

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 279**

51 Int. Cl.:

A61P 7/02	(2006.01) C07D 401/06	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) C07D 235/16	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) C07D 401/12	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) C07D 403/04	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) C07D 403/10	(2006.01)
C07D 231/12	(2006.01) C07D 403/14	(2006.01)
C07D 233/64	(2006.01) C07D 405/04	(2006.01)
C07D 233/68	(2006.01) C07D 409/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
C07D 235/08	(2006.01) C07D 413/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2005 PCT/US2005/021212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2005 WO05123050**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2005 E 05773261 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 1773786**

54 Título: **Heterociclos de cinco miembros útiles como inhibidores de serina proteasa**

30 Prioridad:

15.06.2004 US 579638 P
24.05.2005 US 684127 P
13.06.2005 US 151667

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

HANGELAND, JON J.;
QUAN, MIMI L.;
SMALLHEER, JOANNE M.;
BISACCHI, GREGORY S.;
CORTE, JAMES R.;
FRIENDS, TODD J.;
SUN, ZHONG;
ROSSI, KAREN A. y
CAVALLARO, CULLEN L.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 628 279 T3

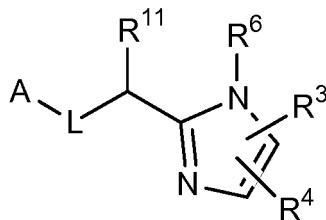
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Heterociclos de cinco miembros útiles como inhibidores de serina proteasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



(I)

10 o un estereoisómero o una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que las variables A, L, Z, R³, R⁴, R⁶, R¹¹, X¹, X² y X³ son como se definen en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (I) son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa de la cascada de coagulación y/o del sistema de activación por contacto; por ejemplo, trombina, factor Xa, factor XIa, factor IXa, factor VIIa y/o calicreína plasmática. En particular, se refiere a compuestos que son inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores duales de fXIa y calicreína plasmática. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

20 **Antecedentes de la invención**

El Factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea. Aunque la coagulación sanguínea es una parte necesaria e importante de la regulación de la homeostasis del organismo, la coagulación sanguínea anormal también puede tener efectos perjudiciales. Por ejemplo, la trombosis es la formación o presencia de un coágulo sanguíneo dentro de un vaso sanguíneo o cavidad del corazón. Tal coágulo sanguíneo puede alojarse en un vaso sanguíneo bloqueando la circulación e induciendo un ataque cardíaco o ictus. Los trastornos tromboembólicos son la mayor causa de mortalidad y discapacidad en el mundo industrializado.

La coagulación sanguínea se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al Factor VII(FVII) para generar el Factor VIIa(FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el Factor IX(FIX) y el Factor X(FX), lo que conduce a la producción del Factor Xa(FXa). El FXa que se genera cataliza la transformación de protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta ruta la suspenda el inhibidor de la ruta del factor tisular (TFPI). El proceso de coagulación se propaga entonces además a través de la activación retroalimentada de los Factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Walsh, P. N. *Thromb. Haemostasis*. 1999, 82, 234-242.) El Factor XIa juega un papel importante en la propagación de este circuito de amplificación y, por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

Una manera alternativa de inicio de la coagulación se opera cuando la sangre se expone a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular "en bomba", injertos de vasos, septicemia bacteriana). Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción superficial del factor XII conduce a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando así la activación para las moléculas del factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XIIf). El factor XIIa (o XIIf) tiene varias proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática activa adicionalmente activa el factor XII, lo que conduce a una amplificación de la activación por contacto. La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie sensible, en parte, a la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por las rutas humores y celulares fibrinolíticas, de complemento, de cininogeno/quinina y otras (para revisión, Coleman, R. *Contact Activation Pathway*, páginas 103-122 en *Hemostasis and Thrombosis*, Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A.H. *Contact Activation*, páginas 105-128 en *Thrombosis and Hemorrhage*, 1998).

El factor XI es un cimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica a un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). La última contiene una triada catalítica tipo tripsina típica (H413, D464 y S557). La activación del factor XI por trombina se considera que se presenta en superficies negativamente cargadas, más posiblemente en la superficie de plaquetas activadas. Las plaquetas que contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa se mantiene unido a la superficie y reconoce el factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galiani, D. *Trends Cardiovasc. Med.* 2000, 10, 198-204.)

Además de los mecanismos de activación de retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa el inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los residuos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para mejorar el activador de plasminógeno de tipo tejido (tPA) dependiente de la activación de plasminógeno. En presencia de anticuerpos contra FXIa, puede presentarse la lisis de coágulos más rápidamente de forma independiente de la concentración TAFI en el plasma. (Bouma, B. N. et al. *Thromb. Res.* 2001, 101, 329-354.) De este modo, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y profibrinolíticos.

La evidencia genética indica que el factor XI no se requiere para la homeostasis normal, lo que implica un perfil de seguridad superior del mecanismo del factor XI en comparación con los mecanismos antitrombóticos competentes. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia en el factor VIII) o hemofilia B (deficiencia en el factor IX), las mutaciones del gen del factor XI que causan una deficiencia en el factor XI (hemofilia C) dan como resultado solamente una diátesis de sangrado leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o post-traumática, pero raramente espontánea. El sangrado posoperatorio se produce mayormente en tejido con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican fortuitamente por una prolongación preoperatoria del APTT (sistema intrínseco) sin ningún antecedente de sangrado previo.

El aumento de la seguridad de la inhibición de XIa como una terapia anticoagulación se sostiene además por el hecho de que ratones desactivados con factor XI, que no tienen una proteína de factor XI detectable, experimentan un desarrollo normal y tienen un intervalo de vida normal. No se ha apreciado evidencia de un sangrado espontáneo. El APTT (sistema intrínseco) se prolonga de una forma dependiente de la dosis génica. De forma interesante, incluso después de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con las camadas paridas de tipo silvestre y heterocigotas (Galliani, D. *Frontiers in Bioscience* 2001, 6, 201-207; Galliani, D. et al. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1997, 8, 134-144.) En su conjunto, estas combinaciones sugieren que los altos niveles de inhibición del factor XIa deberían ser bien tolerados. Esto contrasta con los experimentos de direccionamiento de genes con otros factores de coagulación.

La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse por la formación de complejo con inhibidor C1 o antitripsina alfa 1. En un estudio de 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvo valores por encima del intervalo normal superior del complejo ELISA. Este estudio puede apreciarse como una evidencia de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, M.C. et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000, 20, 2489-2493). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre la extensión de arteriosclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con antitripsina alfa 1 (Murakami, T. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15, 1107-1113.). En otro estudio, los niveles del Factor XI por encima del percentil 90 en pacientes se asociaron con un aumento de 2,2 veces del riesgo de trombosis venosa (Meijers, J.C.M. et al. *N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 696-701).

La calicreína plasmática es un cimógeno de una serina proteasa tipo tripsina y está presente en el plasma de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI, en general, la secuencia aminoacídica de calicreína plasmática tiene un 58 % de homología al factor XI. La activación proteolítica por el factor XIIa en un enlace interno I 389-R390 proporciona una cadena pesada (371 aminoácidos) y una cadena ligera (248 aminoácidos). El sitio activo de la calicreína está contenido en la cadena ligera. La cadena ligera de la calicreína plasmática reacciona con los inhibidores de proteasa, incluyendo macroglobulina alfa 2 y el inhibidor C1. De forma interesante, la heparina acelera significativamente la inhibición de la calicreína plasmática por la antitrombina III en presencia de quinógeno de alto peso molecular (HMWK). En la sangre, la mayor parte de la calicreína plasmática circula en complejo con HMWK. La calicreína escinde HMWK para liberar bradiquinina. La liberación de bradiquinina da como resultado un aumento de la permeabilidad vascular y la vasodilatación (para revisión, Coleman, R. *Contact Activation Pathway*, páginas 103-122 en *Hemostasis and Thrombosis*, Lippincott Williams & Wilkins 2001; Schmaier A.H. *Contact Activation*, páginas 105-128 en *Thrombosis and Hemorrhage*, 1998).

Las proteínas o péptidos que inhiben, según se informa, el Factor XIa se desvelan en el documento WO 01/27079. Existen ventajas en el uso de compuestos orgánicos pequeños, sin embargo, en la preparación de productos farmacéuticos, *por ejemplo*, los compuestos pequeños generalmente tienen una mejor biodisponibilidad oral y compatibilidad en la elaboración de formulaciones facilitar la administración del fármaco en comparación con proteínas o péptidos grandes. Los inhibidores de moléculas pequeñas del Factor XIa se desvelan en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos US20040235847A1 y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos US20040220206A1.

El documento WO 2004/056784 desvela amidas de ácido carboxílico sustituida que tienen actividad antitrombótica e inhibidora del factor XIa. El documento WO 00/00477 desvela inhibidores no peptídico de la unión celular dependiente de VLA-4. El documento WO 02/10140 desvela derivados de imidazolilo útiles como agonistas o antagonistas de los receptores de somatostatina. El documento WO 2004/071448 desvela derivados de azol útiles como inhibidores de proteínas tirosina fosfatasa.

Además, también es deseable hallar nuevos compuestos con características farmacológicas mejoradas en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos. Por ejemplo, se prefiere encontrar nuevos compuestos con mejora actividad inhibidora del factor Xla y selectividad para el factor Xla frente a otras serinaproteasas. Además, se prefiere hallar nuevos compuestos con mejor actividad inhibidora de caliceína plasmática y selectividad para la caliceína plasmática frente a otras serina proteasas. También es deseable y preferible hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en una o más de las siguientes categorías, pero sin limitación: (a) propiedades farmacéuticas; (b) requisitos de dosificación; (c) factores que reducen las características de concentración sanguínea máximo a mínimo; (d) factores que aumentan la concentración de fármaco activos en el receptor; (e) factores que disminuyen el riesgo de interacciones clínicas fármaco-fármaco; (f) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos; y (g) factores que mejoran los costes de fabricación o la factibilidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona derivados de heterociclo de cinco miembros novedosos y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasa, especialmente el factor Xla y/o caliceína plasmática o estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

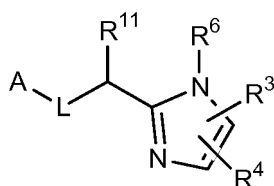
La presente invención también proporciona derivados de heterociclo de cinco miembros novedosos y análogos de los mismos, para uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de derivados de heterociclo de cinco miembros novedosos y análogos de los mismos, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

Estas y otras realizaciones, que se harán evidentes usando la siguientes descripción detallada, se han logrado por el descubrimiento de los inventores de que los presentes compuestos novedosos reivindicados de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores del factor Xla y/o inhibidores de caliceína plasmática.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención incluye, *entre otras cosas*, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

A es carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R²; siempre y cuando A sea un heterociclo que contenga uno o más átomos de nitrógeno, A no esté unido a L a través de ninguno de los átomos de nitrógeno en el anillo A;

L es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

R¹ es, independientemente en cada caso, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_nNR⁷R⁸, -(CH₂)_nNR⁷CO₂R^a, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -CH(alquilo C₁₋₄)NH₂, -C(alquilo C₁₋₄)₂NH₂, -C(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, =NR⁸, -NR⁸CR⁸(=NR^{8a}), F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_nOR^a, -(CH₂)_nSR^a, CN, 1-NH₂-1-ciclopropilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{1a},

R^{1a} es H, -C(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NR⁸CH(=NR^{8a}), -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, F, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, -NR⁹SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo o -(CF₂)_nCF₃;

R² es, independientemente en cada caso, H, =O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, OR^a, SR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)₂R^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo

C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2b}.

R^{2a} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, =O, =NR⁸, CN, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)R^c o -S(O)₂R^c; R^{2b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, =O, =NR⁸, CN, NO₂, OR^a, SR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)₂R^c, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄;

como alternativa, cuando los grupos R¹ y R² están sustituidos en los átomos adyacentes en el anillo, pueden tomarse junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un carbociclo o heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 0-2 R^{2b}.

R³ es un carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d},

R^{3a} es, independientemente en cada caso, =O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, C(=NR^{8a})NR⁸R⁹, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NR⁸CR⁹(=NR^{8a}), -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, =NR⁸, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁸C(O)₂R^{3b}, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^{3c}, -S(O)_pR^{3c}, -S(O)_pR^{3c}, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rCO₂R^{3b}, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, -NHCOCF₃, -NHCO₂CF₃, -SO₂NHR^{3b}, -SO₂NHCOR^{3c}, -SO₂NHCO₂R^{3c}, -CONHSO₂R^{3c}, -NHSO₂R^{3c}, -CONHOR^{3b}, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido por R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido por R^{3d}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d}.

como alternativa, cuando dos grupo R^{3a} están situados en átomos adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d};

R^{3b} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

R^{3c} es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

R^{3d} es, independientemente en cada caso, H, =O, -(CH₂)_rOR^a, F, Cl, Br, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷C(O)R^b, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)_pR^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d.

R⁴ es H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b};

R^{4a} es, independientemente en cada caso, H, F, =O, alquilo C₁₋₆, OR^a, SR^a, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)R^c o -S(O)₂R^c;

R^{4b} es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, CN, NO₂, CF₃, -SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino

C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁶ es H;

R⁷ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)R^c, -CHO, -C(O)₂R^c, -S(O)₂R^c, -CONR⁸R^c, -OCONHR^c, -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(alquilo C₁₋₄) o -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(arilo C₆₋₁₀); en la que dicho alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R⁸ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en la que dicho alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

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

R^{8a} es, independientemente en cada caso, H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, (aril C₆₋₁₀)-alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_n-fenilo, -

(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)R^c, -C(O)₂R^c, -C(O)O-(alquilo C₁₋₆)OC(O)-(alquilo C₁₋₄) o -C(O)O-(alquilo C₁₋₄)OC(O)-(arilo C₆₋₁₀); en la que dicho fenilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 0-2 R^f; R^g es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; en la que dicho alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 Rⁱ;

R^{9a} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; como alternativa, R⁸ y R⁹, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a},

alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, -(CR¹⁴R¹⁵)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o -(CR¹⁴R¹⁵)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b};

R^{11a} es, independientemente en cada caso, H, =O, alquilo C₁₋₄, OR^a, CF₃, SR^a, F, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -S(O)_pR^c, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y sustituido con 0-3 R^d;

R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -SOR^c, -SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

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

R¹⁴ y R¹⁵ son, independientemente en cada caso, H, F o alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R¹⁴ se combina con R¹⁵ para formar =O;

R^a es, independientemente en cada caso, H, CF₃, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ o -(CH₂)_r-

heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en la que dichos grupos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R^b es, independientemente en cada caso, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, CF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ o (heteroaril de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en la que dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^a, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e o C₂₋₆ alqueno sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente en cada caso, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁸R⁹, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^a, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo o -(CF₂)_rCF₃;

R^f es, independientemente en cada caso, H, =O, -(CH₂)_r-OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^{9a}R^{9a}, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -NR^{9a}C(O)R^g, -C(O)NR^{9a}R^{9a}, -SO₂NR^{9a}R^{9a}, -NR^{9a}SO₂NR^{9a}R^{9a}, -NR^{9a}-alquilo C₁₋₄, -NR^{9a}SO₂CF₃, -NR^{9a}SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

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

n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2; e

r, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que:

(a) cuando L es -C(O)NH-, R³ no sea 2,4-diclorofenilo, 4-nitrofenilo o pentafluorofenilo;

(b) cuando L es -C(O)NH-, R¹¹ no sea -CH₂-(3-indolilo), -(CH₂)₄NHCO₂(*t*-Bu) o -(CH₂)₄NH₂.

En un segundo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

R³ es fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, indanilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d};

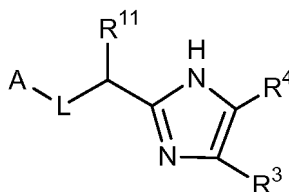
R⁴ es H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2

R^{4a} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{4a} , fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b} ; e R^{11} es haloalquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_r-CONR^8R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{11a} , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{11a} , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{11a} , $-(CH_2)_r$ -carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b} .

En un tercer aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I), dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

R^1 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, $-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO_2Bn$, $-CH_2NHCO_2(t-Bu)$, $-CH(Me)NH_2$, $-C(Me)_2NH_2$, $-NHET$, $-NHCO_2(t-Bu)$, $-NHCO_2Bn$, $-SO_2NH_2$, OR^a o $-CH_2R^{1a}$; R^3 es fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , indanilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} ; R^4 es H, F, Cl, Br, CF_3 , OMe, NH_2 , CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , $-CONR^8R^9$, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{4a} , fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b} ; e R^{11} es alquilo C_{1-6} , $-CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2OBn$, $-CH_2SBn$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b} .

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



(II)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

A está sustituido con 0-1 R^1 y 0-2 R^2 y se selecciona de: cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo;

R^1 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, $-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO_2Bn$, $-CH_2NHCO_2(t-Bu)$, $-CH(Me)NH_2$, $-CMe_2NH_2$, $-NHET$, $-NHCO_2(t-Bu)$, $-NHCO_2Bn$, $-SO_2NH_2$, OR^a o $-CH_2R^{1a}$;

R^3 es fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} , naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} , indanilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a} ;

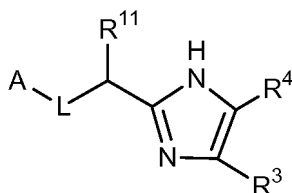
R^4 es H, F, Cl, Br, OMe, NH_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{4a} , fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{4b} ;

R^{11} es alquilo C_{1-6} , $-CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2OBn$, $-CH_2SBn$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado entre tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo; e

R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, CF_3 , OMe, OEt, O(*i*-Pr), OCF_3 , $OCHF_2$, CN, OPh, OBn, NO_2 , $-NH_2$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-SO_2R^c$, alquilo C_1-C_4 , Ph o Bn;

como alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y sustituido con 0-2 R^9 .

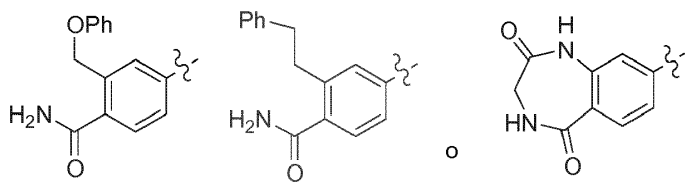
En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II):



(II)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

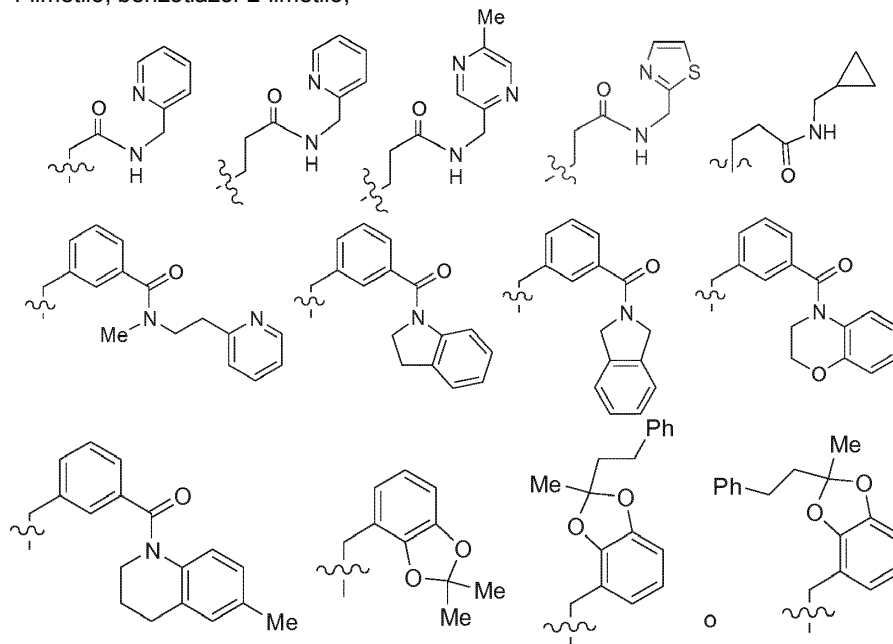
5 A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo, 4-CO₂Me-ciclohexilo, 4-CONH₂-ciclohexilo, 4-NHCO₂(*t*-Bu)-ciclohexilo, 4-NHCO₂Bn-ciclohexilo, fenilo, 4-Me-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4-CH₂NH₂-fenilo, 3-CONH₂-fenilo, 4-CONH₂-fenilo, 3-amidino-fenilo, 4-amidino-fenilo, 2-F-4-Me-fenilo, 2-Bn-4-CH₂NH₂-fenilo, 4-SO₂NH₂-fenilo, 2-F-5-OMe-fenilo, 2-F-4-Cl-fenilo, 2-F-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-F-4-CONH₂-fenilo, 2-Cl-4-CONH₂-fenilo, 2-Et-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-NHEt-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-OMe-4-CONH₂-fenilo, 3-OMe-4-CONH₂-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 3-Cl-tien-2-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 1-Me-3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-COPh-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-CO₂Bn-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-on-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-3-Me-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo, 3H-quinazolin-4-on-7-ilo,



20 R³ es fenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-NH₂-fenilo, 3-NMe₂-fenilo, 4-OPh-fenilo, 4-OBn-fenilo, 4-(*f*-butoximetil)-fenilo, 4-SO₂Me-fenilo, 3-CN-fenilo, 4-CN-fenilo, 3-F-fenilo, 4-F-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 3-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 3-OH-fenilo, 4-OH-fenilo, 2-OMe-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4-OMe-fenilo, 3-CF₃-fenilo, 4-CF₃-fenilo, 3-CO₂H-fenilo, 4-CO₂H-fenilo, 3-CO₂Me-fenilo, 4-CO₂Me-fenilo, 3-CH₂CO₂H-fenilo, 4-CH₂CO₂H-fenilo, 4-CH₂CO₂Me-fenilo, 3-CH₂CO₂Et-fenilo, 4-CH₂CO₂Et-fenilo, 3-CONH₂-fenilo, 4-CONH₂-fenilo, 3-CH₂CONH₂-fenilo, 4-CH₂CONH₂-fenilo, 4-CONHMe-fenilo, 4-CONMe₂-fenilo, 4-amidino-fenilo, 3-NHCOMe-fenilo, 4-NHCOMe-fenilo, 4-NHCO₂Me-fenilo, 4-SO₂NH₂-fenilo, 3-NHSO₂Me-fenilo, 4-NHS₂Me-fenilo, 2,4-diF-fenilo, 3-F-4-CN-fenilo, 3-CN-5-F-fenilo, 3-F-4-CONH₂-fenilo, 3-CO₂H-4-CN-fenilo, 3-NMe₂-4-CN-fenilo, 3-Ph-4-CONH₂-fenilo, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenilo, tiazol-2-ilo, 4-CO₂Me-tiazol-2-ilo, 4-CONH₂-tiazol-2-ilo, 1-Bn-pirazol-4-ilo, 5-Ph-oxazol-2-ilo, 5-CONH₂-tien-2-ilo, 5-CO₂H-tien-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-NH₂-pirid-3-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-Me-benzoimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo, 4-imino-3,4-dihidro-2H-ftalazin-1-on-7-ilo, 3-(5-tetrazolil)-fenilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo;

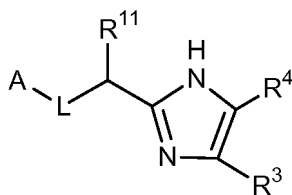
35 R⁴ es H, Me, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-NH₂-6-indazolilo; e R¹¹ es Me, neopentilo, ciclohexilmetilo, -CH₂CH₂CONHBn, -CH₂CH₂CONH(CH₂CH₂Ph), -CH₂CH₂CON(Me)Bn, bencilo, fenetilo, 2-Me-bencilo, 3-Me-bencilo, 4-Me-bencilo, 2-F-bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 2-Cl-bencilo, 3-Cl-bencilo, 4-Cl-bencilo, 2-Br-bencilo, 3-Br-bencilo, 4-Br-bencilo, 3-CF₃-bencilo, 4-CF₃-bencilo, 2-NH₂-bencilo, 3-NH₂-bencilo, 2-NO₂-bencilo, 3-NO₂-bencilo, 4-NO₂-bencilo, 3-OMe-bencilo, 4-OMe-bencilo, 3-OCF₂H-bencilo, 2-OCF₃-bencilo, 3-OCF₃-bencilo, 2-OPh-bencilo, 3-OPh-bencilo, 2-OBn-bencilo, 3-OBn-bencilo, 4-OBn-bencilo, 4-COPh-bencilo, 3-CO₂H-bencilo, 3-CO₂Me-bencilo, 3-NHAc-bencilo, 2-NHCOPh-bencilo, 2-NHCOBn-bencilo, 3-NHCOBn-bencilo, 3-N(Me)COPh-bencilo, 3-(NHCOCH₂CH₂Ph)-bencilo, 2-NHSO₂Ph-bencilo, 3-NHSO₂Ph-bencilo, 3-[SO₂N(Me)Ph]-bencilo, 3-[N(Me)SO₂Ph]-bencilo, 3-[CONH(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(*t*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(iso-pentil)]-bencilo, 3-[CONH(2-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-F-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(1-naftil)]-bencilo, 3-(CONHBn)-bencilo, 3-[CONH(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CONH(4-OMe-Bn)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂Ph]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-OMe-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(2-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(3-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(CH₂)₃Ph]-bencilo, 3-[CONMe₂]-bencilo, 3-[CON(Me)(Et)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Pr)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CON(Me)Ph]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)Bn]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(CH₂CH₂Ph)]-bencilo, 3-[CON(Et)Ph]-bencilo, 3-[CO(1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(4-Ph-1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino)]-bencilo, 2-Ph-bencilo, 3-Ph-bencilo, 4-Ph-bencilo, 3-fenetil-bencilo,

-CH₂OBn, -CH₂SBn, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-Bn-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,



5

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



(II)

10

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

15 R^3 es 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo.

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II) dentro del alcance del sexto aspecto, en la que:

20 R^1 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, -NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO₂(*t*-Bu), -CH(Me)NH₂, -C(Me)₂NH₂, -NH₂, -NHCO₂(*t*-Bu), -NHCO₂Bn, -SO₂NH₂, OR^a o -CH₂R^{1a};

25 R^4 es H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b};

30 R^{11} es alquilo C₁₋₆, -CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b}; y

35 R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, CF₃, OMe, OEt, O(*i*-Pr), OCF₃, OCHF₂, CN, OPh, OBn, NO₂, -NH₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -N⁸CO₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -SO₂R^c, alquilo C₁₋₄, Ph o Bn.

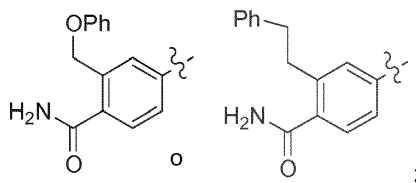
En un octavo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del alcance del séptimo aspecto, en la que:

A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-2 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo,

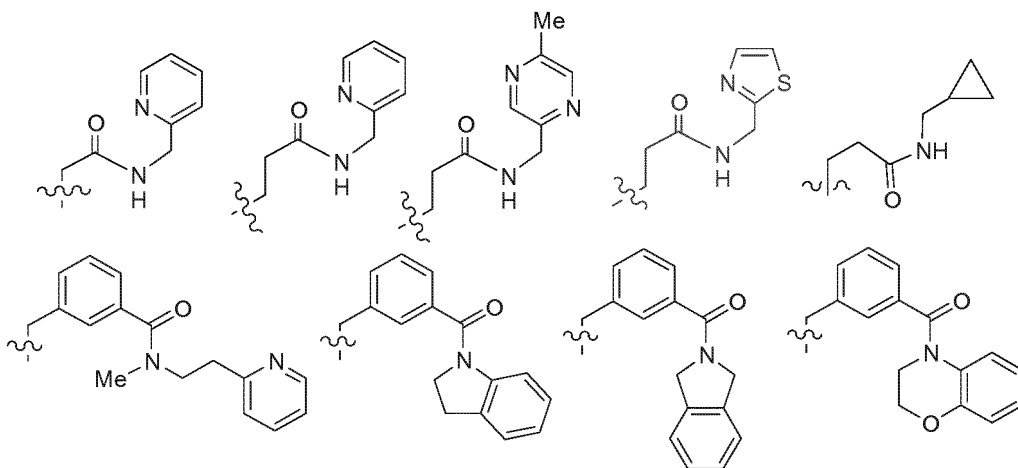
piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo.

