acetamida;
- 40 trifluoroacetato de 5-((4-metoxiquinolin-2-il)-2-((1S)-7-oxo-1-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-3-ilacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-1-[[1-(metilpiperidin-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
- 45 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-1-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 5-((3-carboxifenil)-2-((1S)-1-[(N,N-dimetilglicil)amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[1-(metilpiperidin-4-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-5-(3-((metilsulfonil)amino)carbonil]fenil)-1H-imidazol-3-io);
- 50 bis(trifluoroacetato) de 2-(((1S)-1-[[3-(3-metoxiazetidino-1-il)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-1-io);
 bis(trifluoroacetato) de 3-(((1S)-7-oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-3-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- 55 bis(trifluoroacetato) de 4-(((1S)-7-Oxo-1-(5-quinoxalin-6-il-1H-imidazol-1-io-2-il)nonil]amino)carbonil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano;
- dicloruro de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[1-(metilazetidino-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[dimetilamonio]acetil]amino)-7-oxononil)-5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1H-imidazol-1-io);
 cloruro de 3-(((1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil]amino)carbonil)-1-metilazetidino;
- 60 N-((1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidino-3-carboxamida;

y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto seleccionado entre:

- 60 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[carboxicarbonil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[morfolin-4-il(oxo)acetil]amino]-7-oxononil]-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 5-((2-naftil)-2-((1S)-7-oxo-1-[(trifluoroacetil)amino]nonil)-1H-imidazol-1-io);
 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[1-(metilazetidino-3-il)carbonil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
- 65 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino)-7-oxononil)-5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-imidazol-3-io);

- bis(trifluoroacetato) de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);
 dicloruro de 2-(((1S)-1-[[3-(dimetilamonio)propanoil]amino]-7-oxononil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 5 triclورو de 4-metoxi-2-[2-((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]quinolinio;
N-((1S)-1-[5-(2-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-oxoheptil)quinuclidin-4-carboxamida;
N-((1S)-1-[5-(4-metoxiquinolin-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidino-3-carboxamida;
 trifluoroacetato de 5-((hidroximetil)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
 10 bis(trifluoroacetato) de 4-[[2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io-5-il]metil]morfolin-4-io);
 trifluoroacetato de 2-((1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-5-[(1E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]-1H-imidazol-1-io);
 15 trifluoroacetato de 5-((2-carboxietil)-2-(1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 5-acetil-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io;
 trifluoroacetato de 5-ciclohexil-2-((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-1-io);
 20 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxoundecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-ciclopropil-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxoheptil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-9-metil-7-oxodecil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
 25 trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-hidroxi-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxooetil)-5-fenil-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(2-furil)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-8-(metilsulfinil)-1-oxooetil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 30 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-8-(metilsulfonil)-7-oxooetil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-8-(aminosulfonil)-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxooetil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-1-io);
 35 bis(trifluoroacetato) de 1-metil-4-(((1S)-7-oxo-1-(4-fenil-1H-imidazol-3-io-2-il)-7-piridin-2-ilheptil]amino)carbonil)piperidinio;
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-amino-1-[[[5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il]acetil]amino]-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-6-carboxi-1-[[[dimetilamino]sulfonil]amino]hexil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 40 trifluoroacetato de 2-(((1S)-7-(metilamino)-7-oxo-1-[[[1-piridin-2-ilpiperidin-3-il]carbonil]amino]heptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 trifluoroacetato de 2-(((1S)-1-[[[bencilamino]carbonil]amino]-7-(metilamino)-7-oxoheptil)-5-(2-naftil)-1H-imidazol-3-io);
 L-tartrato de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io);

45 y las bases libres, sales, sales alternativas y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

- 50 L-tartrato de 5-((2-metoxiquinolin-3-il)-2-((1S)-1-[[[1-metilazetidinio-3-il]carbonil]amino]-7-oxononil)-1H-imidazol-3-io-), o un estereoisómero del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 que es:

- 55 *N*-((1S)-1-[5-(2-metoxiquinolin-3-il)-1H-imidazol-2-il]-7-oxononil)-1-metilazetidino-3-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo.

10. Una sal tartrato de un compuesto de una cualquiera de las reivindicación 1 a 5.

- 60 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o de un animal mediante terapia.

65

13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad mejorada modulando la actividad HDAC.
- 5 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de cáncer, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ictus, restenosis y retraso mental.
- 10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad definida en las reivindicaciones 13 ó 14.