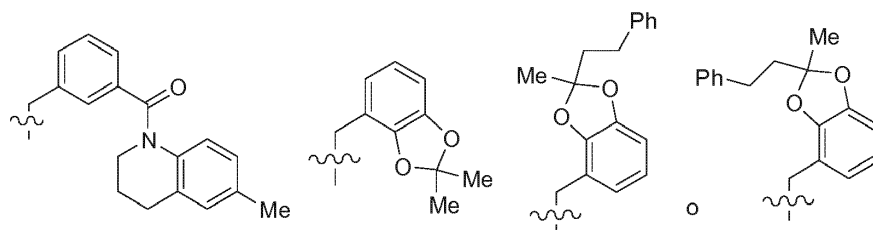
- 5 En un noveno aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del alcance del octavo aspecto, en la que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo, 4-CO₂Me-ciclohexilo, 4-CONH₂-ciclohexilo, 4-NHCO₂(t-Bu)-ciclohexilo, 4-NHCO₂Bn-ciclohexilo, fenilo, 4-Me-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4-CH₂NH₂-fenilo, 3-CONH₂-fenilo, 4-CONH₂-fenilo, 3-amidino-fenilo, 4-amidino-fenilo, 2-F-4-Me-fenilo, 2-Bn-4-CH₂NH₂-fenilo, 4-SO₂NH₂-fenilo, 2-F-5-OMe-fenilo, 2-F-4-Cl-fenilo, 2-F-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-F-4-CONH₂-fenilo, 2-Cl-4-CONH₂-fenilo, 2-Et-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-NHEt-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-OMe-4-CONH₂-fenilo, 3-OMe-4-CONH₂-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 3-Cl-tien-2-ilo, indol-5-ilo, indol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 1-Me-3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-COPh-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-CO₂Bn-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-on-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-3-Me-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo, 3H-quinazolin-4-on-7-ilo,



R⁴ es H, Me, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-NH₂-6-indazolilo; y
R¹¹ es Me, neopentilo, ciclohexilmetilo, -CH₂CH₂CONHBn, -CH₂CH₂CONH(CH₂CH₂Ph), -CH₂CH₂CON(Me)Bn, bencilo, fenetilo, 2-Me-bencilo, 3-Me-bencilo, 4-Me-bencilo, 2-F-bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 2-Cl-bencilo, 3-Cl-bencilo, 4-Cl-bencilo, 2-Br-bencilo, 3-Br-bencilo, 4-Br-bencilo, 3-CF₃-bencilo, 4-CF₃-bencilo, 2-NH₂-bencilo, 3-NH₂-bencilo, 2-NO₂-bencilo, 3-NO₂-bencilo, 4-NO₂-bencilo, 3-OMe-bencilo, 4-OMe-bencilo, 3-OCF₂H-bencilo, 2-OCF₃-bencilo, 3-OCF₃-bencilo, 2-OPh-bencilo, 3-OPh-bencilo, 2-OBn-bencilo, 3-OBn-bencilo, 4-OBn-bencilo, 4-COPh-bencilo, 3-CO₂H-bencilo, 3-CO₂Me-bencilo, 3-NHAc-bencilo, 2-NHCOPh-bencilo, 2-NHCOBn-bencilo, 3-NHCOBn-bencilo, 3-N(Me)COPh-bencilo, 3-(-NHCOCH₂CH₂Ph)-bencilo, 2-NHSO₂Ph-bencilo, 3-NHSO₂Ph-bencilo, 3-[SO₂N(Me)Ph]-bencilo, 3-[N(Me)SO₂Ph]-bencilo, 3-[CONH(i-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(t-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(isopentil)]-bencilo, 3-[CONH(2-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-F-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(1-naftil)]-bencilo, 3-(CONHBn)-bencilo, 3-[CONH(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CONH(4-OMe-Bn)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂Ph]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-OMe-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(2-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(3-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(CH₂)₃Ph]-bencilo, 3-[CONMe₂]-bencilo, 3-[CON(Me)(Et)]-bencilo, 3-[CON(Me)(i-Pr)]-bencilo, 3-[CON(Me)(i-Bu)]-bencilo, 3-[CON(Me)Ph]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)Bn]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(CH₂CH₂Ph)]-bencilo, 3-[CON(Et)Ph]-bencilo, 3-[CO(1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(4-Ph-1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino)]-bencilo, 2-Ph-bencilo, 3-Ph-bencilo, 4-Ph-bencilo, 3-fenetil-bencilo, -CH₂OBn, -CH₂SBn, 1-naftil-metilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-Bn-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,





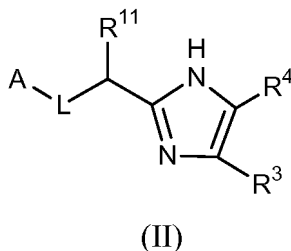
En un décimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del alcance del octavo aspecto, en la que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo, 4-NHCO₂(*t*-Bu)-ciclohexilo, 4-NHCO₂Bn-ciclohexilo o 1-NH₂-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilo;
 R³ es indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo;
 R⁴ es H, Me, F, Br, Cl o CF₃; y
 R¹¹ es bencilo sustituido con 0-2 R^{1b}.

En un undécimo aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula (II), dentro del alcance del décimo aspecto, en la que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo;
 L es -C(O)NH-; y
 R³ es 3-NH₂-indazol-6-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo.

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



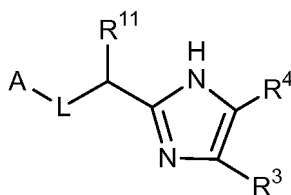
o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

A está sustituido con 0-2 R¹ y 0-1 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo;
 R³ es un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d};
 R⁴ es H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b}; y
 R¹¹ es bencilo sustituido con 0-2 R^{1b}.

En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II), dentro del alcance del duodécimo aspecto, en la que:

R³ es un heterociclo bicíclico de 9 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en la que dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a}.

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



(II)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

A está sustituido con 0-1 R^1 y 0-2 R^2 y se selecciona de: cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo;

R^3 es fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} , naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o indanilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} ;

R^4 es, independientemente en cada caso, H, Me, Br, Cl, CF_3 , CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-NH₂-6-indazolilo; y

R^{11} es bencilo sustituido con 0-2 R^{11b} .

En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II), dentro del alcance del decimotercer aspecto, en la que:

R^3 es fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} .

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ilustrados o estereoisómeros, tautómeros, sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso novedoso para elaborar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero o una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de intercambiadores de hidrógeno sódico, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas de fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes antiosteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores hormonales, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiúlceras y de enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores de colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el precondicionamiento isquémico y/o miocardio aturdido o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un agente reductor del colesterol/lípidos o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina sin fraccionar, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatroban, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina,

mefenamato, dipiridamol, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa o una combinación de los mismos.

- 5 En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente terapéutico adicional es un agente antihipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de AT-1, antagonistas de receptor de ET, antagonistas del receptor dual de ET/AlI, e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur o un agente antitrombótico seleccionado entre anticoagulantes seleccionados entre inhibidores de trombina otros inhibidores del factor XIa otros inhibidores de caliceína, inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa y agentes antiplaquetarios seleccionados entre bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de P2Y₁ y P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano y aspirina o una combinación de los mismos.

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

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

- 20 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la modulación de la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto en un paciente que necesita dicho tratamiento.

- 25 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

- 30 Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos.

- También preferiblemente, el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis y (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona un artículo novedoso de fabricación, que comprende:

- (a) un primer recipiente;
45 (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y
(c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

- 50 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo novedoso de fabricación, que comprende además:

- (d) un segundo recipiente;
55 en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente.

En otra realización, la presente invención proporciona un artículo novedoso de fabricación, que comprende:

- 60 (a) un primer recipiente;
(b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y
65 (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un artículo novedoso de fabricación, que comprende además:

(d) un segundo recipiente;

en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, tautómero, una forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

Esta invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que cualquier y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones más preferidas adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones preferidas es su propia realización preferida independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene como fin combinarse con cualquier y todos los elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Los compuestos de esta invención pueden tener uno o más centros asimétricos. Salvo que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas de los compuestos de la presente invención se incluyen en la presente invención. Muchos isómeros geométricos de olefinas, C=N dobles enlaces y similares, también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. En consecuencia, los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Se prevén todas las formas quirales, (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indiquen de manera específica la estereoquímica o isómero específicos. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran como parte de la presente invención.

Preferentemente, el peso molecular de los compuestos de la presente invención es menor de aproximadamente 500, 550, 600, 650, 700, 750 o 800 gramos por mol. Preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 800 gramos por mol. Más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 750 gramos por mol. Aún más preferentemente, el peso molecular es menor de aproximadamente 700 gramos por mol.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos de manera que uno o más de sus hidrógenos se reemplacen por otro grupo químico. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, aunque no de forma limitativa, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas hidrocarburo de configuración lineal o ramificada y que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, aunque no de forma limitativa, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares.

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

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a de cadena ramificada y lineal, que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplo grupos haloalquilo incluyen, aunque no de forma limitativa, CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂C₅ y similares.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos

alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, aunque no de forma limitativa, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi y similares. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un enlace de azufre; por ejemplo, metil-S-, etil-S- y similares.

"Haloalcoxi" o "haloalquilo" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, aunque no de forma limitativa, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluorotoxi y similares. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S-, pentafluoroetil-S- y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares mono, sistemas anulares bi- o poli-cíclicos. Cicloalquilo C₃₋₇ pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y similares.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano, [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo, fenantranilo y similares. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13 ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo octahidroisoquinolinilo oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo oxazolidinilo oxazolilo oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los heterociclos de 5 a 10 miembros preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo oxazolilo oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo oxindolilo, benzoxazolínilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

Como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos estables monocíclicos y policíclicos aromáticos que incluyen al menos un miembro heteroátomo en el anillo, tal como azufre oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroílo oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, benzodioxano y similares. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)p). Cabe apreciar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1. Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo distinto de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, significa que el grupo carbonilo o doble enlace es parte (es decir, dentro) del anillo.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R^{2a}, R^{2b}, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituido con 0-3 R^{2b}, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R^{2b} y R^{2b} en cada caso se selecciona independientemente entre la definición de R^{2b}. Además, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

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

Cuando se usa un anillo punteado en una estructura anular de 5 a 8 miembros, esto indica que la estructura anular puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector" para aminas se refiere a cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R⁴-M y R⁷-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores amina que se ajustan a estos criterios incluyen los enumerados en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Nueva York (1991) y "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (Fmoc); (1) tipos acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) tipos carbamato aromáticos, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxycarbonilo y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) tipos carbamato alifático, tales como terc-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropil-metoxycarbonilo y aliloxycarbonilo; (4) tipos carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentiloxycarbonilo

y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinilo; y (8) tipos alquilo tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos alquilo sustituidos tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y tipos trialquilsilano tal como trimetilsilano.

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

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de ácidos o bases de los compuestos descritos en el presente documento. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales y orgánicos de residuos básicos, tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Dichas sales no tóxicas convencionales incluyen los obtenidos a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir 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 y similares.

Compuestos radiomarcados de la presente invención, es decir, en los que uno o más de los átomos descritos se reemplazan por un isótopo radioactivo de ese átomo (por ejemplo, C reemplazado por ¹³C o por ¹⁴C; e isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio), también se proporcionan en el presente documento. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, *por ejemplo*, como estándares y reactivos para determinar la capacidad que tiene un posible producto farmacéutico de unirse a proteínas o receptores diana o de formar imágenes de los compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos in vivo o in vitro.

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

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" signifiquen un compuesto que es lo suficientemente fuerte como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

Debe entenderse además que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de la presente invención están también dentro del alcance de la presente invención. En general, los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) impedir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, causar una regresión de la patología.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra en solitario o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir también una cantidad de la combinación de compuestos reivindicados que es eficaz para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática. La combinación de compuestos es preferiblemente una combinación sinérgica. La sinergia, como describen, por ejemplo, Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición del factor XIa y/o la calicreína plasmática) de los compuestos cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran en solitario como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra mucho más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de

citotoxicidad inferior, efecto antitrombótico y/o antiinflamatorio aumentado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptables en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que ya se encuentran dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Estas incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas a las que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo, incluyéndose estos ingredientes adicionales en la formulación por varios motivos, *por ejemplo*, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc. ya conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores involucrados en su selección se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles, tal como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por el experto en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se llevan a cabo. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención. Además, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se escogen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y deben usarse entonces métodos alternativos.

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en el campo es la elección prudente del grupo o grupos protectores (PG) que se usan para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene y Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 3ª Edición, 1999).

Los compuestos imidazol útiles para la síntesis de los compuestos de esta invención pueden sintetizarse de acuerdo con el método general descrito en el Esquema 1 (Con tour-Galcera et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(5), 741-745). Un alfa-aminoácido apropiadamente protegido o derivado [**1**; $Y = R^{10}(PG)N^-$ o $Y = AC(O)N(R^{10})^-$] o derivado de ácido malónico [**1**; $Y = \text{alquil-OC(O)-}$] se disuelve en un disolvente adecuado, tal como etanol/agua (1:1) y se trata con una base, tal como carbonato de cesio, para formar la sal de cesio. La sal se aísla y se suspende de nuevo en un disolvente adecuado, tal como dimetil formamida y se combina con una alfa-bromocetona **2** para formar el ceto éster **3**. Como alternativa, la formación de ceto éster **3** ($X = \text{arilo o heteroarilo}$) puede realizarse en un único recipiente de reacción formando la sal de cesio de **1** en el mismo disolvente (por ejemplo, dimetilformamida) usado para la etapa de alquilación.

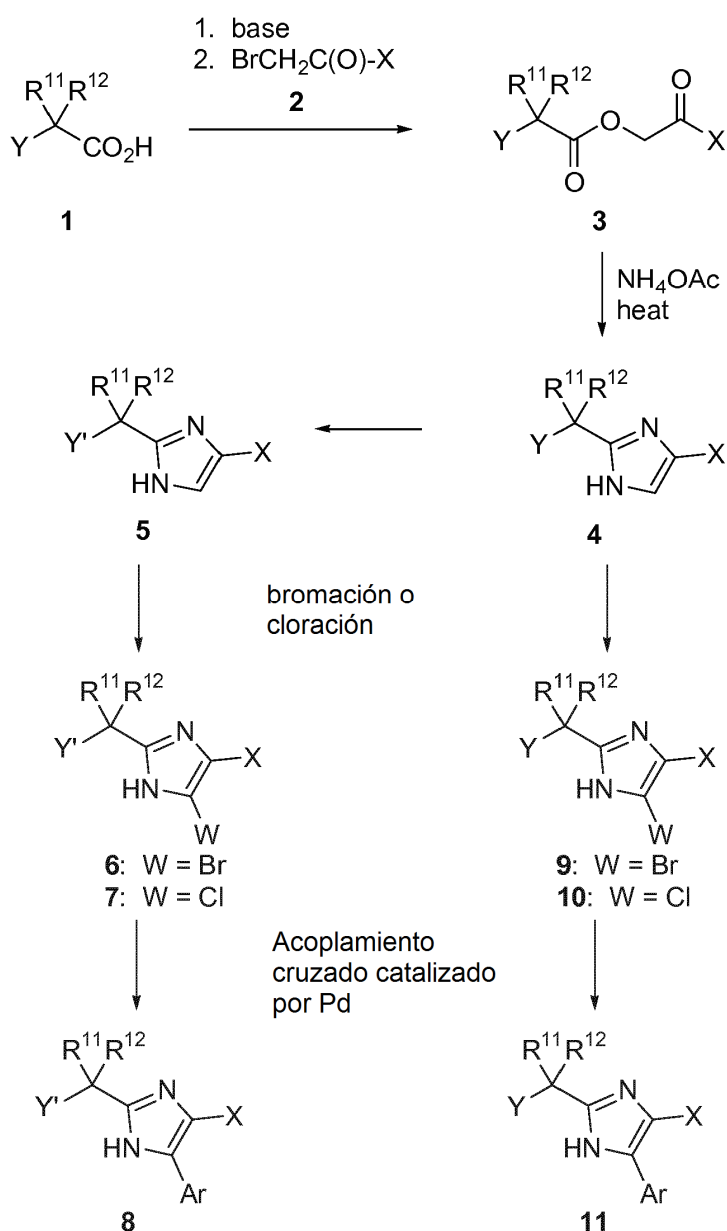
El imidazol que tiene la estructura **4** se forma calentando el ceto éster **3** a reflujo en un disolvente adecuado, tal como xilenos, en presencia de exceso de acetato amónico usando un purgador Dean-Stark para retirar el agua. La formación del imidazol puede realizarse también combinando el ceto éster **3** y acetato amónico en un disolvente adecuado, tal como xileno o etanol o una combinación de disolventes, tales como dimetilformamida y etanol (1:1), usando calentamiento por microondas. Cuando $Y = R^{10}(PG)N^-$, el grupo protector en la amina se retira en la preparación para la acilación de la amina, que se describe en el Esquema 18. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un resto BOC, la amina se desprotege con ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, para dar el compuesto **5**, donde $Y' = R^{10}HN^-$. Cuando $Y = \text{Alk-OCO-}$, el éster puede hidrolizarse disolviéndolo en un disolvente adecuado tal como metanol y tratando el éster con una base tal como hidróxido sódico acuoso para dar **5** donde $Y = -CO_2H$.

La incorporación de un grupo funcional adicional en el anillo de imidazol puede conseguirse por bromación del

carbono C-5 del anillo de imidazol usando, por ejemplo, bromo o N-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno o cloroformo para dar los compuestos **6** y **9**. Como alternativa, el carbono C-5 puede clorarse con, por ejemplo, N-clorosuccinimida, usando un disolvente adecuado tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o cloroformo para dar los compuestos **7** y **10**.

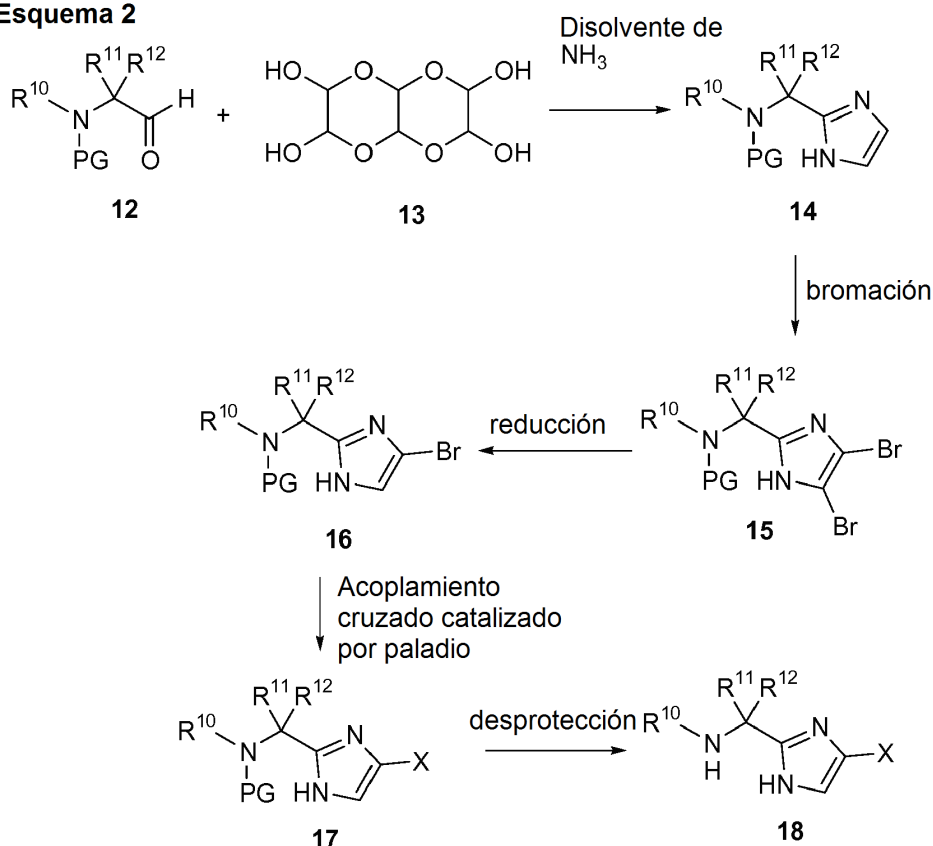
Los imidazoles bromados **6** y **9** proporcionan una funcionalidad adecuada para la elaboración adicional usando una gran diversidad de procedimientos de acoplamiento cruzado catalizado por paladio conocidos por los expertos en la técnica tal como se describe por Tsuji (*Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, John Wiley & Sons, Ltd., 2004). A modo de ejemplo, la aplicación de un protocolo de acoplamiento de Suzuki usando un método modificado de Zhong et al. (*Org. Lett.* 2004, 6, 929-931) y Bellina et al. (*Synthesis* 2004, 15, 2419-2440), donde los bromuros **6** o **9** se combinan con un ácido borónico en presencia de una base, normalmente fosfato potásico tribásico o carbonato sódico y un catalizador de paladio, normalmente bis-(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0), tris-(dibencilideno-acetona) paladio (0) o tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0), en un disolvente adecuado, tal como tolueno o 1,4-dioxano calentado a entre 80 - 110 °C usando calentamiento convencional o por microondas, proporciona las estructuras **8** y **11**, donde X = arilo o heteroarilo.

Esquema 1



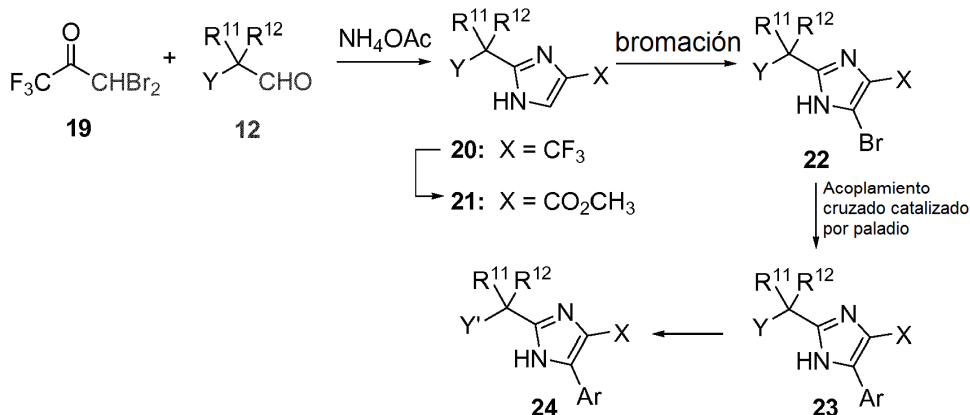
Una síntesis alternativa del núcleo de imidazol se muestra en el Esquema 2. Un beta amino aldehído adecuadamente protegido **12**, glicoxal trimérico dihidrato **13** y amoníaco se combinan en un disolvente adecuado tal como metanol y se agitan juntos a temperatura ambiente. El imidazol **14** resultante se disuelve en un disolvente

adecuado tal como cloroformo y se broma usando, por ejemplo, N-bromosuccinimida. Pueden emplearse otros reactivos de bromación, tal como bromo y otros disolventes adecuados para las condiciones de bromación, tal como cloruro de metileno o tetracloruro de carbono, pueden usarse. El 4,5- dibromo imidazol **15** se trata con un agente reductor tal como hidrogenosulfito sódico utilizando un sistema de disolvente bifásico que consiste en, por ejemplo, 1,4-dioxano y agua y un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. El monobromuro **16** producido de este modo puede combinarse con un ácido aril borónico o ácido heteroaril borónico adecuadamente funcionalizado en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tolueno y se trata a temperatura elevada con una combinación de reactivos que consiste en, por ejemplo, dímero de bromuro de tri-terc-butilfosfina paladio (I) y fosfato potásico tribásico de acuerdo con un procedimiento modificado de Zhong *et al.* y Bellini *et al.* a los que se ha hecho referencia previamente. Otras combinaciones de reactivos que pueden utilizarse para el procedimiento de acoplamiento de Suzuki son paladio tris-(dibencilideno-acetona) paladio (0), tetra-fluoroborato de tri-(terc-butil)-fosfonio y fosfato potásico tribásico. El grupo protector en la amina se retira en la preparación para la acilación de la amina, que se describe en el Esquema 17. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un resto BOC, la amina se desprotege con ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, para dar la amina **18** en forma de la sal bis-TFA.

Esquema 2

Se muestra otro método alternativo para la síntesis del anillo de imidazol en el Esquema 3. Se combina 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (**19**) con acetato amónico en un disolvente adecuado tal como agua y se calienta a 90°C , seguido de la adición de un aldehído **12** adecuadamente protegido. El trifluorometil imidazol producido de este modo proporciona un intermediario para la síntesis de análogos C-5 trifluoro metilo ilustrados por el compuesto **24**, donde $\text{X} = \text{CF}_3$. Se puede acceder a dichos compuestos por métodos previamente ilustrados en los Esquemas 1 y 2. Como alternativa, el resto trifluorometilo puede hidrolizarse en condiciones fuertemente básicas usando, por ejemplo, metóxido sódico, para proporcionar el orto éster que se hidroliza en el éster metílico **21**, donde $\text{X} = -\text{CO}_2\text{CH}_3$. Este intermediario puede utilizarse usando procedimientos ya ilustrados en los Esquemas 1 y 2 para acceder a compuestos tales como **24**, donde $\text{X} = -\text{CO}_2\text{CH}_3$.

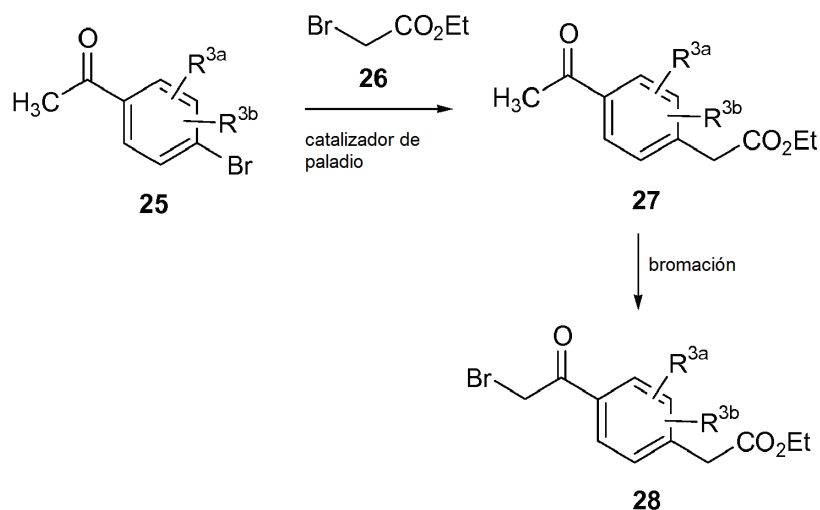
Esquema 3



A los análogos de fenilalanina que llevan sustituyente en el anillo de fenilo no disponible en el mercado se accede fácilmente usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Para una revisión autorizada de los métodos para la síntesis de dichos análogos partiendo de glicina, véase Maruoka y Ooi (Chem. Rev. 2003, 103, 3013-3028).

Ciertos análogos de 2-bromoacetofenona que no están disponibles en el mercado, pueden sintetizarse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado. Por ejemplo, puede prepararse 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo (**27**: R^{3a} = R^{3b} = H) como se muestra en el Esquema 4. Se disuelven 2,4'-dibromoacetofenona (**25**: R^{3a} = R^{3b} = H) y bromoacetato de etilo (**26**) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y se tratan a temperatura elevada con una combinación de reactivos, tales como acetato de paladio (II), tris-(1-naftil) fosfina y fosfato potásico tri-básico de acuerdo con el método de Gossen et al. (Chem. Commun. 2001, 669-670). El intermediario, 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo (**27**) se bromo por disolución en un disolvente adecuado tal como cloroformo y por tratamiento con un reactivo de bromación tal como bromo para dar 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo (**28**). Esta secuencia de reacción también puede emplearse para preparar otros regioisómeros y análogos de **28** que contienen grupos funcionales compatibles con la secuencia de reacción descrita.

Esquema 4

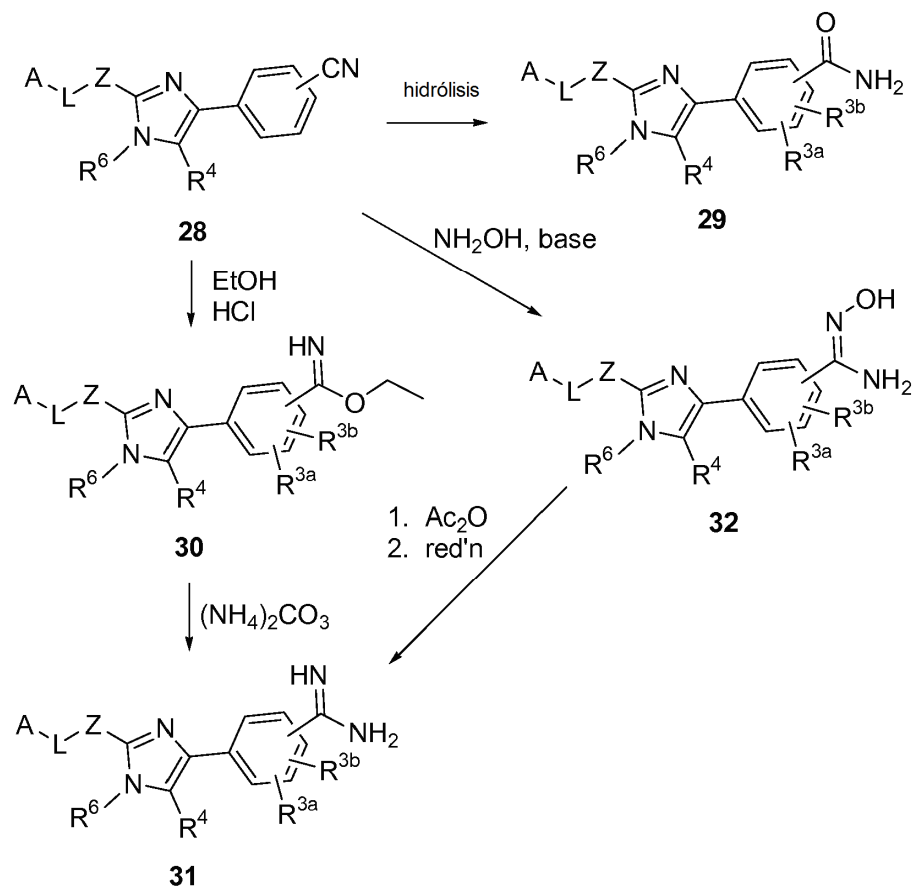


Ciertos grupos funcionales presentes en las estructuras finales, deben incorporarse, en virtud de la incompatibilidad con la formación del imidazol mostrado en los Esquemas 1-3, en la estructura después de la formación del anillo de imidazol. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen, pero sin limitación, carbamoilo, aminoindazolilo, aminobenzoisoxazolilo y aminoquinazolinoilo (véanse los Esquemas 5 y 6).

El grupo carbamoilo, ilustrado en la estructura **29** en el Esquema 5, puede incorporarse en la estructura final por la hidrólisis de un nitrilo usando, por ejemplo, carbonato potásico, peróxido de hidrógeno y DMSO como disolvente, de acuerdo con el método de Katritzky et al. (Synthesis 1989, 12, 949-50). Cuando el nitrilo se sitúa para con respecto al anillo de imidazol, debe añadirse óxido de magnesio a la mezcla de reacción. El grupo amidina, ilustrado en la estructura **31**, puede incorporarse en la estructura final a través de reacción de Pinner seguido de aminolisis. Como alternativa, el nitrilo **28** puede combinarse con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base, tal como trietilamina, para dar la amidoxima **32**, que después de la acetilación con anhídrido acético se reduce por diversos

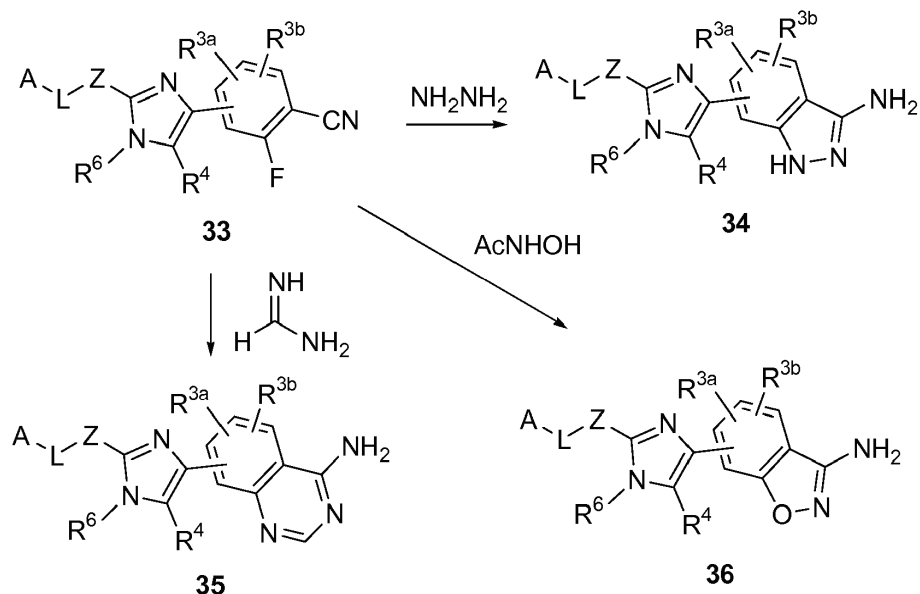
métodos, incluyendo, pero sin limitación, hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, paladio sobre carbono y hidrógeno (Judkins et al. Syn. Comm. 1996, 26, 4351-4367) o usando un metal activo, tal como cinc. A modo ilustrativo, el grupo nitrilo precursor mostrado en la estructura **28** en el Esquema 5 puede incorporarse en la estructura o estructuras de intermedio usando, en reacciones separadas, 4-(2-bromo-acetil)-benzonitrilo, 3-(2-bromo-acetil)-benzonitrilo o 2-(2-bromo-acetil)-benzonitrilo para el reactivo descrito como $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{X}$ en el Esquema 1.

Esquema 5



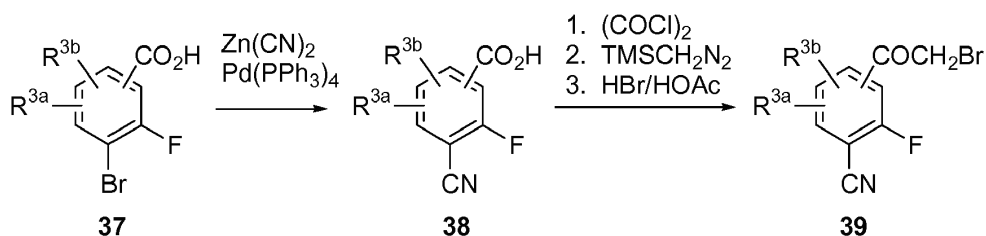
Los grupos funcionales aminoindazol, aminobenzoisoxazol y aminoquinazolina pueden incorporarse en la estructura final usando un intermedio común que contiene un anillo de fenilo que tiene un orto fluoro nitrilo como se ilustra en la estructura **33** (Esquema 6). El grupo funcional amino-indazol (**34**) se produce, por ejemplo, calentando **33** con hidrazina monohidrato en un disolvente adecuado, tal como n-butanol. El calentamiento puede hacerse convencionalmente o a través de irradiación de microondas y la temperatura requerida para la conversión del orto fluoro nitrilo en el aminoindazol depende de la relación regioisomérica entre el orto fluoro nitrilo y el anillo de imidazol. Normalmente, se requieren temperaturas de 160 °C para la formación del amino-indazol cuando el nitrilo se sitúa para con respecto al anillo de imidazol. La aminoquinazolina (**35**) se produce combinando el *orto*-fluoronitrilo (**33**) con acetato de formamida, u otras formas de sal adecuadas, en un disolvente adecuado tal como dimetil acetamida o dimetil formamida y calentando a aproximadamente 140 °C. La conversión del orto-fluoronitrilo en el aminobenzoisoxazol (**36**) puede realizarse combinando el fluoro nitrilo **33** con ácido acetoxihidroxámico en presencia de una base tal como carbonato potásico.

Esquema 6



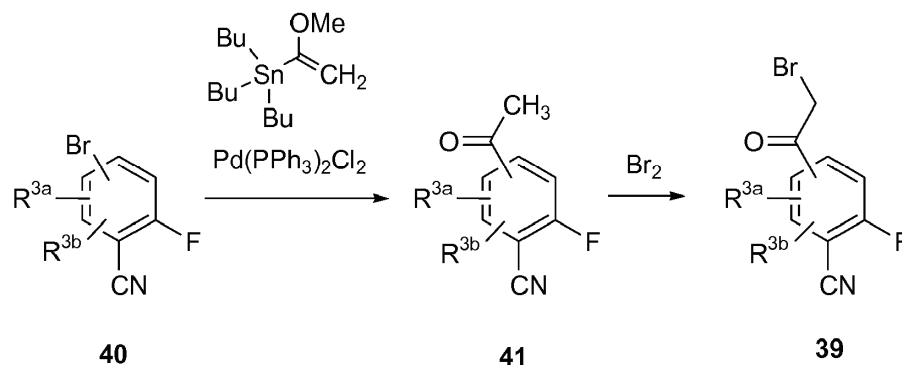
Se ilustra una síntesis general de alfa bromocetonas que contienen un orto fluoro nitrilo en el Esquema 7. Un ácido bromo-fluoro-benzoico adecuadamente sustituido (**37**) se convierte en el nitrilo correspondiente **38** usando, por ejemplo, cianuro de cinc y tetraquis-(trifenilfosfina) paladio (0) en un disolvente adecuado, tal como dimetil formamida y calentando a 90 °C. El nitrilo **38** producido de este modo se trata secuencialmente con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, que contiene unas gotas de DMF, después se trata con trimetilsilildiazometano en un disolvente adecuado o combinación de disolventes, tales como acetonitrilo y hexano. El intermedio diazocetona se aísla y se trata con ácido bromhídrico y ácido acético para proporcionar la alfa bromocetona **39**.

Esquema 7



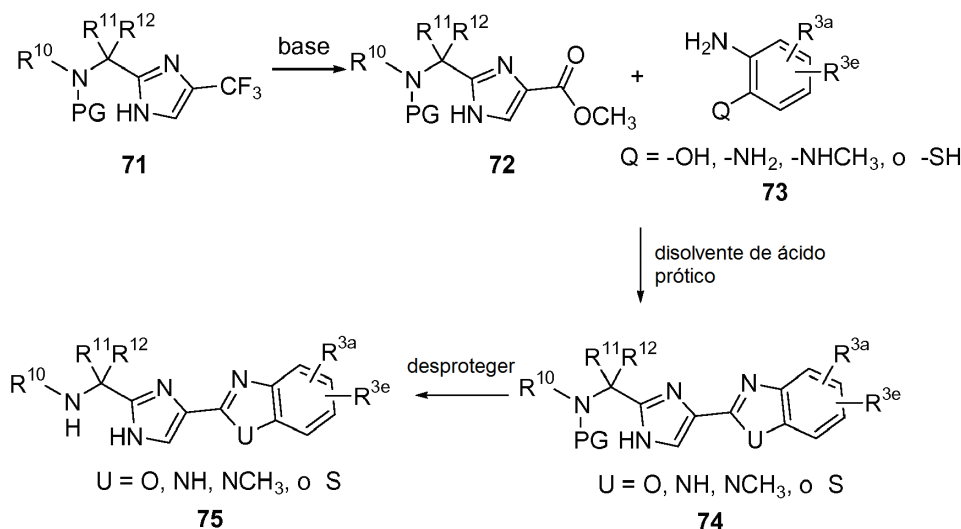
Como alternativa, la bromocetona **39** puede sintetizarse a partir de un orto fluoro nitrilo adecuadamente sustituido que contiene un bromuro (**40** Esquema 8) por tratamiento secuencialmente con tributil-(1-metoxivinil)estannano y un catalizador de paladio, tal como bis-(trifenilfosfina)-dicloropaladio (II), en un disolvente adecuado, tal como tolueno y se calentó a reflujo, seguido de ácido clorhídrico acuoso, normalmente a una concentración al 5 % (p/v). La metil cetona resultante **41** se combina con cloruro en un disolvente adecuado, tal como cloroformo o cloruro de metileno, para producir la bromocetona **39**. Las rutas sintéticas alternas a **39** distintas de las ilustradas en los Esquemas 7 y 8 pueden preverse por un experto en la técnica dependiendo de los regioisómeros disponibles en el mercado para posibles combinaciones de R^{3a} y R^{3b} contenidas en el anillo carbocíclico.

Esquema 8



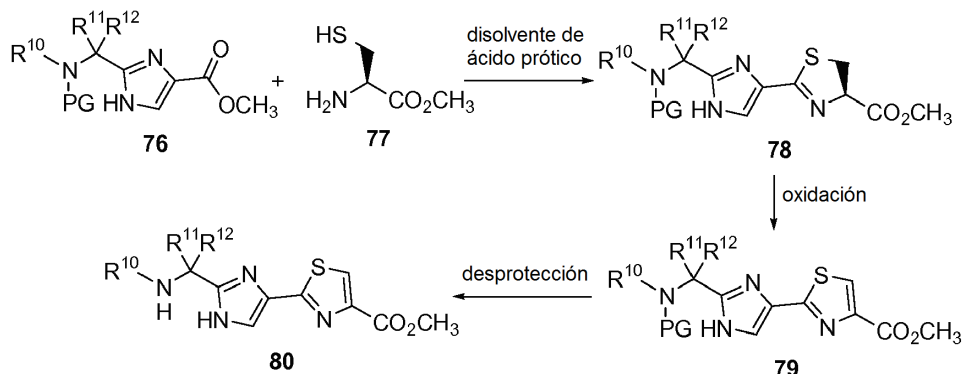
La síntesis de imidazoles sustituidos con heterociclos anulares condensados en la posición 4 se muestra en el Esquema 15. Un 4-trifluorometil imidazol adecuadamente protegido y funcionalizado **71** está disponible de acuerdo con la química descrita en el Esquema 3. El imidazol **71** se disuelve en un disolvente adecuado tal como metanol y se calienta en presencia de una base tal como metóxido sódico. El éster metílico **72** formado de este modo se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano y se combina con una anilina **47** sustituida en la posición orto con hidroxilo, amino, mono alquilo amino o tiol. La anilina empleada puede tener sustituyentes adicionales, R^{3a} y R^{3e} , conocidos por los expertos en la técnica como compatibles con las condiciones de reacción. Los dos reactantes se tratan con un ácido prótico, por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico, para realizar la adición de la anilina y la posterior ciclación y deshidratación para formar el heterociclo condensado **74**. El grupo protector amina se elimina en la preparación para la acilación de la amina, que se describe en el Esquema 17. Cuando el grupo protector es un resto BOC, la amina se desprotege con ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético o HCl en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o dioxano para dar la amina **75** en forma de la sal bis-TFA.

Esquema 15



Pueden prepararse derivados de tiazol-2-il imidazol útiles para la síntesis de compuestos de esta invención como se muestra en el Esquema 16. Un éster adecuadamente sustituido **76** y un beta amino tiol tal como cisteína metil éster **77** se combinan en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y se tratan con un ácido prótico, tal como ácido canforsulfónico. Pueden emplearse en esta reacción otros beta amino tioles que tienen grupos funcionales compatibles con estas condiciones. La tiazolidina resultante **78** se oxida para dar el tiazol **79** usando, por ejemplo, dióxido de manganeso. Pueden emplearse otros oxidantes adecuados en esta etapa, tal como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. El grupo amino de **79** se desprotege en la preparación para la acilación. Por ejemplo, cuando el grupo protector es un resto BOC, la amina se desprotege con ácido fuerte, tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado, tal como diclorometano para dar la amina **80** en forma de la sal bis-TFA.

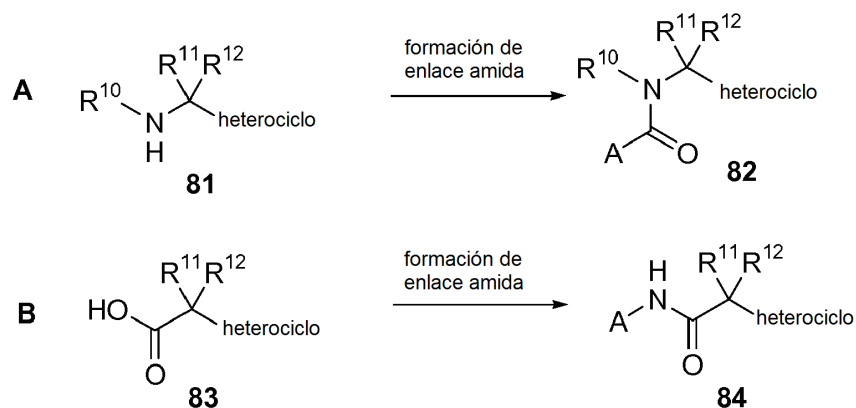
Esquema 16



Cada uno de los Esquemas de reacción 1-3, 15 y 16 mencionados anteriormente produce un heterociclo que contiene una cadena lateral aminoalquilo adecuada para reaccionar con ácidos carboxílicos adecuadamente sustituidos, por ejemplo, ácido N-Boc tranexámico o ácido 4-cianobenzoico, en condiciones de acoplamiento amida convencionales (Esquema 17A). Pueden usarse combinaciones de reactivos empleadas comúnmente para esta transformación e incluyen, pero sin limitación: reactivo BOP y piridina; EDCI, HOAt, N-metil morfolina; o EDCI, HOBT, N-metil morfolina. Los disolventes adecuados para esta transformación incluyen, pero sin limitación, piridina, THF y dimetilformamida. También pueden usarse combinaciones de disolvente tales como diclorometano y DMF en relaciones adecuadas para conseguir la solubilidad de los reactivos empleados. Como alternativa, las aminas de los Esquemas 1-3 y 15-16 pueden hacerse reaccionar con agentes de alquilación sustituidos adecuados o haluros de sulfonilo, usando métodos conocidos por un experto en la técnica. Ha de reconocerse que las etapas de desprotección adicionales y las manipulaciones de grupos funcionales adicionales de compuestos obtenidos a través del Esquema 17 usando métodos conocidos en la técnica proporcionarán entonces compuestos adicionales de esta invención.

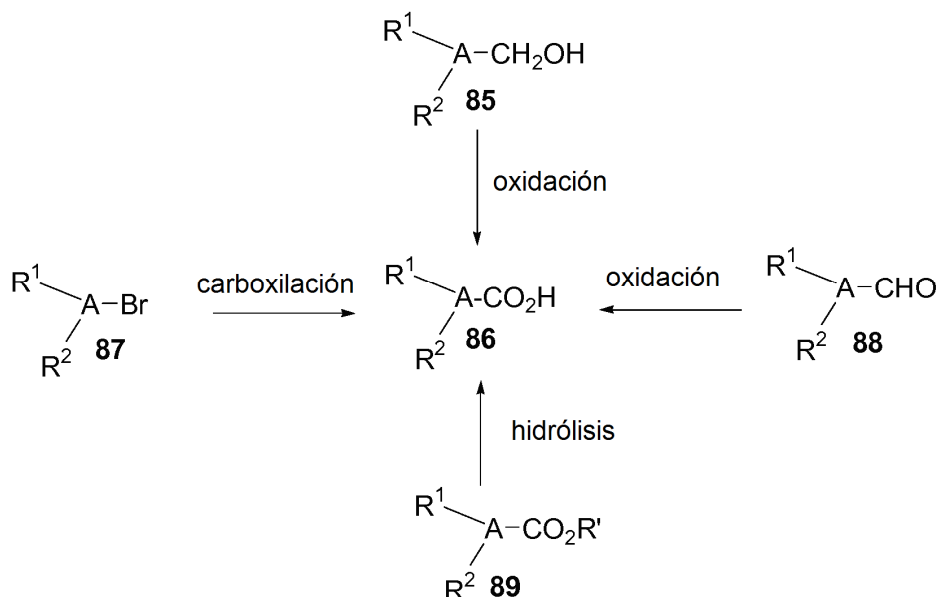
Como alternativa, cuando el heterociclo contiene una cadena lateral que contiene ácido carboxílico alifático, la formación de enlace amida puede realizarse por reacción con una amina o anilina adecuadamente sustituida con las combinaciones de reactivo descritas en el presente documento (Esquema 17B).

Esquema 17A y 17B



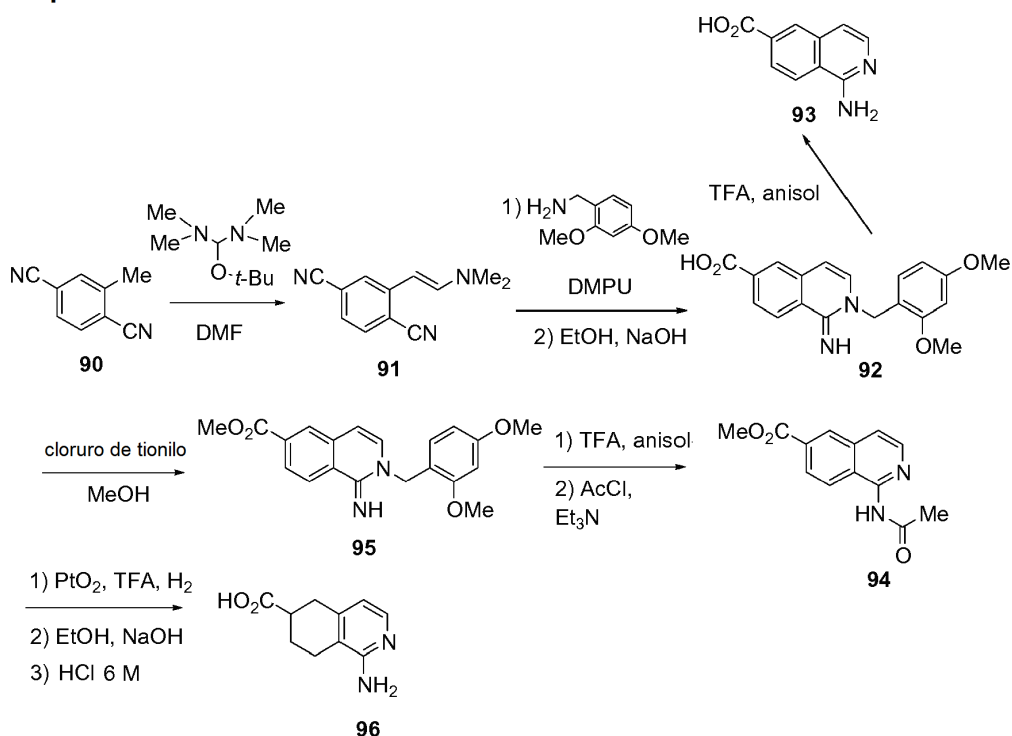
Se usa un ácido carboxílico adecuadamente sustituido (A-CO₂H) en el acoplamiento amida mostrado en el Esquema 17A. Muchos de estos ácidos carboxílicos están disponibles en el mercado. En caso de que los ácidos carboxílicos no estén disponibles en el mercado, pueden prepararse a partir del bromuro correspondiente **87**, alcohol **85**, aldehído **88** o éster **89** como se muestra en el Esquema 18 usando métodos conocidos en la técnica. Los grupos R¹ y R² pueden manipularse adicionalmente usando métodos conocidos en la técnica para proporcionar compuestos adicionales de esta invención. Por ejemplo, el grupo ciano puede usarse como R¹, que puede reducirse para dar CH₂NH₂ con un agente reductor adecuado o convertirse en la amidina por reacción con hidroxilamina y seguido de hidrogenación catalizada por paladio usando métodos descritos previamente.

Esquema 18



Cuando A es un resto de isoquinolina se sigue un procedimiento modificado del documento US2004/0077865. El calentamiento del derivado de 2-metil benzonitrilo **90** con 1-(t-butoxi)-N,N,N',N'-tetrametilmetanodiamina en un disolvente adecuado tal como DMF, da la enamina **91**. La condensación de la enamina **91** y 2,4-dimetoxibencilamina en DMPU a temperatura elevadas da la estructura de 1-imino-1,2-dihidroisoquinolina y la posterior hidrólisis proporciona **92**. La desbencilación de **92** con anisol en TFA a temperatura elevadas proporciona 1-amino-isoquinolina **93**. Cuando A es un resto de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina, se sigue un procedimiento modificado de McEachern et al. (J. Org. Chem. 2002, 67, 7890). El ácido **92** se convierte en el éster **94**. La desbencilación de **94** con anisol en TFA a temperaturas elevadas y la acetilación con cloruro de acetilo y trietilamina produce **95**. La hidrogenación sobre óxido de platino en presencia de TFA proporciona la 1-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. La saponificación del éster con NaOH y la hidrólisis de la amida en condiciones ácidas da **96**.

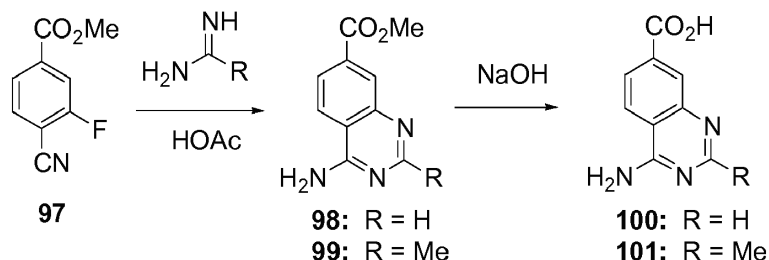
Esquema 19



Cuando A es un resto de 4-aminoquinazolina, el calentamiento de un orto-fluoro benzonitrilo apropiadamente sustituido **97** con acetato de formamida o acetato de acetamida en DMA, de acuerdo con un procedimiento

modificado de Lam (Lam, P.Y. S. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 4405), da 4-aminoquinazolina **98** y **99**. La saponificación del éster en condiciones básicas proporciona **100** y **101**.

Esquema 20



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

Ejemplos

La relación de solución expresa una relación en volumen, a menos que se indique otra cosa, desplazamientos químicos de RMN (δ) se indican en partes por millón. La cromatografía ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice de acuerdo con el método de Still (Still, W. C. et al. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923).

Tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, se aplican las siguientes abreviaturas para los reactivos químicos:

HOAc o AcOH = ácido acético

Bn = bencilo

Bu = butilo

t-Bu = butilo terciario

Boc = *tert*-butil oxicarbonilo

reactivo BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio

Salmuera = cloruro sódico acuoso saturado

CSA = ácido canforsulfónico

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDCI = clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida

Et = etilo

EtOH = etanol

EtOAc = acetato de etilo

Me = metilo

MeOH = metanol

NaOAc = acetato sódico

OAc = acetato

Ph = fenilo

Pr = propilo

i-Pr = isopropilo

i-PrOH = isopropanol

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

°C = grados Celsius

atm = atmósfera

conc. = concentrado

equiv. = equivalente(s)

h = hora(s)

g = gramo(s)

mg = miligramo(s)

l = litro(s)

ml = mililitro(s)

μ l = microlitro(s)

mmol = millimolar

M = molar

mequiv. = miliequivalente(s)

Min = minuto(s)

PM = peso molecular

p.f. = punto de fusión

ta o TA = temperatura ambiente

sat. = saturado

ESI = espectroscopía de masas de ionización por electrospray

5 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

MS = espectrometría de masas

LC/MS = cromatografía de líquido-espectrometría de masas

HRMS = espectrometría de masas de alta resolución

RMN = espectroscopía de resonancia magnética nuclear

10 TLC = cromatografía de capa fina

"α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la técnica. Un estereoisómero de un compuesto de Fórmula I puede mostrar una actividad superior en comparación con los demás. Por lo tanto, cada estereoisómero de un compuesto de Fórmula I se considera como parte de la presente invención. Cuando se requiere, la separación del material racémico puede conseguirse por HPLC usando una columna quiral o por una resolución usando un agente de resolución, tal como se describe en Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 1972, 308 o usando ácidos puros y bases enantioméricamente puros. También puede sintetizarse directamente un compuesto quiral de Fórmula I usando un catalizador quiral o un ligando quiral, *por ejemplo*, Jacobsen, E. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 421-431 o usando otras reacciones enantio- y diastereo-selectivas y reactivos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis asimétrica.

Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

25 Los siguientes Ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no pretenden ser limitantes del alcance de la invención.

Ejemplo 1

30 **(S)-4-carbamimidoil-N-(2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)benzamida, sal del ácido bistrifluoroacético**

Parte A: 2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo: A una solución de L-N-(Boc)-fenilalanina (750 mg, 3,77 mmol) en EtOH/H₂O (1:1; 7,4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (650 mg, 1,89 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y la sal resultante se suspendió en DMF (4,7 ml). Se añadió en una única porción 2-bromoacetofenona (1,0 g, 3,77 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se filtró para retirar CsBr. Los sólidos se lavaron con DMF. Los lavados combinados y el filtrado se concentraron al vacío para producir un sólido de color amarillo (650 mg). El intermedio en bruto se puso en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y se disolvió en xilenos (10 ml). Se añadió NH₄OAc (2,64 g, 30 mmol) en el matraz y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir 780 mg del producto deseado (rendimiento del 57 %). MS 364,2 (M+H)⁺.

45 Como alternativa, El intermedio ceto éster y 10 equivalentes de NH₄OAc se disolvieron en etanol y se calentaron a 160 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 30 min usando irradiación de microondas. La reacción se enfrió a ta, el etanol se evaporó al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1/2 de salmuera saturada (2 veces), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto formado de este modo era suficientemente puro para usarse en la siguiente etapa.

50 *Parte B: Sal del ácido (S)-2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina bis-trifluoroacético:* El producto del Ejemplo 1 Parte A (100 mg, 0,28 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2,8 ml) y se trató con TFA puro (0,2 ml, 10 % v/v). La reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente y TFA se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en metanol. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió de nuevo en MeOH y el disolvente se evaporó al vacío para producir 124 mg (rendimiento del 92 %) de amina en bruto en forma de la sal bis-TFA. MS 262,2 (M-H)⁻.

55 *Parte C: (S)-4-carbamimidoil-N-(2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)benzamida, sal del ácido bistrifluoroacético:* El producto del Ejemplo 1 Parte B (124 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato del ácido 4-amidinobenzoico (94 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (2 ml). Se añadió reactivo BOP (249 mg, 0,56 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 %. La solución se filtró y el compuesto del título se aisló por HPLC prep. para producir 9,2 mg del producto deseado (rendimiento del 3 %). ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 3,37 (dd, J = 8,5 y 13 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 8,5 y 13 Hz, 1H), 5,48 (t ap., J = 8,2 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 5H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2H); HRMS (M + H)⁺ para C₂₅H₂₃N₅O, m/z calc.: 410,1981 obs: 410,1974.

Ejemplo 2

65 **(S)-4-(aminometil)-N-(2-fenil-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido**

bistrifluoroacético

Parte A: (4-((2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de (S)-terc-butilo: El producto del Ejemplo 1 Parte B (75 mg, 0,15 mmol) y ácido N-(Boc)-tranexámico (75 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en piridina (1,7 ml). Se añadió reactivo BOP (152 mg, 0,344 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS 503,2 (M+H)⁺.

Como alternativa, el producto del Ejemplo 1 Parte B se acopló con 1,0 equivalentes de ácido N-Boc-tranexámico, 1,2 equivalentes de HOAt, 5,0 equivalentes de N-metilmorfolina y 1,2 equivalentes de EDCI. La amina, ácido N-Boc-tranexámico y HOAt se disolvió en DMF. Se añadió N-metilmorfolina seguido de EDCI. La reacción se agitó a ta durante 2 y 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 1/2 de salmuera saturada (4-6 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el producto en bruto.

Parte B: (S)-4-(aminometil)-N-(2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del Ejemplo 2 Parte A (100 mg) se disolvió en TFA al 30 % en CH₂Cl₂ (2,0 ml). La reacción se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con tolueno y se secó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno y la solución se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió de nuevo en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y el compuesto del título se aisló por HPLC prep. (46 mg en forma de la sal bis-TFA, rendimiento del 49 %). ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,02-1,11 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,80 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 1,86 (d a, J = 11,5 Hz, 3H), 2,28 (dt, J = 12,1, 3,30 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 3,28-3,33 (dd, 1H oculto por el pico CH₃OH), 3,38 (dd, J = 13,5, 8,0 Hz), 5,31 (t, J = 8,25 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,43-7,50 (m, 3H), 7,62 (d ap., J = 6,6 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H): MS 403,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 25

2-(4-(2-(1-(4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: 4-acetil-fenilacetato de etilo: Se pusieron bromoacetato de etilo (1,70 g, 10,2 mmol), tris-(1-naftileno)fosfina (379 mg, 0,93 mmol) y fosfato potásico tribásico (10,8 g, 51 mmol) en un matraz. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón. Se añadió una solución de ácido 4-acetilfenilborónico (2,0 g, 12,2 mmol) en THF anh. (40 ml) en el matraz. La reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se adsorbió previamente sobre SiO₂ y el producto se aisló a través de cromatografía de SiO₂ para producir 616 mg (29 %) de 4-acetil-fenilacetato de etilo. MS 207,1 (M+H)⁺.

Parte B: 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo: Se disolvió 4-acetil-fenilacetato de etilo del **Ejemplo 25** Parte A (489 mg, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂. Se añadió gota a gota bromo (379 mg, 2,4 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se decoloró de rojo óxido a amarillo claro. El disolvente se evaporó al vacío para producir 680 mg (99 %) de 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS 287,0 y 289,0 de igual intensidad (M+H)⁺.

Parte C: 2-(4-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo: Se disolvió N-(Boc)-fenilalanina (633 mg, 2,38 mmol) en DMF (2,0 ml). Se añadió en una única porción Cs₂CO₃ (775 mg, 1,19 mmol) en el matraz y la reacción se agitó durante 1 h. En el recipiente de reacción se añadió una solución de 2-(4-(2-bromoacetil)fenil)acetato de etilo del **Ejemplo 25** Parte B (680 mg, 2,38 mmol) en DMF (2,0 ml) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con DMF. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con una solución 1:1 de agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir 1,03 g de un sólido de color castaño claro. El sólido se disolvió de nuevo en xilenos (14 ml). Se añadió NH₄OAc (3,42 g, 44 mmol) y el matraz se equipó con un purgador Dean-Stark. La reacción se calentó a reflujo durante 5 h con eliminación de agua. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir 951 mg (96 %) de un sólido de color castaño claro. MS 450,1 (M+H)⁺.

Parte D: 2-(4-(2-(1-amino-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo: El producto del **Ejemplo 25** Parte C (951 mg, 2,12 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte B para producir 1,14 g (100 %) de un vidrio de color pardo oscuro, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS 333,1 (M-NH₂)⁺.

Parte E: 2-(4-(2-(1-(4-((terc-butoxicarbonil)metil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo: El producto del **Ejemplo 25** Parte D (729 mg, 1,26 mmol), Se disolvieron ácido N-(Boc)-tranexámico (325 mg, 1,26 mmol) y HOAt (206 mg, 1,51 mmol) en DMF (6,3 ml). Se añadió N-metilmorfolina (637 mg, 6,3 mmol) seguido de EDCI (289 mmol, 1,51 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con

una mezcla 1:1 de agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para producir 732 mg (99 %) del producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS 589,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Parte F: 2-(4-(2-(1-(4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 25** Parte E (99 mg, 0,17 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte B. El producto se aisló por HPLC prep. para producir 61 mg (50 %) del compuesto del título en forma de la sal bis-TFA. ¹H RMN (500 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 1,02-1,11 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,15 Hz, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,80 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 1,86 (d a, J = 11,0 Hz, 3H), 2,28 (tt, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 2,775 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 3,28-3,32 (dd oculto por el pico de MeOH), 3,38 (dd, J = 13,5, 8,0 Hz, 1 H), 3,70 (s, 2H), 4,145 (c, J = 7,15 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,175 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,25, 2H), 7,59 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H). HRMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$, m/z calc.: 489,2866 obs: 489,2861.

Ejemplo 26

Ácido (S)-2-(4-(2-(1-(4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acético, sal del ácido bistrifluoroacético

Se disolvió sal del ácido bis ácido trifluoroacético de 2-(4-(2-(1-(4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acetato de (S)-etilo del **Ejemplo 25** (30 mg, 0,042 mmol) en MeOH (2 ml) y se trató con NaOH 1 N (0,2 ml). La reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en MeOH/ H_2O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y después se purificó por HPLC prep. para producir 22 mg del compuesto del título en forma de su sal bis-TFA (rendimiento del 76 %). ¹H RMN (500 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 1,02-1,11 (m, 1H), 1,31-1,45 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,79 (d a, J = 12,1 Hz, 1H), 1,865 (d a, J = 12,1 Hz, 3H), 2,28 (tt, J = 3,2 y 12,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 3,28-3,32 (dd oculto por el pico de MeOH), 3,375 (dd, J = 8,0 y 13,4 Hz, 1 H), 3,67 (s, 2H), 5,31 (t, J = 8,25 Hz, 1H), 7,175 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H). HRMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$, m/z calc.: 461,2553 obs: 461,2572.

Ejemplo 27

(S)-4-(aminometil)-N-{1-[(4-carbamoilmetil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: Ácido (S)-2-(4-(2-(1-(4-((terc-Butoxicarbonil)metil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)fenil)acético: El producto del **Ejemplo 25** Parte E (200 mg, 0,34 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató con NaOH 1 N (0,34 ml). La reacción se agitó a ta durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH/ H_2O (9:1) que contenía TFA al 0,1 %. El producto se aisló por HPLC prep. (90 mg, 47 %). MS 561,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Parte B: 4-((1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de (S)-terc-butilo: El producto del **Ejemplo 27** Parte A (33 mg, 0,060 mmol) y HOAt (9,7 mg, 0,071 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml). Se añadieron secuencialmente N-Metilmorfolina (18,2 mg, 0,18 mmol) y EDCI (13,6 mg, 0,071 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a ta. Se añadió amoniaco acuoso conc. (5 gotas de una pipeta Pasteur) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una mezcla 1:1 de agua y salmuera (5 x), HCl acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se secó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH/ H_2O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y el producto se aisló por HPLC prep. para producir 9 mg (22 %). MS 560,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Parte C: (S)-N-(1-(4-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 27** Parte B (9 mg, 0,016 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte B para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 99 %). ¹H-RMN (500 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 1,02-1,11 (m, 2H), 1,28-1,44 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,79 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 1,85 (d a, J = 11 Hz, 3H), 2,28 (tt, J = 3,0, 12,1 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 3,28-3,32 (dd oculto por MeOH), 3,375 (dd, J = 8,0, 13,0 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 5,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,175 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 3H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H); HRMS ($\text{M} + \text{H}$)⁺ para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$, m/z calc.: 460,2713 obs: 460,2714.

Ejemplo 28

4-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: trans-4-(((S)-1-(4-(4-carbamoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo: Se disolvió (trans-4-(((S)-1-(4-(4-cianoetil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo formado a partir de 2-bromo-4'-cianoacetofenona usando los procedimientos del **Ejemplo 1** Parte A-B y el **Ejemplo 2** Parte A (117 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2 ml) y se trató con K_2CO_3 (90,0 mg, 0,65 mmol) en una

atmósfera de argón. Se añadieron secuencialmente H_2O_2 al 30 % en agua (0,8 ml, 2,4 mmol) y óxido de magnesio (44 mg, 1,11 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto (109 mg, rendimiento del 90 %) se aisló en forma de un sólido de color amarillo. MS 546,3 (M+H)⁺.

Parte B: 4-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 28** Parte A (109 mg, 0,20 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** Parte B. El producto se aisló por HPLC prep. para producir 17,3 mg del compuesto del título (20 %). ¹H RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 0,36 (m, 2 H), 0,68 (m, 2 H), 0,87 (m, 1 H), 1,14 (m, 3 H), 2,07 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 2,63 (m, 2H), 4,61 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 6,53 (t, J = 7,42 Hz, 1 H), 6,58 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 8,25 Hz, 2 H); HRMS (M + H)⁺ para $C_{26}H_{31}N_5O_2$, m/z calc.: 446,2556 obs: 446,2570.

Ejemplo 29

3-(2-((S)-1-(4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bistrifluoroacético

El compuesto del título se sintetizó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 28**. ¹H RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,06 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,57 (m, 1 H), 1,80 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 1,86 (d, J = 11,55 Hz, 3 H), 2,28 (tt, J = 12,10, 3,30 Hz, 2 H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 3,34 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 13,40, 8,25 Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 5,34 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 6,60 Hz, 2 H), 7,24 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,60 (t, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,82 (m, J = 5,50 Hz, 2 H), 7,93 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H); MS 446,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 30

4-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilbenzamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: Ácido 4-(2-((S)-1-(trans-4-((terc-Butoxicarbonil)metil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoico: Se disolvió 4-(2-((S)-1-(trans-4-((terc-butoxicarbonil)metil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoato de metilo formado a partir de 2-bromo-4'-carboximetilacetofenona usando los procedimientos del **Ejemplo 1** Parte A-B y el **Ejemplo 2** Parte A (162 mg, 0,28 mmol) en MeOH (5 ml) y EtOAc (1 ml). Se añadieron secuencialmente NaOH 1 N (2 ml) y óxido de magnesio (112 mg, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h a ta. El disolvente se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se diluyó con agua y se trató con HCl 1 N. La solución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para producir 75 mg (rendimiento del 60 %) de un vidrio transparente. MS 548,0 (M+H)⁺.

Parte B: (trans)-4-(((S)-1-(4-(4-(metilcarbamoil)fenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo: El producto del **Ejemplo 30** Parte A (45 mg, 0,08 mmol) y metilamina (0,2 ml, 0,09 mmol) se trataron en las condiciones descritas en el **Ejemplo 2** Parte B con la sustitución de HOBt para HOAt. El aceite de color amarillo resultante (44,0 mg, rendimiento del 93 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS 560,1 (M+H)⁺.

Parte C: 4-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilbenzamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 30** Parte B (44,0 mg, 0,079 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** Parte B. El residuo resultante se disolvió de nuevo en MeOH/ H_2O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se aisló por HPLC prep. para producir 1,0 mg del compuesto del título (3 %). ¹H RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,05 (m, 1 H), 1,39 (ddd, J = 30,24, 12,92, 3,02 Hz, 1 H), 1,55 (m, J = 12,10 Hz, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,86 (d, J = 11,00 Hz, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 1 H), 2,92 (s, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,3 (m, 2H), 5,29 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,28 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,80 Hz, 1 H); HRMS (M + H)⁺ para $C_{27}H_{33}N_5O_2$, m/z calc.: 460,2713 obs: 460,2735.

Ejemplo 31 (S)-4-(2-(1-trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-N,N-dimetilbenzamida, sal del ácido bistrifluoroacético

El compuesto del título se sintetizó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para la síntesis del **Ejemplo 30**. ¹H RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,06 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,57 (m, 1 H), 1,81 (d, J = 14,85 Hz, 1 H), 1,86 (d, J = 10,45 Hz, 3 H), 2,28 (tt, J = 12,30, 3,30 Hz, 1 H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H), 3,39 (dd, J = 13,30, 8,24 Hz, 1 H), 5,31 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,24 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,42 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,72 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1 H); HRMS (M + H)⁺ para $C_{28}H_{35}N_5O_2$, m/z calc.: 474,2870 obs: 474,2875.

Ejemplo 32**trans-N-((S)-1-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético**

Parte A: 2-fenil-1-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo: A una solución de acetato sódico (0,88 g, 6,44 mmol) en 3 ml de agua se le añadió 1,1-dibromotrifluoroacetona (0,87 g, 3,22 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante 30 min. Se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de (S)-(-)-2-(t-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanal (1,73 g, 2,93 mmol) en 15 ml de metanol seguido de hidróxido de amonio concentrado (4 ml de solución concentrada). La mezcla resultante se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 12 h. El disolvente se retiró y se añadió agua. El precipitado se filtró y después se disolvió de nuevo en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para dar 0,80 g del producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (rendimiento del 76,9 %). MS, 356,30 (M+H)⁺.

Parte B: 2-fenil-1-(4-(trimetoximetil)-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo: El producto del **Ejemplo 32** Parte A (0,1 g, 0,4 mmol) se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con NaOMe (25 % en peso en MeOH, 1,7 ml, 7,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 5 min a 100 °C. Después de la refrigeración a ta, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (15 ml). La solución se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir una goma de color pardo (0,15 g). MS 392,1 (M+H)⁺.

Parte C: (trans-4-(((S)-1-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoyl)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo: El intermedio en bruto del **Ejemplo 32** Parte B se disolvió en THF (2 ml). A la reacción se le añadieron 1,2-fenilendiamina (41 mg, 0,38 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7,3 mg, 0,038 mmol). La reacción se agitó a ta durante 6 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-100 % en gradiente de hexano) para producir 59 mg (37 %), en forma de un sólido de color amarillo. HRMS m/z Calc. para C₂₃H₂₆N₅O₂ [M + H]⁺: 404,2087. Observado 404,2079.

Parte D: trans-N-((S)-1-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 32** Parte C (59 mg, 0,15 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,7 ml) y se trató con TFA puro (0,3 ml, 30 % v/v). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente y TFA se retiraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DMF (1 ml). Se añadieron Et₃N (0,073 ml, 0,53 mmol), ácido N- Boc-tranexámico (42 mg, 0,16 mmol), HOBt (0,03 g, 0,23 mmol) y EDCI (43 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió EtOAc (15 ml), seguido de H₂O (10 ml). La fase orgánica separada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,7 ml) y se trató con TFA puro (0,3 ml, 30 % v/v). Después de 40 min a ta, la reacción se concentró. La purificación por HPLC prep. dio 66 mg (56 %) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,99-1,09 (m, 2 H), 1,27-1,49 (m, 2 H), 1,54-1,60 (m, 1 H), 1,69-1,72 (m, 1 H), 1,82-1,85 (m, 3 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,76 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,20 (dd, J = 8,8, 13,6 Hz, 1 H), 3,46 (dd, J = 6,6, 13,6 Hz, 1 H), 5,35 (dd, J = 7,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,16-7,26 (m, 5 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,72-7,76 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H); HRMS m/z Calc. para C₂₆H₃₁N₆O [M + H]⁺: 443,2559. Observado 443,2545.

Los **Ejemplos 33-35** enumerados en la Tabla 2 se sintetizaron de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 32**.

Ejemplo 36**2-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de metilo, sal del ácido bistrifluoroacético**

Parte A: 2-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-4,5-dihidrotiazol-4-carboxilato de metilo: Se disolvió 2-fenil-1-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo producido en el **Ejemplo 32** Parte A (0,43 g, 1,21 mmol) en MeOH (5 ml). Se añadió NaOMe (25 % en peso en MeOH, 5,5 ml, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 42 h a 60 °C, después se enfrió a. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La solución se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir una goma de color pardo (0,54 g). Se disolvió una porción del intermedio en bruto (0,19 g) en THF (5 ml). Se añadieron clorhidrato de L-cisteína metil éster (0,073 g, 0,43 mmol) y CSA (0,01 g, 0,043 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a ta durante 22 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 0,022 g del producto deseado (12 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS 431,08 (M + 1)⁺.

Parte B: 2-(2-((S)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de metilo: El producto del **Ejemplo 36** Parte A (0,022 g, 0,051 mmol) se disolvió en tolueno (1 ml) y se trató con MnO₂ (0,067 g, 0,77 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 0,017 g

del triazol (78 %) en forma de un sólido de color blanco. HRMS m/z Calc. para $C_{21}H_{25}N_4O_5S$ [M + H]⁺: 429,1597. Observado 429,1586.

Parte C: 2-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)tiazol-4-carboxilato de metilo, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 36** Parte B se desprotegió con TFA, se acopló con ácido N-(Boc)-tranexámico y después se desprotegió por los mismos procedimientos descritos en el **Ejemplo 32** Parte D para dar el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (0,014 g, 50 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,96-1,10 (m, 2 H), 1,27-1,47 (m, 2 H), 1,51-1,61 (m, 1 H), 1,72-1,89 (m, 4 H), 2,18-2,28 (m, 1 H), 2,76 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,25-3,35 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 5,31 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,17-7,28 (m, 5 H), 7,98 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H); HRMS m/z Calc. para $C_{24}H_{30}Cl_2N_5O_3S$ (M + H)⁺: 468,2069. Observado 468,2063.

Ejemplo 53

N-(4-Carbamimidoilfenil)-3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Ácido 2-bencil-3-metoxi-3-oxopropanoico: Se disolvió ácido bencil malónico (19,4 g, 0,10 mol) en 180 ml de MeOH. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le añadió gota a gota cloruro de tionilo durante 30 min (7,3 ml, 0,10 mol). La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 min y después a TA durante 30 min en atmósfera de N₂. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en NaHCO₃ acuoso. La solución básica se extrajo con EtOAc para retirar el bis-éster que se desechó. Después, la solución acuosa se acidificó con HCl acuoso a pH 5 y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 7,2 g de ácido 2-bencil-3-metoxi-3-oxopropanoico (35 %). MS 209,24 (M+H)⁺.

Parte B: 3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo: El producto del **Ejemplo 53** Parte A (1,04 g, 5,0 mmol) se disolvió en EtOH (13 ml) y se añadió una solución de Cs₂CO₃ (0,81 g, 2,5 mmol) en H₂O (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h en atmósfera de N₂. El disolvente se retiró al vacío y la sal resultante se suspendió en DMF (20 ml). Se añadió en una única porción 2-bromoacetofenona (1,3 g, 6,6 mmol) y la reacción se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 2 h. La reacción se filtró para retirar CsBr. Los sólidos se lavaron con DMF. Los lavados combinados y el filtrado se concentraron al vacío para producir un sólido de color amarillo. El intermedio en bruto se puso en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y se disolvió en xileno (40 ml). Se añadió NH₄OAc (7,78 g, 100 mmol) en el matraz y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a TA y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/ hexano) para producir 600 mg del producto deseado (39 %). MS 307,29 (M+H)⁺.

Parte C: Ácido 3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanoico: El producto del **Ejemplo 53** Parte B (350 mg, 1,14 mmol) se disolvió en 9 ml de EtOH y se añadió NaOH 1 N (3 ml). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió HCl acuoso hasta pH 5. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar 284 mg del producto deseado (85 %). MS 293,33 (M+H)⁺.

Parte D: Sal bis-TFA N-(4-Carbamimidoilfenil)-3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamida: El producto del **Ejemplo 53** de la Parte C (40 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de 4-amidinobenzamida (48 mg, 0,16 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (2 ml). Se añadió reactivo BOP (90 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CH₃OH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se purificó por HPLC de fase inversa (C18, 28 x 100 mm, gradiente de MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %) para producir 15 mg del compuesto del título (rendimiento del 17 %). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,33 (dd, J = 13,40, 9,45 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J = 13,62, 7,03 Hz, 1 H), 4,54 (dd, J = 9,23, 7,03 Hz, 1 H), 7,12 (m, 5 H), 7,39 (m, 3 H), 7,57 (d, J = 6,59 Hz, 2 H), 7,70 (m, 3 H), 7,76 (m, 2 H). HRMS (M + H)⁺ para $C_{25}H_{24}N_5O$, m/z calc.: 410,1981 obs: 410,2001.

Ejemplo 54

N-(3-Carbamimidoilfenil)-3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El compuesto del título se preparó usando el mismo procedimiento descrito para el **Ejemplo 53**. RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,42 (dd, J = 13,62, 9,23 Hz, 1 H), 3,61 (dd, J = 13,62, 7,03 Hz, 1 H), 4,61 (dd, J = 9,01, 7,25 Hz, 1 H), 7,24 (m, 5 H), 7,51 (m, 5 H), 7,66 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,77 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H); MS 410,20, (M+H)⁺.

Ejemplo 55

trans-N-(4-(Aminometil)ciclohexil)-3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: (trans-4-(aminociclohexil)metilcarbamato de bencilo: Se disolvió trans-4-aminometilciclohexilcarbamato de t-butilo (344 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (7 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol), seguido de cloroformiato de bencilo (0,22 ml, 1,5 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta en atmósfera de

N₂ durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en 10 ml de HCl 4 N-dioxano y se agitó a ta durante 10 min. El disolvente se retiró. El residuo se secó al vacío para dar 350 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco (78 %). MS 263,36 (M+H)⁺.

Parte B: (trans-4-(3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamido)ciclohexil)metilcarbamato de bencilo: El producto del **Ejemplo 55** Parte A (75 mg, 0,25 mmol) y el producto del **Ejemplo 53** Parte C (60 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (5 ml). Se añadió reactivo BOP (115 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para producir 50 mg del producto deseado (44 %). MS 537,32 (M+H)⁺.

Parte C: N-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)-3-fenil-2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)propanamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 55** Parte B (50 mg, 0,093 mmol) se disolvió en MeOH (8 ml) y se añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C. La mezcla se puso en 1 atm de H₂ durante 4 h. Se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 33 mg del compuesto del título (56 %). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 0,92-1,2 (m, 4 H), 1,59 (m, 1 H), 1,70-1,88 (m, 4 H), 2,69 (m, 2 H), 3,21 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 4,32 (t, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,12-7,32 (m, 5 H), 7,38-7,54 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H). MS 403,39 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

4-(2-(1-(4-Carbamimidoilfenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: 2-(4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanoato de metilo: Se disolvió ácido 2-bencil-3-metoxi-3-oxopropanoico del **Ejemplo 53** Parte A (5,0 g, 24,0 mmol) en EtOH (40 ml) y se añadió una solución de Cs₂CO₃ (4,0 g, 12,0 mmol) en H₂O (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h en atmósfera de N₂. El disolvente se retiró al vacío y la sal resultante se suspendió en DMF (85 ml). Se añadió en una única porción de 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo (5,4 g, 24,0 mmol) y la reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 4 h. La reacción se filtró para retirar CsBr. Los sólidos se lavaron con DMF. Los lavados combinados y el filtrado se concentraron al vacío para producir un sólido de color amarillo. El intermedio en bruto se puso en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark y se disolvió en xileno (200 ml). Se añadió NH₄OAc (38,9 g, 500 mmol) en el matraz y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano) para producir 2,4 g del producto deseado (30 %). MS 332,27 (M+H)⁺.

Parte B: Ácido 2-(4-(4-carbamoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanoico: El producto del **Ejemplo 56** Parte A (0,99 g, 3,0 mmol) se disolvió en 10 ml de DMSO. Se añadió carbonato potásico (1,24 g, 9,0 mmol). La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió H₂O₂ al 30 % (3,18 ml de una solución acuosa al 30 %) seguido de óxido de magnesio (0,24 g, 15 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 4 h. La mezcla se filtró para retirar el material inorgánico. Se añadió agua (30 ml) al filtrado y la mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH 5. El precipitado formado se filtró y se secó para proporcionar 0,67 g del ácido (67 %). MS 336,30 (M+H)⁺.

Parte C: 4-(2-(1-(4-Carbamimidoilfenilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: El ácido del **Ejemplo 56** Parte B (55 mg, 0,16 mmol) y clorhidrato de 4-amidinobenzamida (58 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en piridina anhidra (3 ml). Se añadió reactivo BOP (108 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CH₃OH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %) para producir 11 mg del compuesto del título (10 %). ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,34 (m, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 4,29 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,22 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 7,78 (m, 6 H), 7,89 (m, 2 H). HRMS (M + H)⁺ para C₂₆H₂₅N₆O₂, m/z calc.: 453,2039 obs: 453,2025.

Ejemplo 57

4-(2-(1-(1-Aminoisoquinolin-6-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Se disolvieron ácido 2-(4-(4-carbamoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanoico del **Ejemplo 56** Parte B (36 mg, 0,11 mmol) y 6-aminoisoquinolin-1-ilcarbamato de terc-butilo (18 mg, 0,050 mmol) en piridina anhidra (3 ml). Se añadió reactivo BOP (50 mg, 0,11 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante 3 h y después a ta durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (1 ml) y HCl 4 N-dioxano (1 ml) y se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró y después se disolvió de nuevo en CH₃OH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se purificó por HPLC de fase inversa (gradiente de MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %) para producir

6,0 mg del compuesto del título (17 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3,45 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 4,62 (dd, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,26 (m, 5 H), 7,53 (d, J = 7,03 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 9,23, 2,20 Hz, 1H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,79 Hz, 1H). MS 477,3 (M + H) $^+$.

Ejemplo 58

4-(2-(1-(Isoquinolin-6-ilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El compuesto del título se preparó usando los mismos métodos descritos en el **Ejemplo 57**. MS 462,19 (M + H) $^+$. ^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3,36 (d, J = 7,47 Hz, 1 H), 3,51 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 4,31 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,23 (d, J = 6,59 Hz, 4H), 7,54 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,79, 2,20 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,89 (m, 2H), 8,03 (d, J = 9,23 Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 9,10 (s, 1 H).

Ejemplo 59

4-(2-(4-(4-carbamimidoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanamido)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Ácido 2-(4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanoico: Se disolvió 2-(4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanoato de metilo del **Ejemplo 56** Parte A (60 mg, 0,20 mmol) en 4 ml de EtOH. Se añadió NaOH (1,5 ml de una solución acuosa 1 N) y la mezcla se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH 5. El precipitado formado se filtró y se secó para dar 40 mg del ácido (63 %). MS 318,3 (M+H) $^+$.

Parte B: 4-(2-(4-(4-Cianofenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanamido)benzamida: El ácido del **Ejemplo 59** Parte A (100 mg, 0,32 mmol), trietilamina (150 μl , 1,2 mmol) y reactivo BOP (210 mg, 0,48 mmol) se disolvieron en THF (9 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 min y se añadió 4-aminobenzamida (47 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se calentó a 70 $^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla se concentró y después se disolvió de nuevo en EtOAc. Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano) para dar 45 mg del producto deseado (32 %). MS 436,3 (M+H) $^+$.

Parte C: 4-(2-(4-(4-Carbamimidoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-3-fenilpropanamido)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (72 mg, 1,0 mmol) en DMSO (1 ml) y se añadió trietilamina (0,14 ml, 10 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 min y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se añadió al producto del **Ejemplo 59** Parte B (28 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min, después se añadió 4-aminobenzamida (47 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 $^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de N_2 durante 1,5 h. Se enfrió y se añadió agua. El precipitado formado se filtró y se secó. Después, el sólido se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml) y se añadió anhídrido acético (13 μl). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N_2 durante 1,5 h. El CH_2Cl_2 se retiró y el residuo se disolvió en MeOH-HOAc (3 ml de solución 10:1). Se añadió Pd/C (10 %, 18 mg) y la mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se filtró a través de Celite, se concentró, después se disolvió de nuevo en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se purificó por HPLC inversa (gradiente de MeOH/ H_2O /TFA al 0,1 %) para producir 8,0 mg del compuesto del título (18 %). ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3,37 (m, 1H), 3,45 (m, 1 H), 4,24 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 7,22 (m, 4 H), 7,62 (d, J = 8,79 Hz, 3 H), 7,80 (m, 4 H), 7,94 (d, J = 8,79, 2 H). MS 453,4 (M + H) $^+$.

Ejemplo 60

4-(2-(1-(4-Carbamimidoilbencilamino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El ácido del **Ejemplo 56** Parte B se acopló con 4-cianobencilamina siguiendo el procedimiento del **Ejemplo 59** Parte B. El grupo ciano se convirtió entonces en la benzamidina correspondiente usando los procedimientos del **Ejemplo 59** Parte C. MS 467,22 (M + H) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ 3,37 (dd, J = 13,62, 8,35 Hz, 1H), 3,53 (m, 1 H), 4,37 (d, J = 15,82 Hz, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 7,22 (m, 2 H), 7,29 (m, 5 H), 7,71 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,35 Hz, 2 H).

Ejemplo 62

4-(Aminometil)-N-((S)-1-(4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)ciclohexano-carboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: 1-(1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo: Se disolvieron 1-oxo-3-fenilpropan-2-il carbamato de (S)-terc-butilo (5,08 g, 20,4 mmol) y glicoxal trimérico dihidrato (2,2 g, 10,1 mmol) en MeOH anhidro (30 ml). Se añadió amoniaco en metanol (2,0 M, 45,6 ml, 92,4 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h a ta. El disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se

evaporó al vacío para producir 1,4 g (47 %) de sólido de color blanco. MS 288,15 (M + H)+.

Parte B: 1-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo: El producto del **Ejemplo 62** Parte A (510 mg, 1,8 mmol) se disolvió en cloroformo (10 ml) y se trató con NBS (600 mg, 3,38 mmol) a ta. La reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para producir 510 mg (64 %) de un sólido de color blanco. MS 445,91 (M + H)+.

Parte C: 1-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de (S)-terc-butilo: El producto del **Ejemplo 62** Parte B (821 mg, 2,38 mmol) se disolvió en mezcla de 1,4 dioxanos (8 ml) y agua (2 ml). Se añadieron sulfito sódico (3,00 g, 23,8 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (2,01 g, 5,95 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. La reacción se diluyó con EtOAc y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 200 mg (24 %) de un sólido de color blanco. MS 366,3 (M + H)+.

Parte D: (S)-1-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-feniletanamina: El producto del **Ejemplo 62** Parte C (560 mg, 1,53 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte B para proporcionar 490 mg del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo que contenía exceso de TFA. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. MS 268,3 (M + H)+.

Parte E: ((1S, 4r)-4-(((S)-1-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoyl)ciclohexil)metil-carbamato de terc-butilo: El producto del **Ejemplo 62** Parte D (494 mg, 1,86 mmol) y ácido N-Boc-tranexámico (480 mg, 1,8 mmol) se trataron usando las condiciones descritas en el **Ejemplo 2** Parte A. El sólido de color blanco resultante (780 mg, 83 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS 503,28 (M + H)+.

Parte F: ((1S,4r)-4-(((S)-1-(4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)carbamoyl)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo: El producto del **Ejemplo 62** Parte E (30,0 mg, 0,059 mmol) se pesó en un vial que contenía ácido 3-metoxifenil borónico (11 mg, 0,07 mmol) y K₃PO₄ (38 mg, 0,177 mmol). Los sólidos se disolvieron en 1,4 dioxanos (0,5 ml). Se añadió dímero de bromuro de tri terc-butil fosfina paladio (I) (19 mg, 0,024 mmol) y el vial se cerró herméticamente en una atmósfera de argón. La reacción se calentó usando irradiación de microondas a 110 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a ta y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se recogió y se secó al vacío. El producto en bruto, contaminado con material de partida, se usó en la siguiente etapa. MS 433,22 (M + H)+.

Parte G: 4-(Aminometil)-N-(((S)-1-(4-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)ciclohexano-carboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 62** Parte F (30 mg, 0,059 mmol) se trató con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte B. El producto se aisló por HPLC prep. para producir 6,00 mg (24 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,07 (m, 2 H) 1,16 (dd, J = 12,37, 3,57 Hz, 1 H) 1,27 (d, J = 15,40 Hz, 1 H) 1,39 (m, 2 H) 1,57 (m, 2 H) 1,80 (d, J = 12,10 Hz, 1 H) 1,86 (d, J = 11,00 Hz, 3 H) 1,94 (d, J = 11,00 Hz, 1 H) 2,26 (m, 2 H) 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 2,83 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,37 (m, 1 H) 3,78 (s, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 5,30 (t, J = 8,25 Hz, 1 H) 6,63 (m, 1 H) 6,81 (m, 1 H) 6,81 (m, 1 H) 7,19 (m, 4 H) 7,24 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 7,28 (m, 3 H) 7,39 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H); MS 433,22 (M + H)+.

Los **Ejemplos 63-65** y **89** enumerados en la Tabla 2 se sintetizaron de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 62** o por extensión directa de estos procedimientos por un experto en la técnica.

Ejemplo 66

Ácido trans-3-(2-(((S)-1-(4-(Aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)-benzoico, sal del ácido bistrifluoroacético

El producto del **Ejemplo 7** (85 mg, 0,18 mmol) se hidrolizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 26**. El producto en bruto se disolvió de nuevo en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % y se evaporó a sequedad para producir 86 mg (71 %) del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (m, 2 H) 1,18 (m, 2 H) 1,48 (m, 1 H) 1,64 (d, J = 12,60 Hz, 1 H) 1,77 (d, J = 11,00 Hz, 3 H) 2,15 (t, J = 12,10 Hz, 1 H) 2,61 (m, 2 H) 3,23 (m, 1 H) 3,42 (m, J = 5,50 Hz, 1 H) 5,37 (s a, 1 H) 7,21 (t, J = 6,32 Hz, 1 H) 7,27 (m, 3 H) 7,63 (t, J = 7,42 Hz, 1 H) 8,00 (m, 3 H) 8,15 (d, J = 6,60 Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H); HRMS (M + H)+ para C₂₆H₃₀N₄O₃, m/z calc.: 447,2396 obs: 447,2407.

Ejemplos 67 y 68

4-(2-(((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoato de metilo, sal del ácido bis-trifluoroacético (67) y ácido 4-(2-(((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexano-carboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoico, sal del ácido bis-trifluoroacético (68)

Parte A: 4-(2-(1-(terc-butoxicarbonil)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoato de (S)-etilo: El producto (8,5 g, 97 % en dos etapas) se sintetizó a partir de L-N-(Boc)-fenilalanina (3,99 g, 20 mmol), Cs₂CO₃ (3,25 g, 10 mg), 4-(2-

bromoacetil)benzoato de etilo (5,4 g, 20 mmol) y acetato amónico (31 g, 400 mmol) por la aplicación apropiada de las condiciones descritas para el **Ejemplo 1** Parte A. MS 436,1 (M + 1)+.

Parte B: 4-(2-((S)-1-(trans-4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido)-2-feniletil)-1H-imidazol-4-il)benzoato de etilo, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto de la Parte A (220 mg, 0,48 mmol) se trató secuencialmente de acuerdo con los procedimientos para el **Ejemplo 1** Parte B y el **Ejemplo 2** Parte A y Parte B para proporcionar 200 mg de producto (56 % en tres etapas). MS 334,2 (M-H)-.

Parte C: **Ejemplo 67 y 68:** El producto de la Parte B (200 mg, 0,28 mmol) se disolvió en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 % (2 ml). El pH de la solución se ajustó a 12-14 usando NaOH acuoso 1 N. La reacción se agitó a ta durante 16 h. A la solución se le añadió TFA hasta que alcanzó pH = 1 y los productos se aislaron por HPLC prep. para producir 66 mg del **Ejemplo 67** (34 %) y 34 mg del **Ejemplo 68** (18 %).

Datos para **Ejemplo 67:** ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,06 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,57 (m, 1 H), 1,80 (d, J = 11,55 Hz, 1 H), 1,86 (d, J = 11,55 Hz, 3 H), 2,28 (tt, J = 12,10, 3,30 Hz, 1 H), 2,77 (d, J = 6,60 Hz, 2 H), 3,33 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 3,38 (dd, J = 13,20, 8,00 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,33 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,23 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,80 Hz, 2 H); HRMS (M + H)+ para C₂₇H₃₂N₄O₃, m/z calc.: 461,2523 obs: 461,2570.

Datos para **Ejemplo 68:** ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,06 (m, 2 H), 1,39 (m, 2 H), 1,57 (m, 1 H), 1,80 (d, J = 12,10 Hz, 1 H), 1,86 (d, J = 11,55 Hz, 3 H), 2,28 (tt, J = 12,10, 3,30 Hz, 1 H), 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 3,33 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 13,50, 8,25 Hz, 1 H), 5,33 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,24 (t, J = 7,15 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,80 Hz, 2 H); HRMS (M + H)+ para C₂₆H₃₀N₄O₃, m/z calc.: 447,2396 obs: 447,2397.

Ejemplo 69

trans-N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-imidazol-6-il)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético

El producto del **Ejemplo 65** (10 mg, 0,022 mmol) se disolvió en 1-butanol. Se añadió hidrazina (66 mg, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 118 °C usando irradiación de microondas en un tubo cerrado herméticamente durante 4,5 h. La reacción se enfrió a ta y se agitó durante 8 h más. El disolvente y el exceso de hidrazina se retiraron al vacío. El producto se disolvió de nuevo en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 %. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,8 mg, 59 %). HRMS (M + H)+ para C₂₆H₃₁N₇O, m/z calc.: 458,2668 obs: 458,2650.

Ejemplo 70

trans-4-(Aminometil)-N-bencil-N-((S)-2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: (S)-N-Bencil-2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etanamina: El producto del **Ejemplo 1** Parte B (33 mg, 0,1 mmol) y benzaldehído (16 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (4 ml). Se añadió NaBH(OAc)₃ (32 mg, 0,15 mmol), seguido de unas gotas de HOAc. La reacción se agitó a ta durante 48 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 42 mg, del producto en bruto. MS 354,5 (M+H)+.

Parte B: trans-4-(Aminometil)-N-bencil-N-((S)-2-fenil-1-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)etil)ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bistrifluoroacético: El producto del **Ejemplo 70** Parte A se convirtió en el compuesto del título siguiendo los mismos procedimientos descritos en el **Ejemplo 2** Parte A-B. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 0,95 (m, 2 H), 1,25 (m, 1H), 1,60 (m, 3 H), 1,80 (m, 3 H), 2,49 (t, J = 8,52 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 7,15 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 3,30 Hz, 2 H), 4,80 (m, 2 H), 6,14 (t, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,00-7,53 (m, 16 H). MS 493,20 (M + H)+.

Los **Ejemplos 71-74** y el **Ejemplo 85** enumerados en la Tabla 5 se sintetizaron por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 70** o por extensión directa de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 70** por un experto en la técnica.

Ejemplo 82

(S)-4-[2-[1-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]amino]-2-feniletil]-4-(bromo-1H-imidazol-5-il)-benzamida

Parte A: éster terc-butílico del ácido (4-{1-[5-bromo-4-(4-carbamoyl-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoyl}-ciclohexilmetil)-carbámico: El producto del **Ejemplo 28** Parte A (70 mg, 0,13 mmol) se disolvió en CHCl₃ (10 ml) y se trató con bromo (21 mg, 0,13 mmol). Después de agitar durante 16 h, la reacción se evaporó a sequedad al vacío para producir 93 mg (>99 %) de producto. MS 625,3/627,3 (1:1;M+H)+.

Parte B: 4-(2-{1-[(4-Aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-2-fenil-etil}-5-bromo-1H-imidazol-4-il)-benzamida: El producto en bruto del **Ejemplo 82** Parte A (93 mg, 0,13 mmol) se convirtió en el compuesto del título (35,8 mg, 36 %) usando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** Parte B. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,38 (m, 1 H) 1,57 (m, 1 H) 1,76 (d, J = 12,65 Hz, 1 H) 1,85 (d, J = 9,90 Hz, 3 H) 2,23 (dt, J = 12,10, 3,30 Hz, 1 H) 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,20 (dd, J = 13,20, 8,25 Hz, 1 H) 3,26 (dd, J = 13,30, 7,70 Hz, 1 H) 5,23 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,21 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,26 (t, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 8,80 Hz, 2 H). MS 524,3/526,3 (1:1; M + H)⁺.

Ejemplo 107

(S)-4-[2-[1-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]-2-feniletil]-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: éster terc-butílico del ácido trans-{4-[(S)-1-(4-Bromo-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-2-fenil-etilcarbamoil]-ciclohexilmetil}-carbámico: El producto de la Parte A del **Ejemplo 32** se convirtió en el compuesto del título por la aplicación secuencial de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 1** Parte B, **Ejemplo 2** Parte A y **Ejemplo 82** Parte A. MS: 573,3/575,3 (M+1)⁺.

Parte B: éster terc-butílico del ácido trans-{4-[(S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil]-ciclohexilmetil}-carbámico: El producto del **Ejemplo 107** Parte A (47 mg, 0,069 mmol), ácido 4-carbamoilfenil-borónico (30 mg, 0,18 mmol), K₃PO₄ (75 mg, 0,35 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (22 mg) se añadieron junto con 6 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente en el microondas a 110 °C durante 1,5 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 25 mg del producto deseado. EM: 614,4 (M+1)⁺.

Parte C: trans-4-(2-{(S)-1-[(4-Aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-2-fenil-etil}-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il)-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 107** Parte B se convirtió en el **Ejemplo 107** (15 mg) por la aplicación apropiada del procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** Parte B. MS: 514,3 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,04 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,76 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,20 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Ejemplo 108

N-{(S)-1-[4-(4-Carbamimidoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-benzamida

Se disolvió clorhidrato de hidroxilamina (10 equiv.) en DMSO (1 ml) y se añadió trietilamina (10 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 min y después se filtró para retirar el clorhidrato de trietilamina. El compuesto del **Ejemplo 178** Parte A (80 mg) se añadió al filtrado y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1-1,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con ~10 ml de agua y el precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó para dar el intermedio amidoxima (73 mg, + 84 %). m/z 426,4 (M+H). Este material se suspendió en cloruro de metileno (10 ml) y se añadió anhídrido acético (0,040 ml). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en una atmósfera de argón y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de metanol/HOAc (10:1), se añadió Pd al 10 %/C y la mezcla se agitó en 1 atm de H₂ durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. C18 para proporcionar la sal bis TFA del compuesto del título (65 mg, 60 %) ¹H RMN (400 MHz, MeOH-D₄) δ 3,41 - 3,59 (m, 2 H) 5,53 (t, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 5 H) 7,46 (t, J = 7,69 Hz, 2 H) 7,56 (t, J = 7,47 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 7,87 - 7,95 (m, 5 H) m/z 410,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 109

Ácido trans-5-(2-{(S)-1-[(4-Aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-2-fenil-etil}-1H-imidazol-4-il)-2-ciano-benzoico, sal del ácido bistrifluoroacético

Parte A: éster metílico del ácido 5-acetil-2-ciano-benzoico: Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (10 g, 35,4 mmol) a una solución fría (-40 °C) de éster metílico del ácido 5-acetil-2-hidroxi-benzoico (6,9 g, 35,4 mmol) y DIPEA (5,3 g, 42,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La reacción se calentó a -10 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se calentó a ta, se evaporó a sequedad al vacío y se disolvió de nuevo en EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1/2 de salmuera sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Una porción del triflato en bruto (5,01 g, 15,3 mmol) se disolvió en DMF (40 ml). Se añadieron tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (1,3 g, 1,1 mmol) y cianuro de cinc (2,16 g, 18,4 mmol) en el matraz y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2,5 h. La reacción se enfrió a ta y se agitó con una solución 1:1 de NH₄OH conc. y agua (160 ml). La suspensión resultante se extrajo con ETOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1/2 de salmuera sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El compuesto del título se aisló por cromatografía SiO₂ para producir 439 mg (14 %) de un sólido de color blanco. MS 221,1 (M+NH₄)⁺.

Parte B: Éster metílico del ácido 5-(2-bromo-acetil)-2-ciano-benzoico: El producto del **Ejemplo 109** Parte A (107 mg, 0,53 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con bromo (84 mg, 0,53 mmol). La solución cambió de color de rojo óxido a amarillo después de 3 h, lo que indicaba que la reacción estaba completa. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para producir 160 mg (>99 %) de un sólido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,05 (s, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 7,97 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 8,26 (m, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

Parte C: Ácido (S)-2-[[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-3-fenil-propiónico: Se disolvieron 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarboxílico (1,7 g, 6,6 mmol) y clorhidrato de etil fenilalanina (2,0 g, 6,6 mmol) en DMF (30 ml) y se combinaron con HOAt (0,5 M en DMF, 16 ml, 8 mmol) y 4-metilmorfolina (2,33 g, 23 mmol). A esta mezcla se le añadió EDCI (1,76 g, 9,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 12 h, se diluyó con EtOAc, se lavó varias veces con 1/2 de salmuera sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para producir 2,8 g (99 %) de un sólido incoloro que se disolvió en MeOH (30 ml) y se trató con NaOH 1 N (19 ml) a ta durante 3 h. El MeOH se retiró al vacío y el residuo se disolvió de nuevo en agua. La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 1 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 2,5 g (95 %) del compuesto del título en forma del ácido libre. MS 403,0 (M+H⁺).

Parte D: éster etílico del ácido 5-[2-((S)-1-[[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-2-ciano-benzoico: El producto del **Ejemplo 109** Parte B (149 mg, 0,53 mmol) y el producto del **Ejemplo 109** Parte D (214 mg, 0,53 mmol) se combinaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte A para producir 73,6 mg (24 %) del compuesto del título. MS 584,4 (M-H⁺).

Parte E: Ácido 5-(2-((S)-1-[[4-(aminometil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-ciano-benzoico: El producto del **Ejemplo 109** Parte B (149 mg, 0,53 mmol) y el producto del **Ejemplo 109** Parte D (214 mg, 0,53 mmol) se combinaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** Parte A para producir 73,6 mg (24 %) del compuesto del título. MS 584,4 (M-H⁺).

Parte F: Ácido 5-(2-((S)-1-[[4-(aminometil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il)-2-ciano-benzoico: El producto del **Ejemplo 109** Parte E (13 mg, 0,022 mmol) se disolvió en MeOH anh. y se enfrió a 0 °C. Se burbujeó gas amoníaco anhidro en la solución durante aprox. 15 min, después el recipiente de reacción se tapó herméticamente y la reacción se agitó durante 24 h a ta. La reacción se roció con nitrógeno y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió en TFA al 10 % en CH₂Cl₂ (v/v) y se agitó durante 16 h a ta. El disolvente y TFA se evaporaron al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en MeOH/H₂O (9:1) que contenía TFA al 0,1 %. El compuesto del título se aisló en forma de un vidrio incoloro a través de HPLC preparativa para producir 2,0 mg (19 %). ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,06 (m, 2 H) 1,39 (m, 2 H) 1,57 (m, 1 H) 1,79 (d, J = 12,10 Hz, 1 H) 1,86 (d, J = 12,10 Hz, 3 H) 2,26 (m, 1 H) 2,77 (d, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,33 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 5,32 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 6,60 Hz, 2 H) 7,22 (m, 1 H) 7,28 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 7,92 (s, 2 H) 8,09 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H). MS 472,3 (M+H⁺)⁺.

Ejemplo 113

(S)-N-[1-[4-(3-amino-1H-imidazol-6-il)-5-bromo-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]-4-(aminometil)-trans-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 113** se sintetizó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos en el **Ejemplo 120**, excepto que se usó el procedimiento para el **Ejemplo 82** Parte A en lugar del procedimiento para el **Ejemplo 120** Parte D. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,05 (m, 2 H) 1,39 (m, 2 H) 1,57 (m, 1 H) 1,75 (d a, J = 12,10 Hz, 1 H) 1,85 (d a, J = 13,20 Hz, 3 H) 2,22 (m, 1 H) 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 3,16 (dd, J = 13,20, 8,25 Hz, 1 H) 3,24 (dd, J = 13,20, 7,40 Hz, 1 H) 5,21 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,18 (m, 3 H) 7,25 (t, J = 7,42 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 9,90 Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,92 (d, J = 8,25 Hz, 1 H). EM: 536 (M+H⁺)⁺.

Ejemplo 114

Ácido (S)-5-[4-(carbamoilfenil)-2-[1-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]-2-feniletil]-1H-imidazol-4-carboxílico, éster metílico, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Éster metílico del ácido 2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3H-imidazol-4-carboxílico: El compuesto de la Parte B del **Ejemplo 32** (0,42 g, 1,07 mmol) se disolvió en MeOH (8 ml) y se añadió TFA (0,8 ml). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 30 minutos. Se añadió NaHCO₃ acuoso y el MeOH se retiró. El producto acuoso se extrajo con CH₂Cl₂. La solución de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar una espuma de color amarillo (0,40 g). LC/MS: 346,4 (M+1)⁺.

Parte B: Éster metílico del ácido 5-bromo-2-((S)-1-terc-butoxicarbonilamino-2-fenil-etil)-3H-imidazol-4-carboxílico: El producto del **Ejemplo 114** Parte A (1,2 g, puro al 83 %, 0,28 mmol) se disolvió en CHCl₃ (20 ml) y se añadió NBS (0,93 g, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 1,5 h. Se diluyó con CHCl₃ y se lavó con

agua y salmuera. Después se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un sólido de color blanco (0,79 g). EM: 424,4/426,2 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte C: Éster metílico del ácido trans-5-bromo-2-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilaminometil)-ciclohexanocarbonil]-amino)-2-fenil-etil-3H-imidazol-4-carboxílico: El producto del **Ejemplo 114** Parte B se convirtió en el compuesto del título por aplicación secuencial de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 1** Parte B y el **Ejemplo 2** Parte A. LC/MS: 563,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte D: éster metílico del ácido trans-2-((S)-1-[4-(Aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-2-fenil-etil)-5-(4-carbamoil-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 114** Parte C se convirtió en el **Ejemplo 114** por la aplicación secuencial de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 107** Parte B y el **Ejemplo 2** Parte B. MS: 504,4 ($\text{M}+1$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,05 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,77 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 5,28 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,76 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,35 Hz, 2H).

Ejemplo 117

(S)-N-[1-[4-[4-(carbamoil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]-4-(aminometil)- benzamida

Este compuesto se preparó por la aplicación apropiada de los métodos descritos en **Ejemplo 28**. EM: 440,2 ($\text{M}+1$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 3,53 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,55 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,57 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,80-8,02 (m, 5H).

Ejemplo 118

4-Aminometil-N-((S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-2-fluoro-benzamida

El **Ejemplo 118** se preparó por la aplicación apropiada de los métodos descritos en el **Ejemplo 28**. EM: 458,2 ($\text{M}+1$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 3,47 (dd, J = 13,84 y 8,13 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,59 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,77 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Ejemplo 119

ácido trans-2-((S)-1-[4-(Aminometil-ciclohexanocarbonil)-amino]-2-fenil-etil)-5-(4-carboxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético

El producto del **Ejemplo 114** se hidrolizó con LiOH/THF para dar el **Ejemplo 119**. EM: 491,4 ($\text{M}+1$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,05 (dd, J = 12,52 y 4,17 Hz, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 2,77 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,23 (m, 2H), 5,29 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,81 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Ejemplo 120

(S)-N-[1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]-4-(aminometil)-trans-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico: Se añadieron ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (7,5 g, 0,034 mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,0 g, 0,034 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,95 g, 0,0034 mol) junto con 60 ml de DMF (desgasificada). La mezcla se calentó a 90 °C en atmósfera de N_2 durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar las sales inorgánicas insolubles (desechadas). El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La mezcla de EtOAc se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir 4,5 g del producto deseado con un 90 % de pureza. Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, d_4 -MeOH) δ 7,82 (m, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,56 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Parte B: 4-(2-Bromoacetil)-2-fluorobenzonitrilo: Se disolvió ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico (4,0 g de 90 % de material puro, 0,02 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml). Se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo durante 15 minutos (2,3 ml, 0,026 mol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h en atmósfera de N_2 . El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo en CH_3CN (50 ml). Esta solución se enfrió a -15 °C y se le añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (11,5 ml de 2,0 M en hexano) durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a -15 °C durante 1 h en atmósfera de N_2 . Se le añadió gota a gota una solución de HBr en HOAc (4,25 ml de 33 % en peso) durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agitó a -15 °C durante 20 minutos. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 3,2 g del producto deseado. EM: 240,1, 242,1, ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 2,42 (s, 2H), 7,76-7,85 (m, 3H).

Parte C: (S)-1-(4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: Se añadieron 4-(2-bromoacetil)-2-fluorobenzonitrilo (3,2 g 0,013 mol), L-Boc-fenilalanina (3,5 g, 0,013 mol) y Cs_2CO_3 (2,6 g, 0,008 mol)

junto con DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h en atmósfera de N₂. Se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g x 2 sílice, EtOAc al 10-55 % en hexano) para dar 3,5 g del éster deseado. LC/MS: 425,3. Este material se combinó entonces con acetato amónico (12 g) y se suspendió en xilenos (100 ml). La mezcla se calentó en atmósfera de N₂ a 150 °C durante 2,5 h en un matraz equipado con un purgador Dean-Stark. Los xilenos se retiraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g x 2 sílice, EtOAc al 15-70 % en hexano) para dar 2,2 g del imidazol deseado. EM: 407 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 3,30 (m, 2H), 4,86 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 6H), 7,53-7,61 (m, 3H).

Parte D: (S)-1-(5-cloro-4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: El producto del **Ejemplo 120** Parte C (2,2 g, 5,4 mmol) y N-clorosuccinimida (0,80 g, 6,7 mmol) se añadieron junto con CH₃CN (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 h en atmósfera de N₂. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar 2,4 g de espuma. EM: 441,3, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 9H), 3,23 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 5,46 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 6,15 Hz, 2H), 7,25-7,26 (m, 5H), 7,54 (m, 1H).

Parte E: 4-(2-((S)-1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-2-fluorobenzonitrilo: El producto del **Ejemplo 120** Parte D (0,20 g, 0,45 mmol) se agitó con CH₂Cl₂ (6 ml) y TFA (1,5 ml) en atmósfera de N₂ durante 0,5 h. Los disolventes se retiraron. El residuo se secó al vacío para dar 0,26 g de la sal bis-TFA. EM: 340,94, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,33 (m, 2H), 4,56 (dd, J = 8,57, 6,37 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

Parte F: éster terc-butílico del ácido trans-4-((S)-1-[5-Cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoyl)-ciclohexilmetil)-carbámico: Se añadieron ácido Boc-tranexámico (0,14 g, 0,54 mmol), reactivo Bop (0,24 g, 0,54 mmol) y TEA (0,38 ml, 2,7 mmol) junto con 10 ml de THF. La mezcla se agitó a ta durante 15 minutos en atmósfera de N₂ y se añadió el producto del **Ejemplo 120** Parte E (0,26 g, 0,45 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 15 minutos en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, EtOAc al 10-100 % en hexano) para dar 0,21 g del producto deseado. EM: 580,3, (M+H)⁺. ¹H- RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 0,94 (m, 2H), 1,25-1,37 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,76-1,79 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 5H), 7,67-7,80 (m, 3H).

Parte G: {(S)-1-[5-cloro-4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico: El producto del **Ejemplo 120** Parte F (0,21 g, 0,36 mmol) se agitó con CH₂Cl₂ (8 ml) y TFA (2 ml) en atmósfera de N₂ durante 0,5 h. Los disolventes se retiraron. El residuo se secó al vacío para dar 0,25 g de la sal bis-TFA. EM: 480,3, (M+H)⁺.

Parte H: {(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 120** Parte G (0,21 g, 0,36 mmol) y hidrazina monohidrato (0,69 ml) se añadieron junto con 8 ml de n-butanol. La mezcla se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante 1 h. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 0,14 g del compuesto del título en forma de la sal bis-TFA. EM: 492,3, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,82-0,84 (m, 2H), 1,11-1,22 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,61-1,70 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,94-3,09 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 5H), 7,77-8,27 (m, 3H).

Ejemplo 121

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Se preparó el **Ejemplo 121** mediante la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 4-((terc-butoxicarbamoil)metil)benzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. MS: 486,3, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 3,33-3,35 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 5H), 7,52-7,55 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,80 Hz, 1H).

Ejemplo 41

3-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-1H-indazol-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: (S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletilcarbamato de terc-butilo: El producto de la parte D del **Ejemplo 120** (0,52 g, 1,2 mmol) se convirtió en el aminoindazol por la aplicación apropiada del método descrito en la Parte H del **Ejemplo 120**. EM: 453,3 (M+H)⁺.

Parte B: 6-(2-((S)-1-amino-2-feniletil)-5-cloro-1H-imidazol-4-il)-1H-indazol-3-amina: El grupo protector Boc en el producto del **Ejemplo 122** Parte A se retiró con TFA como se describe en la Parte G del **Ejemplo 120**. LC/MS:

353,1 (M-H)⁺.

Parte C: *N-((S)-1-(4-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-ciano-3-fluorobenzamida*: El producto del **Ejemplo 122** Parte B se acopló con ácido 4-ciano-3-fluorobenzoico usando los métodos descritos en la Parte F del **Ejemplo 120**. EM: 500,3 (M+H)⁺.

Parte D: *3-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-1H-indazol-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético*: El producto del **Ejemplo 122** Parte C se convirtió en **Ejemplo 122** usando el método descrito en la Parte H del **Ejemplo 120**. EM: 510,3 (M-H)⁻. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,37 (m, 2H), 5,45 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 5H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H).

Ejemplo 123

3-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)benzo[d]isoxazol-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El producto de la Parte C del **Ejemplo 122** se convirtió en el aminobenzoisoxazol con ácido acetohidroxámico y carbonato potásico en DMF. EM: 513,1 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,37 (m, 2H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 5H), 7,54 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 124

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-(aminometil)-2-fluorobenzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 124** se preparó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120**, donde

se usó ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. El grupo ciano se redujo con (Boc)₂O/NiCl₂/NaBH₄ en MeOH a 0 °C. El compuesto del título se aisló en forma de la sal bis-TFA después de la desprotección con TFA por la aplicación apropiada del procedimiento descrito para el **Ejemplo 2** Parte B. MS: 504,1, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,34 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,20-7,27 (m, 5H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 8,34 Hz y 1,31 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,97 (d, J = 9,22 Hz, 1H).

Ejemplo 128

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-4-cloro-2-fluorobenzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 128** se preparó de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. MS: 509,3, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 3,34 (m, 2H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,21-7,34 (m, 7H), 7,53 (dd, J = 8,79 Hz y 1,1 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,24 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 42

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-fluoro-5-metoxibenzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 121** se preparó de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 2-fluoro-5-metoxibenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. MS: 505,3, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 3,34 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 8,79 Hz y 1,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 130

(S)-4-[2-[(1-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]-2-feniletil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El producto de la Parte A del **Ejemplo 28** se cloró con NCS/CHCl₃ a TA usando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 120** Parte D. Después, el grupo Boc se eliminó usando el procedimiento para el **Ejemplo 2** Parte B para dar el producto final en forma de la sal bis-TFA. EM: 506,2 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,05 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,85 (d, J = 10,55 Hz, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,76 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,17 (m, 2H), 5,20 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,73 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Ejemplo 131

1-amida 4-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-amida) del ácido trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 131** se preparó de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 4- *trans*-(metoxicarbonil)ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. El éster metílico intermedio se convirtió entonces en la amida por la aplicación secuencial de los procedimientos usados para el **Ejemplo 26** Parte A y el **Ejemplo 44** Parte A. MS: 506,2, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 1,33-1,38 (m, 1H), 1,45-1,48 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 5,21 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,24 Hz y 1,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,24 Hz, 1H).

Ejemplo 132

(S)-N-[1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletíl]-1,4-bencenodicarboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 132** se preparó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120** en el que se usó ácido 4-carbamoilbenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo 120** Parte F. MS: 500,1, (M+H)⁺. ¹H RMN (500 MHz, d₄-MeOH) δ 3,34 (m, 2H), 5,44 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 5H), 7,54 (dd, J = 8,79 y 1,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 135

(S)-4-[2-[1-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]-2-feniletíl]-4-fenil-1H-imidazol-5-il]-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El producto de la Parte A del **Ejemplo 28** se convirtió en éster terc-butílico del ácido (4-((S)-1-[5-Bromo-4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoil)-ciclohexilmetil)-carbámico por la aplicación apropiada del procedimiento para el **Ejemplo 82** Parte A. Este compuesto se acopló entonces con ácido fenil borónico por la aplicación apropiada de las condiciones descritas para el **Ejemplo 107** Parte B. La desprotección del grupo Boc con TFA usando el procedimiento del **Ejemplo 2** Parte B proporcionó el **Ejemplo 135** en forma de la sal bis-TFA. EM: 522,4 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,07 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,78 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 3,41 (m, 2H), 5,32 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,44 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,35 Hz, 2H).

Ejemplo 43

1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-isoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Este producto se preparó usando ácido 1-aminoisoquinolina-6-carboxílico de la Parte D del **Ejemplo 147** y el producto de la Parte E del **Ejemplo 120** por la aplicación secuencial de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 147** Parte F y el **Ejemplo 120** Parte F. MS: 523,2 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,39 (dd, J = 15,82, 7,91 Hz, 2H), 5,48 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 6H), 7,52 (d, J = 10,11 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,79, 1,76 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 137

1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 137** se preparó a partir del producto de la Parte F del **Ejemplo 147** por la aplicación apropiada de los procedimientos para el **Ejemplo 120** Parte H. MS: 527,3 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 2,44 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 5,29 (m, 1H), 6,66 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,56 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 140

4-Aminometil-N-((S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-2-etilamino-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: 4-ciano-2-fluorobenzoato de terc-butilo: Se disolvió ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (1,0 g, 6,1 mmol) en t-BuOH (9 ml) y THF (3 ml). Se añadió Boc anhídrido (2,64 g, 12,1 mmol) seguido de DMAP (0,24 g, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N₂ durante 12 h. Los disolventes se retiraron. El residuo se disolvió en EtOAc

y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un aceite que se volvió sólido al vacío (1,3 g). ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,59 (s, 9H), 7,44 (dd, J = 25,71 y 9,01 Hz, 2H), 7,95 (m, 1H).

Parte B: 4-ciano-2-(etilamino)benzoato de terc-butilo: El producto del **Ejemplo 140** Parte A (0,30 g, 1,36 mmol) y clorhidrato de etilamina (0,22 g, 2,72 mmol) se añadieron junto con 5 ml de DMF. La mezcla se calentó a 50 °C en atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 50 mg del producto deseado. EM: 247,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte C: Ácido 4-ciano-2-(etilamino)benzoico: El producto del **Ejemplo 140** Parte B (50 mg, 0,20 mmol) se agitó con 5 ml de TFA y 5 ml de CH_2Cl_2 a TA durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 1 h en atmósfera de N_2 . El disolvente se retiró. El residuo se secó para dar 45 mg del ácido. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,28 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,91 Hz, 1H).

Parte D: (S)-4-(2-(1-(4-Ciano-2-(etilamino)fenil)vinilamino)-2-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)benzamida: Se añadieron ácido ciano-2-(etilamino)benzoico del **Ejemplo 140** Parte C (40 mg, 0,2 mmol), reactivo Bop (108 mg, 0,24 mmol) y Et_3N (0,28 ml) junto con 5 ml de THF. La mezcla se agitó a TA durante 15 minutos y se añadió (S)-4-(2-(1-Amino-2-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)benzamida (107 mg, 0,2 mmol) obtenida de N-boc-(L)-fenilalanina y 4-(2-Bromo-acetil)-benzonitrilo por la aplicación secuencial de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 1** Parte A, **Ejemplo 28** Parte A y **Ejemplo 1** Parte B. La mezcla resultante se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 2 h. El disolvente se retiraron. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por ISCO cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 50 mg del producto deseado. LC/MS: 479,3 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte E: 4-Aminometil-N-((S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-2-etilamino-benzamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 140** Parte D se disolvió en 10 ml de MeOH y 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %). La mezcla se puso en un globo de H_2 durante 12 h. Se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 24 mg de sal bis-TFA. LC/MS: 483,4 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,22 (t, J = 7,25 Hz, 3H), 3,18 (c, J = 7,03 Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 32,52 y 8,35 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,50 (t, J = 8,35 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,70 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,35 Hz, 2H).

Ejemplo 44

(S)-N-(1-(4-(4-Carbamoilfenil)-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida

El **Ejemplo 142** se preparó por la aplicación apropiada de los métodos descritos en el **Ejemplo 28**. EM: 466,2 ($\text{M}+1$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 3,15 (t, J = 6,37 Hz, 2H), 3,49 (m, 4H), 4,41 (s, 2H), 5,53 (t, J = 8,35 Hz, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,75 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,79 Hz, 2H).

Ejemplo 143

4-Aminometil-N-((S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-2-etil-benzamida

Parte A: 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo: Se disolvió ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (1,0 g, 4,25 mmol) en 10 ml de MeOH. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (3,1 ml, 42,5 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a ta en atmósfera de N_2 durante 12 h. El disolvente se retiró y se secó al vacío para dar 1,0 g de aceite incoloro. LC/MS: 251,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte B: 2-cloro-4-cianobenzoato de metilo: El producto del **Ejemplo 143** Parte A (1,0 g, 4,0 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,52 g, 4,8 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,23 g, 0,2 mmol) se añadieron junto con 9 ml de DMF. La mezcla se desgasificó y después se calentó a 90 °C durante 6 h. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla de reacción. Se filtró para retirar los sólidos inorgánicos. Las capas se separaron y la capa de EtOAc se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 0,28 g del producto deseado. EM: 196,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Parte C: 4-ciano-2-etilbenzoato de metilo: El producto del **Ejemplo 143** Parte B (160 mg, 0,82 mmol), ácido etil borónico (120 mg, 1,64 mmol), K_3PO_4 (344 mg, 1,64 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (114 mg, 0,1 mmol) se añadieron junto con 9 ml de DME. La mezcla se calentó a 150 °C en un microondas durante 15 minutos. El DME se retiró y se añadió EtOAc. Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 100 mg del producto deseado. EM: 190,21 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺ y 222,3 ($\text{M}+\text{Na}^+$)⁺.

Parte D: Ácido 4-ciano-2-etilbenzoico: El producto del **Ejemplo 143** Parte C (100 mg, 0,53 mmol) se disolvió en 5 ml de EtOH y se añadió 1 ml de NaOH acuoso 1 N. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadió HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 4. El EtOH se retiró y la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se

separaron. La capa de agua se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 90 mg del ácido deseado. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 1,22 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,35 Hz, 1H).

Parte E: *N-((S)-1-[4-(4-Carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-4-ciano-2-etil-benzamida:* El producto del **Ejemplo 143** Parte D (90 mg, 0,51 mmol), reactivo Bop (265 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 1,5 mmol) se añadieron junto con 5 ml de THF. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 15 minutos y (S)-4-(2-(1-amino-2-feniletíl)-1H-imidazol-4-il)benzamida preparada usando los métodos descritos en Ejemplos 2 y se añadió 28 (365 mg, 0,51 mg). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 70 minutos. El THF se retiró y el residuo se disolvió en EtOAc. Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/hexano) para dar 80 mg del producto deseado. EM: 464,4 ($\text{M}+1$) $^+$.

Parte F: *4-Aminometil-N-((S)-1-[4-(4-carbamoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-2-etil-benzamida:* El producto del **Ejemplo 143** Parte E (70 mg, 0,15 mmol) se disolvió en 10 ml de MeOH y 1 ml de HCl 4 N en dioxano. Se añadió una cantidad catalítica de Pd/C (10 %) y la mezcla se puso en un globo de H_2 durante 6 h. Se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 75 mg de la sal bis-TFA. LC/MS: 468,4 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 1,08 (t, J = 7,47 Hz, 3H), 2,61 (t, J = 7,47 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 13,62, 8,35 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,59 (t, J = 8,35 Hz, 1H), 7,34 (m, 7H), 7,80 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,35 Hz, 2H).

Ejemplo 144

3-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-1-metil-1H-indazol-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El producto de la Parte C del **Ejemplo 122** se convirtió en el producto deseado por la aplicación apropiada de el método descrito en la Parte H del **Ejemplo 120**, donde se usó metil hidrazina en lugar de hidrazina. EM: 526,3 ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 3,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 2H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,91 Hz, 1H).

Ejemplo 45

1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletíl)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: *(E)-2-(2-(Dimetilamino)vinil)tereftalonitrilo:* Se calentaron metiltereftalonitrilo (1,42 g, 1,0 mmol) y t-butoxibis(dimetilamina)metano (3,5 g, 2,0 mmol) con 15 ml de DML a 75 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . El DMF se retiró y se añadió hexano. El precipitado formado se filtró y se secó para dar 1,85 g del producto deseado. EM: 504,4, ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 2,95 (s, 6H), 5,27 (d, J = 13,62 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,42 (d, J = 13,18 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H).

Parte B: *2-(2,4-Dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolina-6-carbonitrilo:* El producto del **Ejemplo 147** Parte A (1,85 g, 9,38 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (2,6 ml, 15,03 mmol) se calentaron con 5 ml de DMPU a 140 °C durante 3 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió y se añadió EtOAc/hexano (1:2). El precipitado formado se filtró y se secó al vacío para dar 2,5 g del producto deseado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,10 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,15 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,91 Hz, 1H).

Parte C: *Ácido 2-(2,4-Dimetoxibencil)-1-imino-1,2-dihidroisoquinolina-6-carboxílico:* El producto del **Ejemplo 147** Parte B (2,5 g, 7,84 mmol) se calentó con 40 ml de MeOH-15 % NaOH (1:1) a 90 °C durante 1,5 h en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió y se añadió gota a gota HCl ac. para ajustar el pH a aproximadamente 5. El metanol se retiró y se añadieron EtOAc/hexano (1:2). El precipitado formado se filtró y se secó para dar 2,42 g del producto deseado. LC/MS: 339,2, ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 2,00 (s, 2H), 3,82 (d, J = 9,67 Hz, 6H), 6,62 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,91 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Parte D: *Ácido 1-aminoisoquinolina-6-carboxílico:* El producto del **Ejemplo 147** Parte C (2,12 g, 6,28 mmol) se calentó con 17 ml de anisol y 20 ml de TFA a 105 °C durante 12 h en atmósfera de N_2 . Los disolventes se retiraron y se añadieron EtOAc/hexano (1:2). El precipitado formado se filtró y se secó para dar 1,77 g de la sal TFA. LC/MS: 189,04, ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOH}$) δ 7,34 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,56 (s, 1 H).

Parte E: *Ácido 1-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina-6-carboxílico:* El producto del **Ejemplo 147** Parte D (1,0 g, 3,31 mmol) y óxido de platino (87 mg, 0,38 mmol) se añadieron junto con 21 ml de TFA. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de gas hidrógeno y después se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de Celite para retirar el óxido de platino. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 0,21 g del producto deseado en forma de la sal TFA. LC/MS: 193,1, ($\text{M}+1$) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{d}_4\text{-$

MeOH) δ 2,00 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,02 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,59 Hz, 1H).

Parte F: 1-Amino-N-((S)-1-(4-cloro-5-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il)-2-fenilet)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida: El producto del **Ejemplo 147** Parte E (0,21 g, 0,67 mmol), reactivo Bop (0,44 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,91 ml, 6,54 mmol) junto con 15 ml de THF. La mezcla se agitó a TA durante 20 minutos en atmósfera de N₂ y se añadió el producto de la Parte E del **Ejemplo 120** (0,41 g, 0,90 mmol). La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, MeOH al 0-15 % en diclorometano) para dar 0,31 g del producto deseado. LC/MS: 515,4, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,73 (dd, J = 12,96, 5,93 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 5,24 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 7,79 (m, 1H).

Parte G: Separación quiral del producto de la Parte F: El producto del **Ejemplo 147** Parte F se separó por HPLC prep. quiral (columna OD, EtOH al 30 %/MeOH (1:1) y heptano al 70 % con DEA al 0,15 %) para dar diastereómero A y diastereómero B.

Parte H: ((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-amida del ácido (S)-1-amino-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolina-6-carboxílico: Se añadieron diastereómero A del **Ejemplo 147** Parte G (0,10 g, 0,19 mmol) e hidrazina (0,50 ml) junto con 7 ml de n-butanol. La mezcla se calentó a 120 °C en atmósfera de N₂ durante 1,5 h. El disolvente se retiró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 0,10 g del producto deseado en forma de la sal bis-TFA. LC/MS: 527,21, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,84 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,72 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 5,24 (m, 1H), 6,66 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,23 Hz, 1H).

Ejemplo 46

N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-fenilet)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 155** se preparó por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico en lugar de ácido Boc-tranexámico en **Ejemplo 120** Parte F. MS: 512,2, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 3,17 (t, J = 6,37 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,53 (t, J = 6,37 Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 5,41 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,32 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 10,11 Hz, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,94 (d, J = 8,35 Hz, 1H).

Ejemplo 157

((S)-1-[5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-3-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-propil)-amida del ácido trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido tris-trifluoroacético

Parte A: 5-terc-butil éster 1-[2-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-2-oxo-etil] éster del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-pentanodioico: Se agitaron 5-terc-butil éster del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-pentanodioico (674 mg, 2 mmol), Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol) y DMF 5 ml) temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió una solución de 1'-bromo-3-fluoro-4-cianoacetofenona (484 mg, 2 mmol) en DMF (5 ml). La agitación se continuó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Tres lavados con una solución al 10 % de LiCl, el secado sobre MgSO₄, la filtración y la eliminación del disolvente al vacío proporcionaron un aceite de color naranja (900 mg, rendimiento del 91 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,42 (d, 1H, J = 16), 5,25 (d, 1H, J = 16), 5,11 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); EM: 497 (M - H)⁺.

Parte B: Éster terc-butílico del ácido (S)-4-benciloxicarbonilamino-4-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-butírico: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte A (900 mg, 1,81 mmol), NH₄OAc (1,54 g, 20 mmol) y xilenos (30 ml) se agitaron a temperatura de reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y una solución saturada de Na₂CO₃ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color rojo naranja. El análisis por HPLC (EtOAc del 0 % al 100 %-hexanos) dio un aceite de color naranja (400 mg, rendimiento del 46 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,3 (s, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,35 (m, 5H), 5,83 (s, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,34 (m, 3H), 1,45 (s, 9H); EM: 477 (M-H)⁺.

Parte C: Éster terc-butílico del ácido (S)-4-amino-4-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-butírico: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte B (400 mg, 0,84 mmol), 10 % Pd en C (40 mg) y EtOH (4 ml) se agitaron en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite. HPLC (MeOH del 0 % al 10 %-CH₂Cl₂) proporcionó un sólido de color amarillo pálido (189 mg, rendimiento del 65 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,3 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,34 (1,2H), 4,81 (t, 1H, J = 7), 2,59 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); EM: 343 (M-H)⁺.

Parte D: Éster *terc-butilico* del ácido *trans*-(S)-4-[[4-(*benciloxicarbonilamino-metil*)-ciclohexanocarbonil]-amino]-4-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-butírico: Se agitaron ácido N-CBz-tranexámico (160 mg, 0,66 mmol), HOBT H₂O (82 mg, 0,61 mmol), EDCI (117 mg, 0,61 mmol), (i-Pr)₂NEt (388 mg, 0,52 ml, 3 mmol) y DMF (1 ml) a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una solución del intermedio del **Ejemplo 157** Parte C (189 mg, 0,55 mmol) en DMF (1 ml). La agitación se continuó durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml). La mezcla orgánica se lavó con una solución al 10 % de LiCl. El secado sobre MgSO₄, la filtración y la eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color castaño (330 mg, rendimiento del 97 %): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,1 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8), 5,09 (s, 2H), 4,90 (d, 1H, J = 8), 4,81 (m, 1H), 3,06 (t, 2H, J = 7), 2,37 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,03 (m, 2H); HRMS (ES⁺): Calc. para C₃₄H₄₁FN₅O₅: 618,3092, Encontrado: 618,3098 (M + H)⁺.

Parte E: Ácido *trans*-(S)-4-[[4-(*benciloxicarbonilamino-metil*)-ciclohexanocarbonil]-amino]-4-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-butírico: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte D (330 mg, 0,53 mmol), TFA (0,5 ml) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color castaño (300 mg, rendimiento del 100 %): ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,24 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 9), 7,81 (d, 1H, J = 9), 7,35 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,0 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,27 (m, 5H), 0,88 (m, 1H); HRMS (ES⁺): Calc. para C₃₀H₃₃FN₅O₅: 562,2466, Encontrado: 562,2453 (M + H)⁺.

Parte F: Éster *bencilico* del ácido *trans*-(S)-1-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-pro- polycarbamoil]-ciclohexilmetil)-carbámico: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte E (325 mg, 0,53 mmol), HOBT-H₂O (81 mg, 0,6 mmol), EDC (115 mg, 0,6 mmol), (i-Pr)₂NEt (388 mg, 0,52 ml, 3,0 mmol) y DMF (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadió 2-aminometilpiridina (65 mg, 0,6 mmol) y la agitación continuó durante 88 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y la mezcla orgánica se lavó con una solución al 10 % de LiCl (5 ml) tres veces. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se retiró al vacío. El análisis por HPLC (MeOH del 0 % al 10 %-CH₂Cl₂) proporcionó un sólido de color amarillo pálido (40 mg, rendimiento del 12 %): ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 8,49 (m, 1H), 7,81 (t, 1H, J = 8), 7,73 (m, 2H), 7,35 (m, 11H), 5,08 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 2,98 (d, 2H, J = 7), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 6H), 1,47 (m, 2H), 1,05 (m, 2H); HRMS (ES⁺): Calc. para C₃₆H₃₉FN₇O₄: 652,3048, Encontrado: 652,3063 (M + H).

Parte G: {(S)-1-[5-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-3-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-propil]-amida del ácido *trans*-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido tris-trifluoroacético: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte F (98 mg, 0,15 mmol) y una solución de HBr en ácido acético (33 %, 3 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 21 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un aceite. El análisis por HPLC de fase inversa (CH₃CN del 0 % al 100 %-H₂O con TFA al 0,1 %) proporcionó un sólido de color blanco (20 mg, rendimiento del 39 %): ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 8,70 (d, 1H, J = 5), 8,38 (t, 1H, J = 8), 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 5H), 5,18 (t, 1H, J = 6), 4,93 (m, 5H), 4,69 (d, 1H, J = 16), 4,63 (d, 1H, J = 16), 2,78 (d, 2H, J = 7), 2,51 (m, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,09 (m, 2H); HRMS (ES⁺): Calc. para C₂₈H₃₃FN₇O₂: 518,2680, Encontrado: 518,2698 (M + H).

Parte H: {(S)-1-[5-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-3-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-propil]-amida del ácido *trans*-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido tris-trifluoroacético: El intermedio del **Ejemplo 157** Parte F (20 mg, 0,02 mmol), hidrazina hidrato (0,5 ml) y n-BuOH (0,5 ml) se calentaron en un aparato de microondas durante 15 min a 120 °C. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 49 %): ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 8,48 (d, 1H, J = 2), 7,80 (t, 1H, J = 8), 7,67 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 5,11 (t, 1H, J = 7), 4,86 (m, 8H), 4,50 (s, 2H), 3,57 (t, 1H, J = 7), 2,81 (d, 2H, J = 7), 2,39 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 0,96 (t, 2H, J = 7); HRMS (ES⁺): Calc. para C₂₈H₃₆N₉O₂: 530,2992, Encontrado: 530,2991 (M + H).

Ejemplo 158

{(S)-1-[5-fenil-1H-imidazol-2-il]-3-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-etil]-amida del ácido *trans*-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico

Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 157**, Partes A a H: ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 8,30 (d, 1H, J = 8), 7,58 (d, 2H, J = 8), 7,43 (t, 1H, J = 8), 7,25 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 1H, J = 8), 5,40 (t, 1H, J = 7), 4,76 (m, 5H), 4,38 (d, 1H, J = 16), 4,30 (d, 1H, J = 16), 2,94 (dd, 1H, J = 15,7), 2,84 (dd, 1H, J = 15,7), 2,43 (d, 2H, J = 7), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 4H), 1,34 (m, 4H), 0,89 (m, 1H); HRMS (ES⁺): Calc. para C₂₆H₃₃N₆O₂: 461,2665, Encontrado: 461,2657 (M + H).

Ejemplo 159

N-[2-(2S)-[2-[4-(3-amino-1H-imidazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-[[*trans*-[4-(aminometil)ciclohexanocarboxamido]etil]fenil]-fenilacetamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Éster *terc-butilico* del ácido *trans*-(S)-1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(2-nitro-fenil)-etilcarbamoil]-ciclohexilmetil)-carbámico: Se trató secuencialmente L-2-nitro-N-(Boc)-fenilalanina (2,24 g, 7,23 mmol)

de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1** parte A y Parte B y el **Ejemplo 2** parte A para producir 3,0 g (rendimiento del 98 %) del producto deseado. MS 450 (M-H)⁻.

Parte B: Éster *terc-butilico* del ácido *trans*-{4-[(S)-2-(2-Amino-fenil)-1-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-etilcarbamoyl]-ciclohexilmetil}-carbámico: El producto del **Ejemplo 159** Parte A (284 mg, 0,48 mmol) se disolvió en ácido acético (3,5 ml) y 5 gotas de agua. Se añadió polvo de hierro (273 mg, 4,8 mmol) en el matraz y la reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con 50 ml de MeOH y se filtró a través de Celite. Los disolventes se retiraron al vacío para producir 265 mg (rendimiento del 98 %) de la anilina en bruto. MS 559 (M-H)⁻.

Parte C: éster *terc-butilico* del ácido *trans*-{4-[(S)-1-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(2-fenilacetilamino-fenil)-etil-carbamoyl]-ciclohexilmetil}-carbámico: El producto del **Ejemplo 159** Parte B (132 mg, 0,23 mmol) y ácido fenil acético (40 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en piridina (0,7 ml, 0,71 mmol) y 1,5 ml de DMF. Se añadieron HOBt (45 mg, 0,3 mmol) y EDCI (60 mg, 0,30 mmol) en el matraz y la reacción se agitó a ta durante 12 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se extrajo con 1/2 de salmuera sat. (4-6 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para producir el producto deseado 150 mg (rendimiento del 95 %). MS 677 (M-H)⁻.

Parte E: [(S)-1-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-(2-fenilacetilamino-fenil)-etil]-amida del ácido *trans*-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico: El producto del **Ejemplo 159** parte C (150 mg, 0,22 mmol) se trató en la condición descrita en el **Ejemplo 2** parte B y se purificó por HPLC prep. (gradiente de MeOH/H₂O/TFA al 0,1 %) para producir 18 mg (rendimiento del 14 %) del producto deseado. MS 577 (M-H)⁻.

Parte F: [(S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(2-fenilacetilamino-fenil)-etil]-amida del ácido *trans*-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 159** Parte D (18 mg, 0,03 mol) se trató en las condiciones descritas en el **Ejemplo 120** Parte H para producir 2,3 mg (rendimiento del 11 %) del **Ejemplo 159**. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,93 - 1,11 (m, 1 H) 1,35 (ddd, J = 58,97, 12,78, 3,57 Hz, 1 H) 1,48 - 1,62 (m, 1 H) 1,59 - 1,73 (m, 1 H) 1,74 - 1,92 (m, 2 H) 2,10 - 2,31 (m, 1 H) 2,76 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,75 (c, J = 13,75 Hz, 1 H) 5,24 (t, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,05 - 7,22 (m, 2 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,37 (t, J = 6,60 Hz, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,88 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) HRMS m/z Calc. para C₃₄H₃₉N₈O₂ (M + H)⁺: 591,3196 Observado 591,3221.

Ejemplo 162

(S)-4-(aminometil)-N-[1-[4-(4-amino-7-quinazolinil)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]-trans-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Éster *terc-butilico* del ácido (4-{(S)-1-[4-(4-Amino-quinazolin-7-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilcarbamoyl]-ciclohexilmetil}-carbámico: El producto del **Ejemplo 120** Parte F (0,53 g, 0,9 mmol) y formamidina acetato (1,5 g, 14,4 mmol) se añadieron junto con 20 ml de DMAC. La mezcla se calentó a 140 °C en atmósfera de N₂ durante 8 h. Se añadió más cantidad de formamidina (1,5 g, 14,4 mmol) y la mezcla se calentó durante 12 h más. La mezcla se enfrió y se añadió agua. La mezcla se ajustó a pH 7 con NaHCO₃ acuoso y después se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice, MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂) para dar 80 mg del producto deseado. CL/EM: 604,1, 606,1, (M+H)⁺.

Parte B: {(S)-1-[4-(4-amino-quinazolin-7-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil}-amida del ácido 4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 162** Parte A (80 mg, 0,13 mmol) se agitó con CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (2 ml) en atmósfera de N₂ durante 0,5 h. Los disolventes se retiraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 75 mg del producto deseado en forma de la sal bis-TFA. EM: 504,4, (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 1,02-1,06 (m, 2H), 1,34-1,47 (m, 2H), 1,55 (s a, 1H), 1,75-1,90 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 2,76 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 3,12-3,24 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 5H), 8,00 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 175

N-[1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[3-(difluorometoxi)fenil]etil]-4-(aminometil)-trans-ciclohexanocarboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: éster *etilico* del ácido 2-(benzhidriliden-amino)-3-(3-difluorometoxi-fenil)-propiónico: Se pusieron en un matraz éster *etilico* de N-(difenilmetilen) glicina (500 mg, 1,87 mmol), bromuro de tetrabutylamonio (63 mg, 0,187 mmol) y bromuro de 3-(difluorometoxi)benzilo (0,5 ml, 1,87 mmol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con argón. En el matraz se añadió diclorometano anh. y la reacción se enfrió en un baño de hielo seco-acetona a -78 °C. Se añadió lentamente 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (0,7 ml, 2,44 mmol) en una atmósfera de argón a -78 °C. La reacción se dejó en agitación a -78 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se adsorbió previamente sobre SiO₂ y el producto se aisló a través de SiO₂ para producir 700 mg de aceite de color amarillo claro. MS 424,0 (M+H)⁺.

Parte B: éster etílico del ácido 2-amino-3-(3-difluorometoxi-fenil)-propiónico: El producto del **Ejemplo 175** Parte A (700 mg, 1,65 mmol) se puso en un matraz y se disolvió en THF (30 ml). Se añadió ácido cítrico al 30 % (p/v) (solución acuosa, 30 ml) y la reacción se agitó a ta durante 72 h. La solución se extrajo con éter dietílico (50 ml) y la
 5 capa acuosa se ajustó a pH 6 usando una solución saturada de NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para producir 420 mg (rendimiento del 97 %) de un vidrio transparente. MS 260 (M+H)⁺.

Parte C: éster etílico del ácido trans-2-[[4-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-3-(3-difluorometoxi- fenil)-propiónico: El producto del **Ejemplo 175** parte B (420 mg, 1,62 mmol) se trató usando el
 10 procedimiento descrito en el **Ejemplo 2** parte A para producir 800 mg (rendimiento del 97 %) de un sólido de color blanco. MS 497(M-H)-.

Parte D: Ácido trans-2-[[4-(terc-Butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarbonil]-amino]-3-(3-difluorometoxi- fenil)-propiónico: El producto del **Ejemplo 175** parte C (800 mg, 1,6 mmol) se trató de acuerdo con el procedimiento
 15 descrito en **Ejemplo 26** para producir 750 mg de un sólido pegajoso de color blanco. MS 469 (M-H+)-.

Parte E: [1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-2-(3-difluorometoxi-fenil)-etil]-amida del ácido trans-4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis-trifluoracético: El producto del **Ejemplo 175** parte D (284 mg, 0,6 mmol) se trató secuencialmente de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1** parte A, el
 20 **Ejemplo 2** Parte B y el **Ejemplo 120** Parte H para producir 1,1 mg (rendimiento del 9 %) del compuesto del título en forma de un vidrio transparente después de la purificación por HPLC prep. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0,98 - 1,20 (m, 1 H) 1,33 (s, 1 H) 1,49 - 1,65 (m, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, J = 11,55 Hz, 1 H) 2,25 (s, 1 H) 2,77 (d, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,16 (s, 1 H) 3,55 - 3,69 (m, 1 H) 5,34 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,06 (dd, J = 24,74, 8,25 Hz, 1 H) 7,33 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,98 (d, J = 8,80 Hz, 1 H); HRMS m/z Calc. para C₂₇H₃₂N₅O₃F₂ (M + H)⁺: 512,2473 Observado 512,2485.

Ejemplo 49

30 (S)-3-amino-N-[1-[4-[4-(carbamimidoil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil]-1H-indazol-5-carboxamida

Parte A: Sal diclorhidrato de 4-[2-((S)-1-amino-2-fenil-etil)-1H-imidazol-4-il]-benzonitrilo: Se disolvió éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil}carbámico preparado como se describe en el Ej. 28, Parte A (1,0 g, 2,57 mmol) en dioxano (10 ml) y HCl 4 N en dioxano (10 ml) y se añadieron 5 ml mas de dioxano. La
 35 mezcla resultante se agitó durante 2-2,5 h a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ y después se diluyó con éter. El sólido resultante se trituró con más cantidad de éter y se recogió por filtración, se lavó con éter y hexano y se secó para proporcionar la sal amina diclorhidrato en forma de un sólido de color verde claro (0,89 g, 96 %). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆) δ 3,25 - 3,32 (m, 1 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 4,60 (s, 1 H) 7,11 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,16 - 7,29 (m, 3 H) 7,78 - 7,89 (m, 3 H) 7,95 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 8,65 (s, 2 H). m/z 289,2 (M+H)⁺.

Parte B: 3-Ciano-N-[(S)-1-[4-(4-ciano-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-4-fluoro-benzamida: Una mezcla del compuesto del **Ejemplo 176** Parte A (100 mg, 0,28 mmol), ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (46 mg, 0,28 mmol), trietilamina (0,085 ml, 0,61 mmol) y BOP (0,18 g, 0,4 mmol) en THF (5 ml) se agitó a ta durante una noche en
 45 atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice (hexano/EtOAc) proporcionó el producto amida (88 mg, 72 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,41 (dd, J = 13,75, 7,15 Hz, 1 H) 3,58 (dd, J = 13,47, 7,97 Hz, 1 H) 5,33 (c, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 7 H) 7,66 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 9,74 (s, 1 H). m/z 436,1 (M+H)⁺.

Parte C: {(S)-1-[4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil- etil]-amida del ácido 3-amino-1H-indazol-6-carboxílico: El compuesto del **Ejemplo 176** Parte B (86 mg, 0,20 mmol) se disolvió en nBuOH (2 ml) y se añadió exceso de hidrazina (0,1 ml). La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 10 min usando
 55 irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El + aminoinidazol en bruto [m/z 448,1 (M+H)] se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Parte D: {(S)-1-[4-(4-carbamimidoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-amida del ácido N-3-amino-1H-indazol-5-carboxílico: El compuesto del **Ejemplo 176** Parte C se disolvió en etanol (8 ml) y la solución se agitó en un baño de
 60 hielo mientras se burbujeó HCl(g) a través de la solución durante 10-15 min. Después, el matraz se tapó herméticamente y se mantuvo en el refrigerador durante una noche. El matraz se calentó a temperatura ambiente y el contenido se agitó durante 3-4 h, después el etanol se evaporó. El residuo resultante se trituró con éter para dar un sólido que se recogió por filtración y se secó al vacío. El imidato obtenido de este modo se disolvió de nuevo en etanol (5 ml) y se añadió en exceso de amonio carbonato (0,2 g). La mezcla se agitó en un matraz tapado
 65 herméticamente durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se decantó y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió de nuevo en metanol y se purificó por HPLC prep. C18 para

proporcionar la sal bis TFA del producto de amidina del título en forma de un sólido de color blanquecino (85 mg, 61 %) después de la evaporación de disolventes. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ 3,35 - 3,47 (m, 2 H) 5,51 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,18 (t, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,21 - 7,34 (m, 6 H) 7,80 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,03 - 8,15 (m, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 9,31 (s, 2 H) 11,86 (s, 1 H). m/z 465,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 183

N1-((S)-1-[4-(4-Carbamimidoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-2-fluoro-tereftalamida

Parte A: Éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[4-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-carbámico: Se disolvió éster terc-butílico del ácido ((S)-1-[4-(4-cianofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletíl)carbámico preparado como se describe en el **Ejemplo 28** Parte A (1,00 equiv; 2,57 mmoles; 1,00 g) en 15 ml de EtOH y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (12,87 mmoles; 894,42 mg) y trietilamina (12,87 mmoles; 1,79 ml). La solución resultante se calentó a reflujo en un baño de aceite a 80 °C en atmósfera de N_2 durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó para retirar el EtOH. El residuo se suspendió en una mezcla de EtOAc/EtOH (-10:1) y se filtró para retirar los sólidos inorgánicos. El filtrado se concentró de nuevo para dar una espuma de color amarillo. Este residuo se disolvió de nuevo en 10 ml de HOAc y se trató con agitación en atmósfera de N_2 con anhídrido acético (4,23 mmoles; 400 μl). La solución se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, después calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mayor parte del HOAc se retiró en el evaporador rotatorio, después en residuo se diluyó con agua y se neutralizó cuidadosamente mediante la adición de NaHCO_3 sat. a pH ~8. Se extrajo 3 veces con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar una espuma de color rojo. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el producto en forma de una espuma de color castaño rosáceo. (590 mg; 51,4 %). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 9 H) 2,65 (s, 3 H) 3,28 - 3,44 (m, 2 H) 4,88 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 5,23 (s, 1 H) 7,13 - 7,36 (m, 5 H) 7,42 - 7,55 (m, 1 H) 7,88 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 8,06 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 9,67 (s, 1 H). m/z 446,1 (M+H) $^+$.

Parte B: Diclorhidrato de (S)-1-[4-(4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etilamina: El grupo BOC se retiró del compuesto del **Ejemplo 183** Parte A usando el procedimiento del Ej. 176, Parte A para proporcionar la sal clorhidrato de la amina en forma de un sólido de color castaño con un rendimiento del 46 %. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 2,67 (s, 3 H) 2,87 (dd, J = 13,75, 9,35 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J = 13,75, 4,40 Hz, 1 H) 4,44 (dd, J = 9,35, 4,40 Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 5 H) 7,34 (t, J = 7,42 Hz, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,08 (d, J = 8,80 Hz, 2 H). m/z 346,0 (M+H) $^+$, 330,0 (M+H-NH $_3$) $^+$.

Parte C: 4-Ciano-2-fluoro-N-((S)-1-[4-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-benzamida: El compuesto del **Ejemplo 183** Parte B se acopló a ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico usando el procedimiento del **Ejemplo 176** Parte B para proporcionar la amida con un rendimiento del 90 %. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 3,43 (dd, J = 13,75, 7,15 Hz, 1 H) 3,58 (dd, J = 13,75, 7,70 Hz, 1 H) 5,38 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 7 H) 7,42 (d, J = 9,90 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,86 (s, 1 H) 8,05 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 8,14 (t, J = 7,70 Hz, 1 H) 9,43 (s, 1 H). m/z 493,1 (M+H) $^+$.

Parte D: 2-Fluoro-N 1 -((S)-1-[4-(4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil)-tereftalamida: Una mezcla del compuesto del **Ejemplo 183** Parte C (75 mg, 0,15 mmol), carbonato potásico (66 mg, 3 equiv.) y peróxido de hidrógeno al 30 % (0,055 ml, 11 equiv.) en DMSO (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. La amida en bruto resultante se usó sin purificación. m/z 511,0 (M+H) $^+$.

Parte E: N1-((S)-1-[4-(4-Carbamimidoil-fenil)-1H-imidazol-2-il]-2-fenil-etil]-2-fluoro-tereftalamida: El compuesto del **Ejemplo 183** Parte D (68 mg) y Pd al 10 %/C (35 mg, húmedo, Degussa) se suspendieron en una mezcla de metanol y trietilamina (4,5 ml, 8:1) y se agitó en 1 atm de H_2 durante una noche. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. C18 para proporcionar la sal bis TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 53 %). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 3,41 (dd, J = 13,75, 6,60 Hz, 1 H) 5,43 (c, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 5 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,87 (t, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 8,25 Hz, 3 H) 8,13 (s, 1 H) 8,95 (s, 2 H) 8,98 - 9,06 (m, 1 H) 9,27 (s, 2 H). m/z 471,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 188

N1-((S)-1-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-feniletíl)-2-fluorotereftalamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 188** se preparó de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para el **Ejemplo 120**, donde se usó ácido 4-carbamoil-2-fluorobenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el **Ejemplo**

120 Parte F. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,16 (dd, J = 13,75, 8,80 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 13,75, 6,05 Hz, 1H), 5,31-5,43 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,42 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 12,05 (s, 1H), 12,81 (s, 1H).

Ejemplo 189

N1-((S)-1-(4-(4-aminoquinazolin-7-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-2-fluorotereftalamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 189** se preparó por la aplicación apropiada de los procedimientos para el **Ejemplo 162**, excluyendo el **Ejemplo 162** Parte G y usando ácido 4-carbamoil-2-fluorobenzoico en lugar de ácido Boc-tranexámico en el procedimiento del **Ejemplo 120** Parte F. MS: 530,01, (M+H) $^+$. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3,14-3,24 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 5,31-5,44 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,24-7,33 (m, 5H), 7,54 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,66-7,76 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,46 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,07 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 13,20 (s, 1H).

Ejemplo 190

1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 190** se preparó de forma similar por la aplicación apropiada de los procedimientos para el **Ejemplo 147** Parte H usando el diastereómero B de la Parte G del **Ejemplo 147**. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,75 (dd, J = 13,40, 10,33 Hz, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,45 (t, J = 6,37 Hz, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 6,69 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,51 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Ejemplo 51

1-amino-N-((S)-1-(4-(4-aminoquinazolin-7-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

El **Ejemplo 191** se preparó usando el producto de la Parte F del **Ejemplo 147** por la aplicación apropiada de los procedimientos descritos en la Parte A del **Ejemplo 162**. CL/EM: 539,2 (M+1) $^+$. ^1H RMN (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 1,77 (m, 1H), 2,00 (d, J = 3,95 Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,67 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,59 (t, J = 6,59 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,16 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 8,79 y 1,76 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H).

Ejemplo 192

1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-metilisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético

Parte A: Ácido (Z)-3-(3-Bromofenil)-2-metilacrilico: Se añadieron 3-bromobencilaldehído (2,6 g, 0,014 mol) y (carbetoxietilideno)trifenilfosforano (5,6 g, 0,015 mol) junto con 30 ml de tolueno. La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 24 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, Hexano/EtOAc) para dar 3,7 g del éster deseado. EM: 271,2/273,2 (M+1) $^+$. Después, el éster se disolvió en 30 ml de THF y 10 ml de agua. Se añadió LiOH (1,32 g, 0,031 mol). La mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 72 h. El THF se retiró. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (desechado). La mezcla acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. Este extracto de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar un sólido de color blanco (3,2 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,12 (s, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H).

Parte B: 6-Bromo-3-metilisoquinolin-1(2H)-ona: El producto del **Ejemplo 192** Parte A (2,76 g, 11,45 mmol) y trietilamina (3,60 ml, 22,90 mmol) se añadieron junto con 18 ml de acetona. La mezcla se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (1,85 ml, 17,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se le añadió la suspensión de azida sódica (1,34 g, 20,60 mmol) en 2 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de N_2 durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO_4 , se concentró y se secó al vacío para dar 3,4 g de la azida de acilo deseada pura al 80 %. Una solución de tributilamina (4,40 ml, 18,49 mmol) y difenilmetano (15 ml) se calentó a 190 °C. Se le añadió gota a gota la solución de la azida de acilo (3,4 g de 80 % de material puro, 10,3 mmol) en difenilmetano (12 ml) durante 12 minutos. La mezcla se agitó a 220 °C durante 2 h en atmósfera de N_2 . Se enfrió a TA. El producto en bruto se precipitó y se filtró. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice, MeOH al 0-10 % en diclorometano) para dar 0,43 g del producto deseado. EM: 238,2, 240,1 (M+1) $^+$. ^1H RMN (400

MHz, DMSO-d₆) δ 2,20 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,35 Hz, 1H).

Parte C: 6-Bromo-3-metilisoquinolin-1-amina: Se enfrió oxocloruro de fósforo (2,5 ml) en un baño de hielo y después se añadió gota a gota al producto del **Ejemplo 192** Parte B (120 mg, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C en atmósfera de N₂ durante 1,5 h. La reacción se enfrió y se interrumpió con agua y MeOH. Después se añadió más cantidad de agua. El sólido se filtró y se lavó con NaOH 1 N y agua para dar 115 mg de sólido. El sólido obtenido (51 mg) se combinó con 1 ml de NH₃ al 13-15 % en etilenglicol. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a través de irradiación de microondas a 170 °C durante 20 minutos. La reacción se enfrió y se añadió agua. El sólido se filtró y se purificó por ISCO cromatografía ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂/MeOH) para dar 12 mg del producto deseado. EM: 237,1/239,1 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 2,39 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,53(m, 1H), 7,81 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

Parte D: 1-Amino-3-metilisoquinolina-6-carbonitrilo: El producto del **Ejemplo 192** Parte C (22 mg, 0,093 mmol), Zn(CN)₂ (12 mg) y Pd(PPh₃)₄ (8 mg) se añadieron con 2 ml de DMF. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente en un microondas a 180 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, CH₂Cl₂/MeOH) para dar 12 mg del producto deseado. CL/EM: 184,18 (M+1)⁺.

Parte E: Ácido 1-amino-3-metilisoquinolina-6-carboxílico: El producto del **Ejemplo 192** Parte D (35 mg) se añadió con 4 ml de MeOH y 4 ml de NaOH acuoso al 15 %. La mezcla se calentó a 70-85 °C durante 2 h. Se concentró, se acidificó con HCl y TFA a pH = 5. El sólido se filtró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar 18 mg de la sal TFA. CL/EM: 203,03 (M+1)⁺.

Parte F: 1-amino-N-((S)-1-(4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-5-cloro-1H-imidazol-2-il)-2-feniletil)-3-metilisoquinolina-6-carboxamida, sal del ácido bis-trifluoroacético: El producto del **Ejemplo 192** Parte E y el producto de la Parte E del **Ejemplo 120** se acoplaron y después se convirtieron en el aminoindazol usando los métodos descritos en el **Ejemplo 120** Parte F y Parte H, respectivamente. EM: 537,0 (M+1)⁺. ¹H RMN (400 MHz, d₄-MeOH) δ 2,52 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 5,46 (t, J = 7,91 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,50 (d, J = 8,79 Hz, 1H) 7,71 (s, 1 H), 7,98 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,79 Hz, 1H).

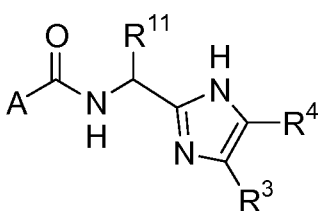
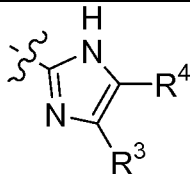
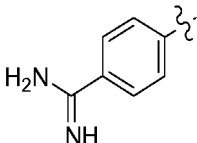
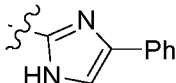
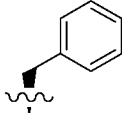
Ejemplo 200

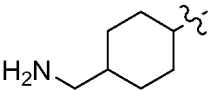
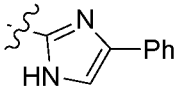
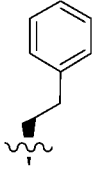
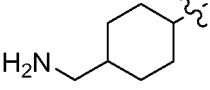
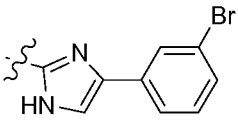
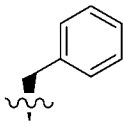
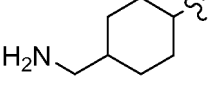
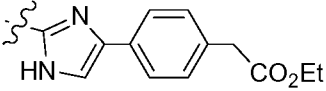
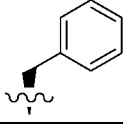
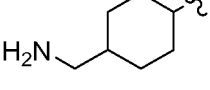
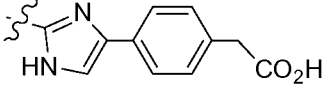
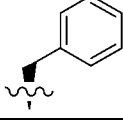
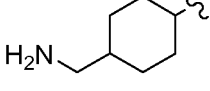
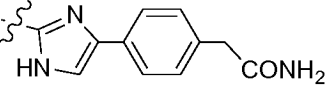
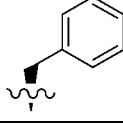
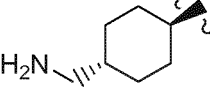
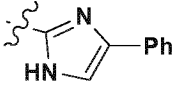
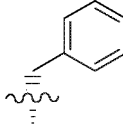
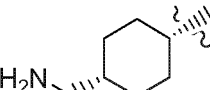
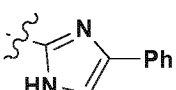
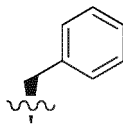
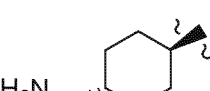
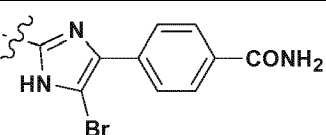
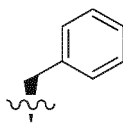
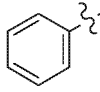
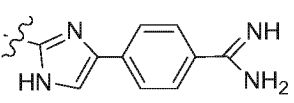
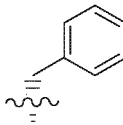
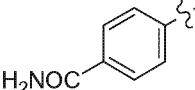
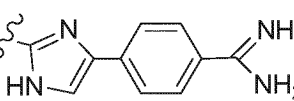
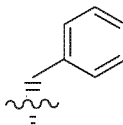
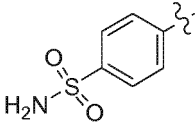
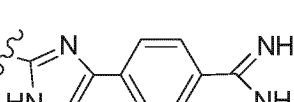
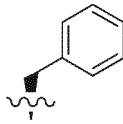
{{(S)-2-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1H-imidazol-2-il]-1-bencil-etil}-amida del ácido 4-aminometil-ciclohexanocarboxílico, sal del ácido bis-trifluoroacético

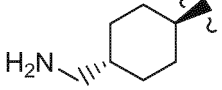
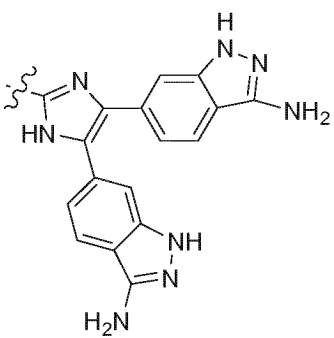
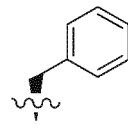
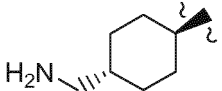
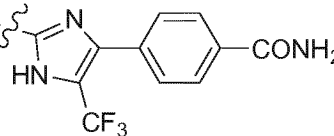
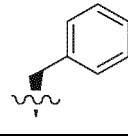
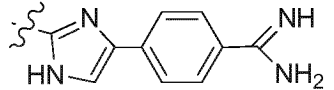
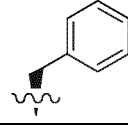
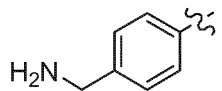
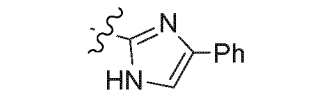
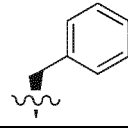
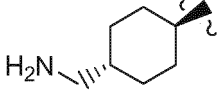
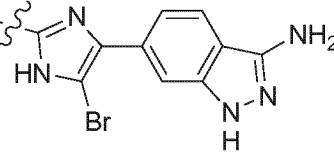
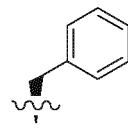
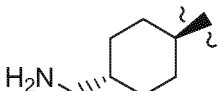
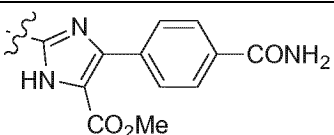
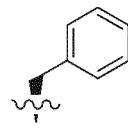
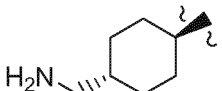
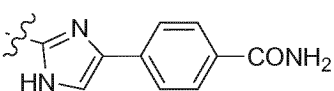
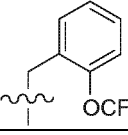
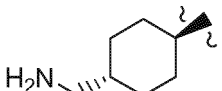
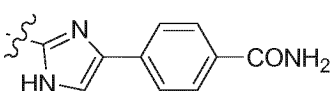
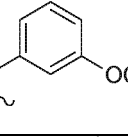
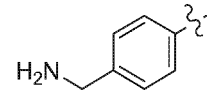
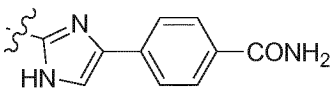
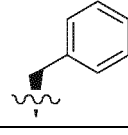
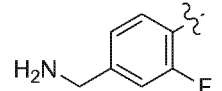
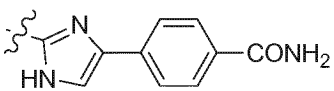
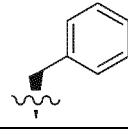
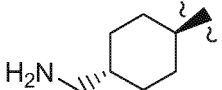
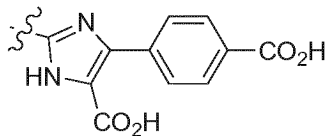
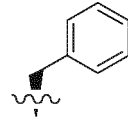
Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el **Ejemplo 120**: ¹H RMN (500 MHz, Disolvente) δ 0,90 - 1,01 (m, 2 H), 1,18 - 1,24 (m, 2 H), 1,42 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,68 - 1,79 (m, 2 H), 2,00 - 2,09 (m, 1 H), 2,71 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 2,94 (dd, J = 13,00, 8,80 Hz, 2 H), 3,02 (dd, J = 13,00, 6,04 Hz, 2 H), 3,13 (dd, J = 15,12, 10,17 Hz, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 4 H), 7,47 (d, J = 9,90 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,25 Hz, 1 H). HRMS (ES⁺): Calc. para C₂₇H₃₃N₇O: 471,2747, Encontrado: 472,2839 (M + H).

Las Tablas 1-4 a continuación resumen los ejemplos preparados de compuestos en la presente invención.

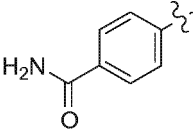
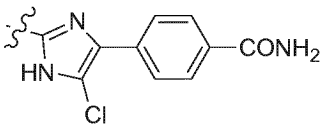
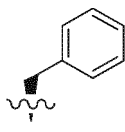
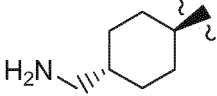
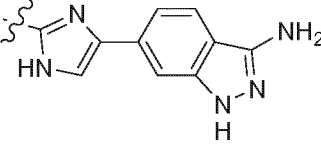
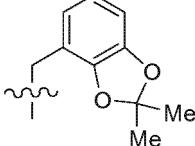
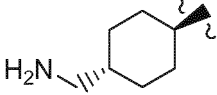
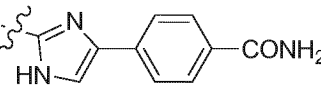
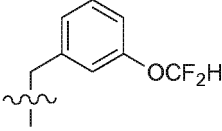
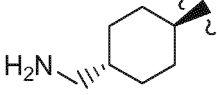
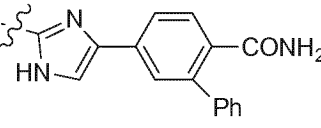
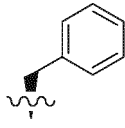
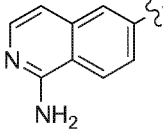
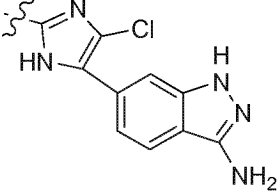
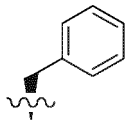
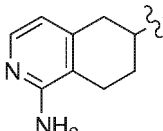
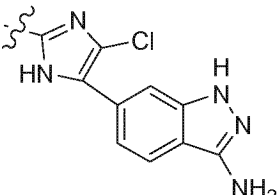
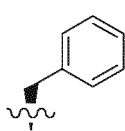
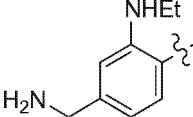
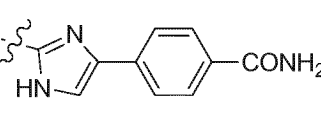
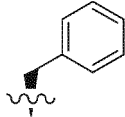
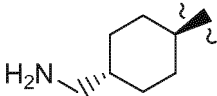
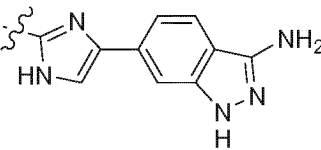
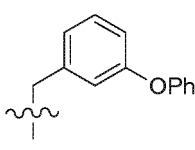
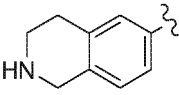
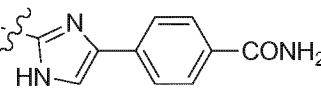
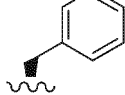
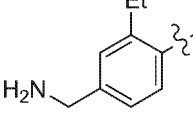
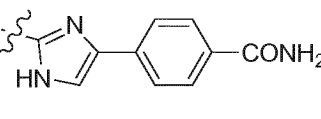
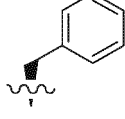
Tabla 1

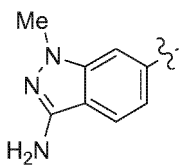
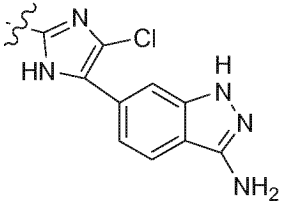
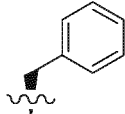
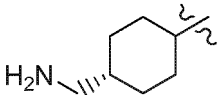
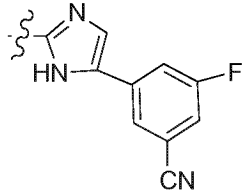
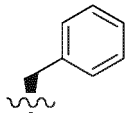
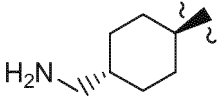
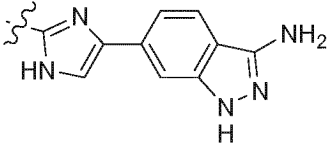
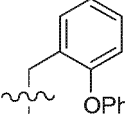
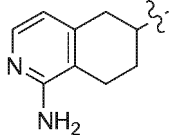
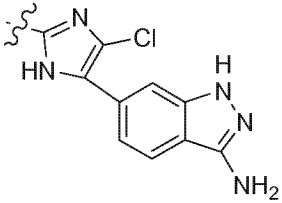
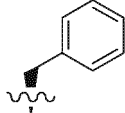
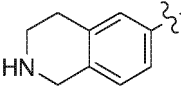
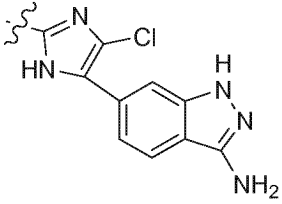
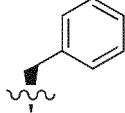
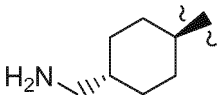
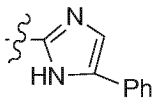
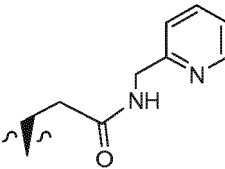
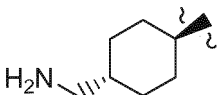
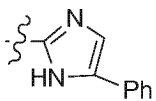
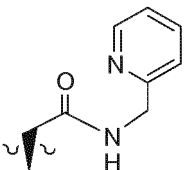
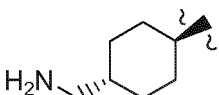
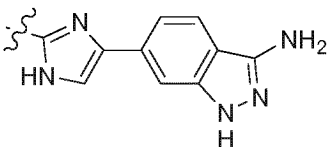
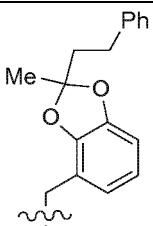
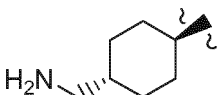
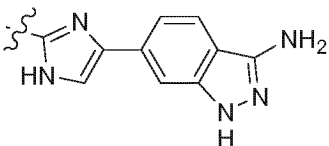
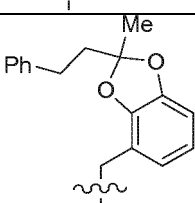
				
Ej. n.º	A		R ¹¹	Espec. de masas (m/z) (M+H) ⁺
1				410,20

14				417,27
15				483,07, 481,07
25				489,29
26				461,26
27				460,27
75				403,2
76				403,1
82				526,1, 524,1
83				410,2
84				453,2
86				489,2

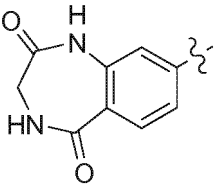
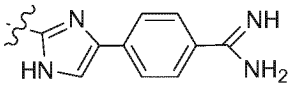
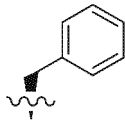
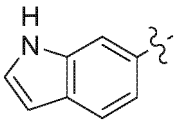
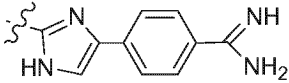
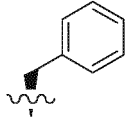
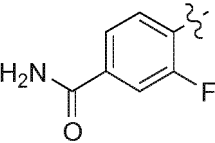
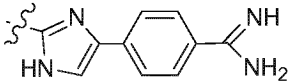
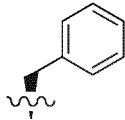
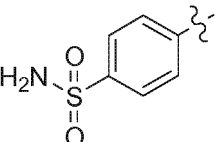
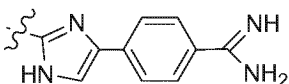
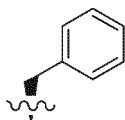
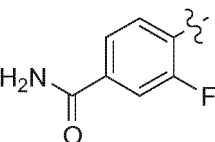
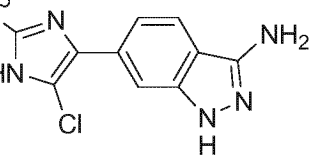
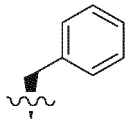
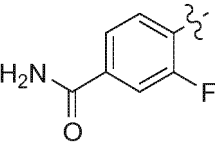
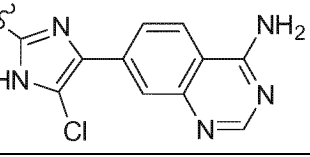
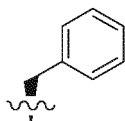
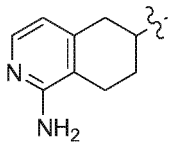
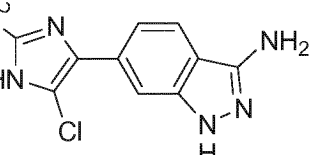
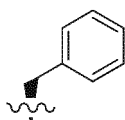
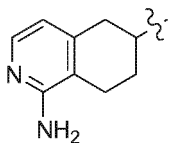
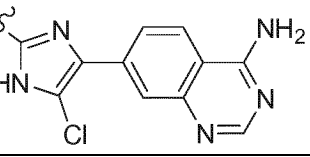
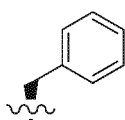
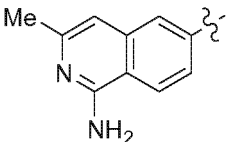
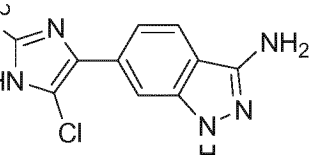
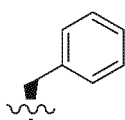
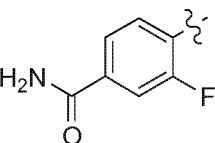
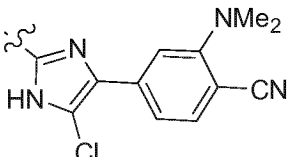
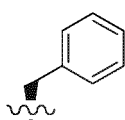
106				589,5
107				514,2
108				410,2
112				397,4
113				538,4
114				504,4
115				530,2
116				512,3
117				440,2
118				458,2
119				491,2

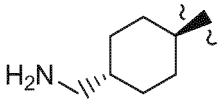
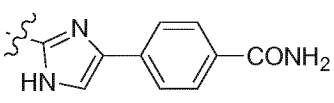
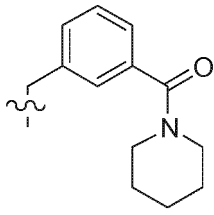
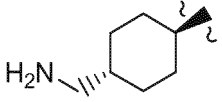
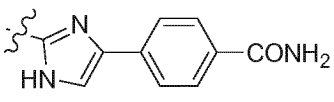
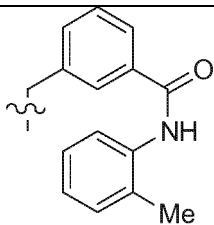
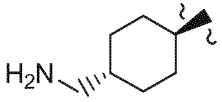
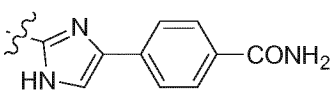
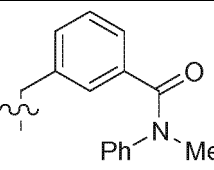
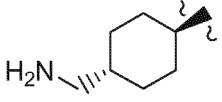
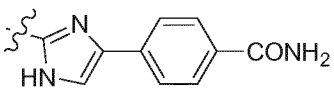
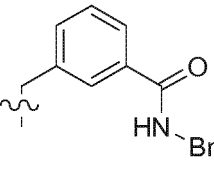
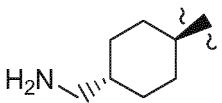
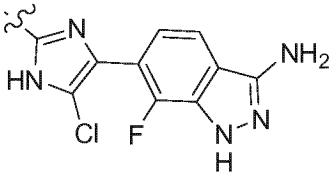
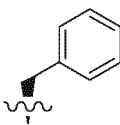
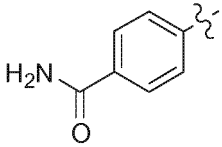
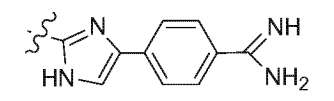
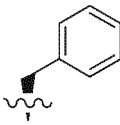
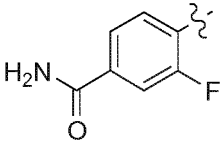
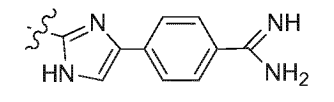
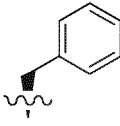
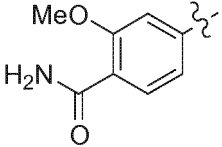
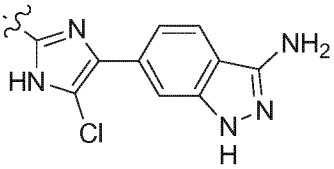
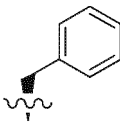
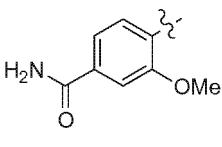
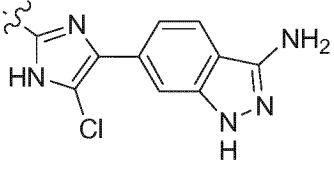
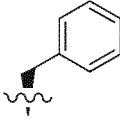
120				492,4
121				486,3
122				510,3 (M-H ⁺)-
123				513,1
124				504,1
128				509,3
129				505,3
130				480,4
131				506,2

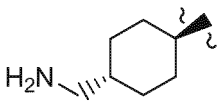
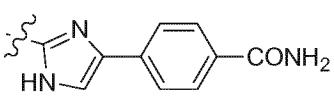
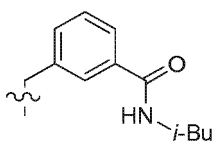
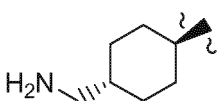
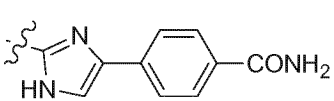
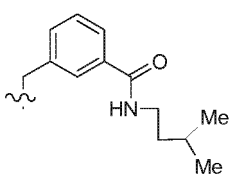
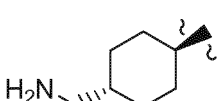
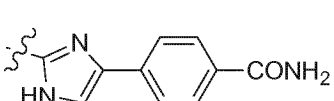
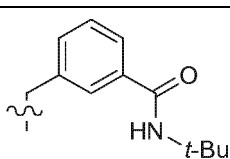
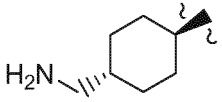
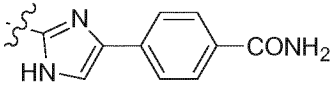
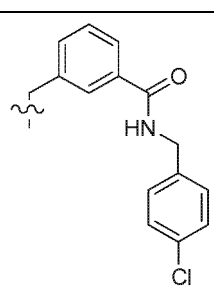
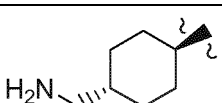
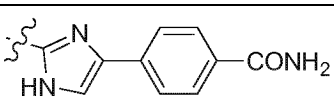
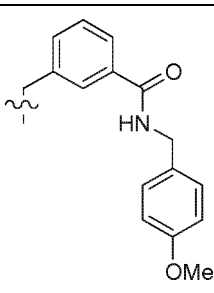
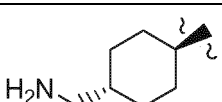
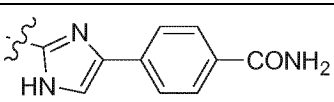
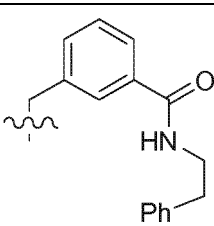
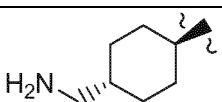
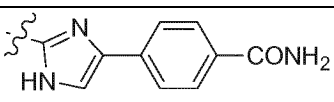
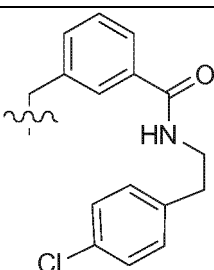
132				500,1
133				530,3
134				512,1
135				522,4
136				523,2
137				527,3
140				483,4
141				550,3
142				466,2
143				468,4

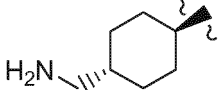
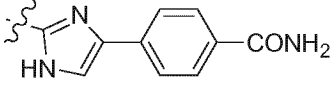
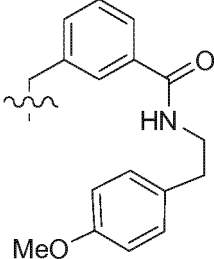
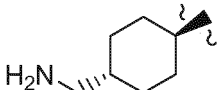
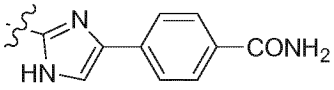
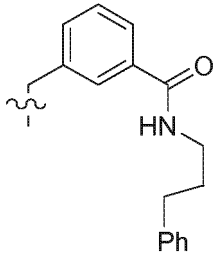
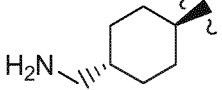
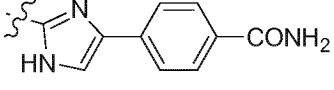
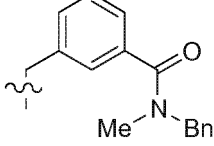
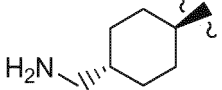
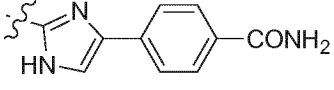
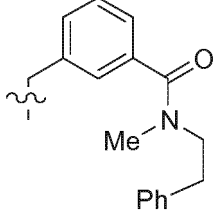
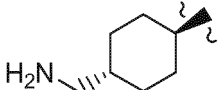
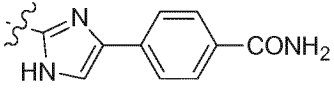
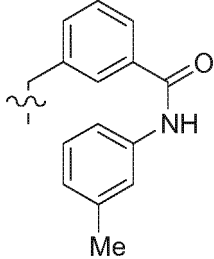
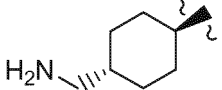
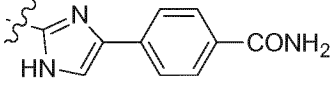
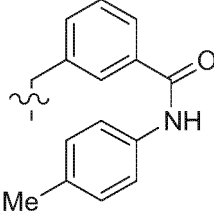
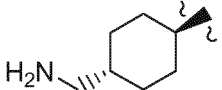
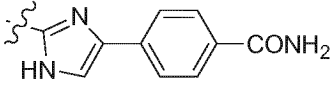
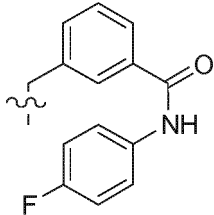
144				526,3
145				446,3
146				550,2
147				527,3
155				512,2
157				530,3
158				461,3
160				620,3
161				620,3

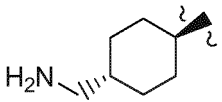
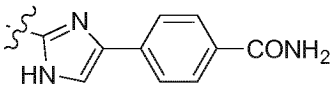
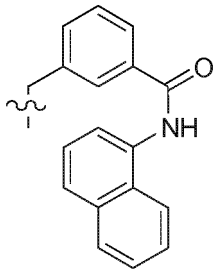
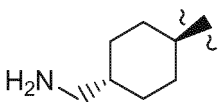
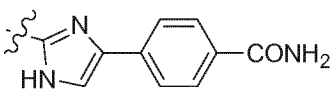
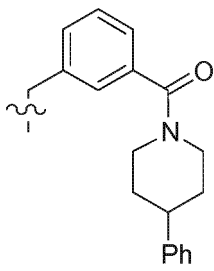
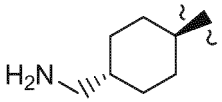
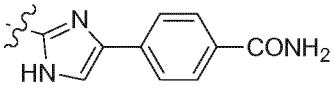
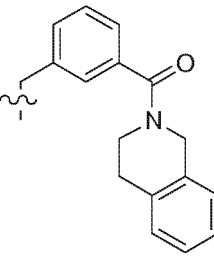
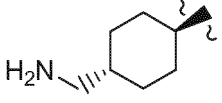
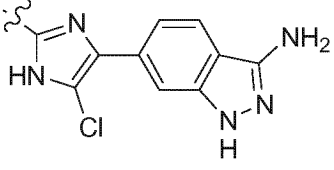
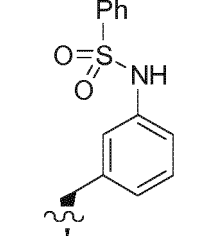
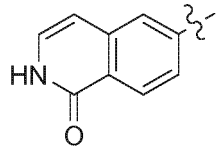
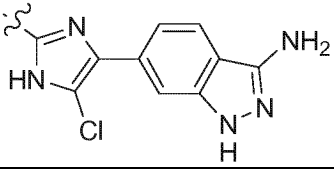
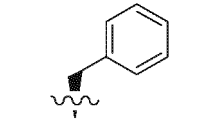
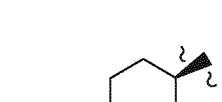
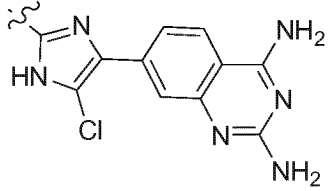
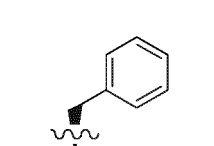
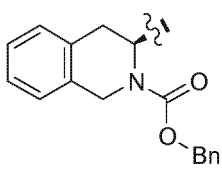
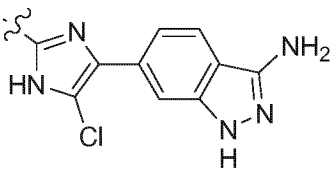
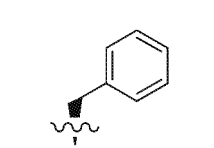
162				504,2
165				564,0
171				510,3
172				510,3
173				504,1
174				442,2
175				558,2
176				465,0
177				490,0
178				465,0
179				450,0

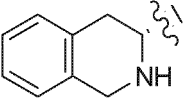
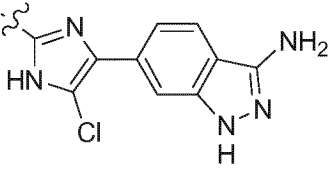
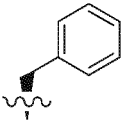
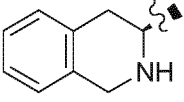
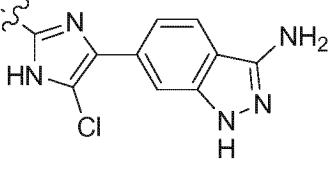
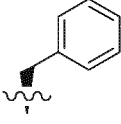
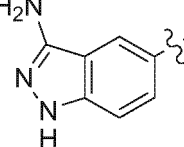
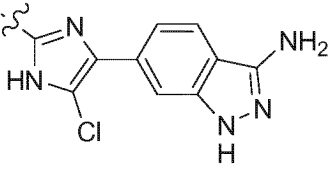
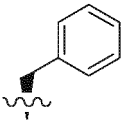
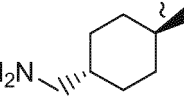
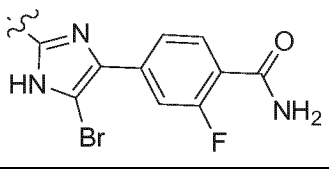
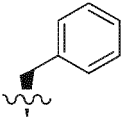
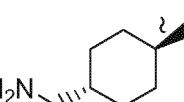
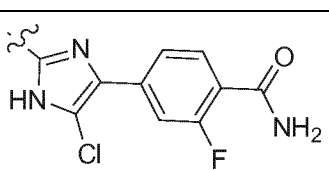
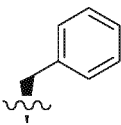
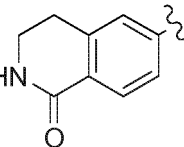
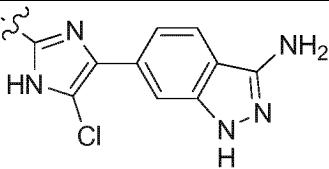
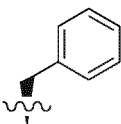
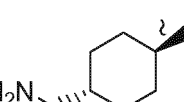
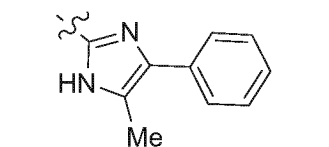
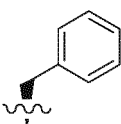
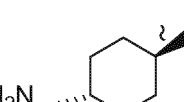
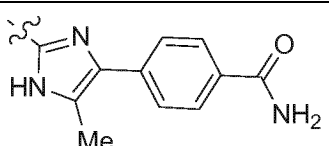
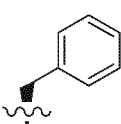
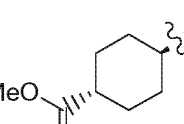
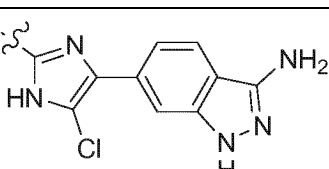
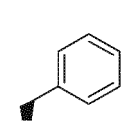
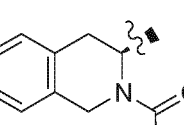
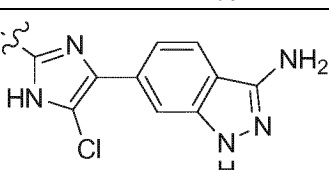
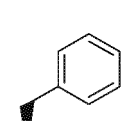
180				508,0
181				449,0
183				471,1
187				489,0
188				518,2
189				530,0
190				527,2
191				539,2
192				537,0
194				531,06

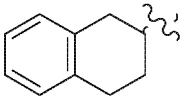
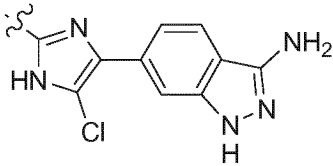
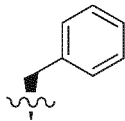
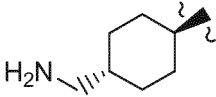
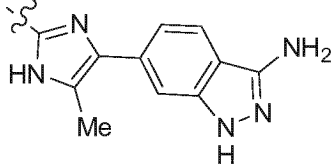
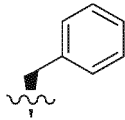
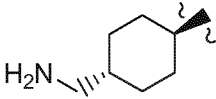
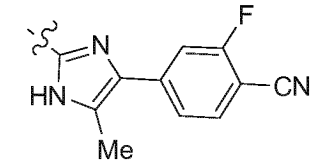
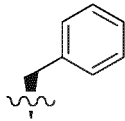
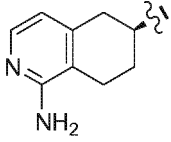
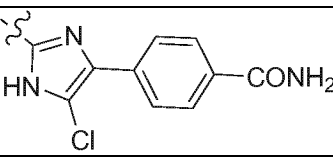
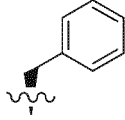
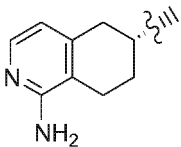
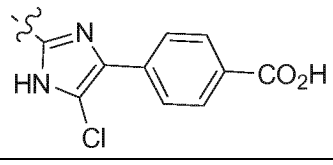
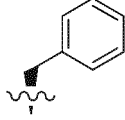
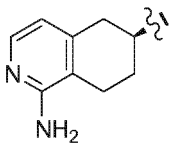
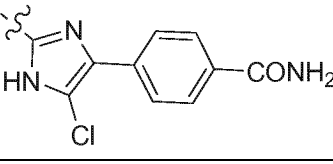
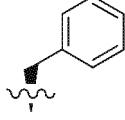
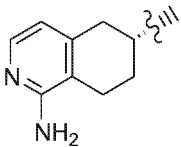
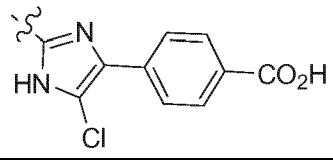
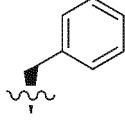
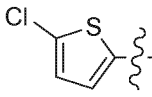
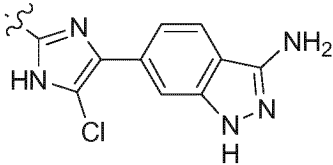
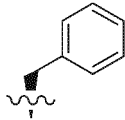
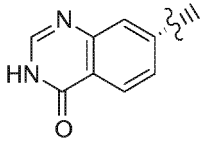
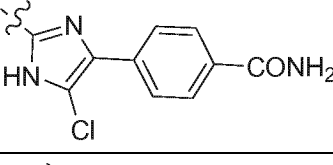
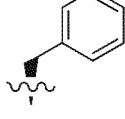
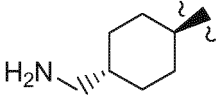
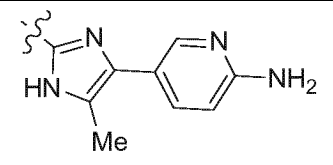
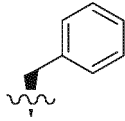
195				557,32
196				579,33
197				579,31
198				579,35
199				510,3
203				453,0
213				471,03
214				530,17
215				530,17

217				545,3
218				559,32
219				545,4
220				613,3
221				609,32
222				593,35
223				627,25

224				623,38
225				607,39
226				593,33
227				607,38
228				579,3
229				579,36
230				583,31

231				615,36
232				633,45
233				605,38
235				648,8
238				524,1
239				519,19
241				646,36

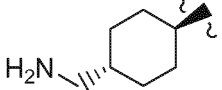
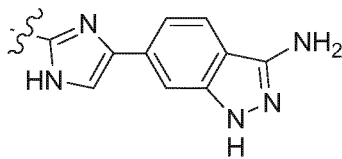
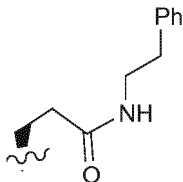
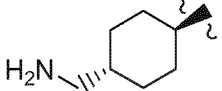
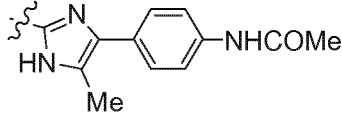
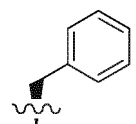
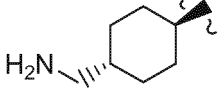
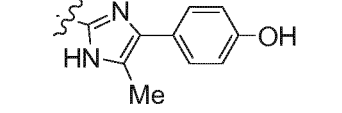
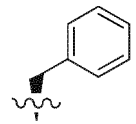
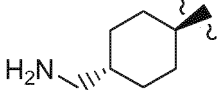
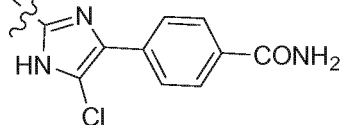
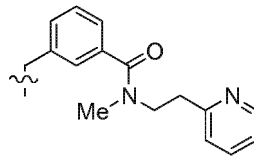
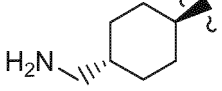
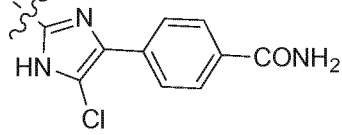
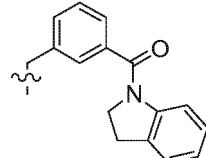
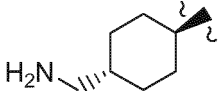
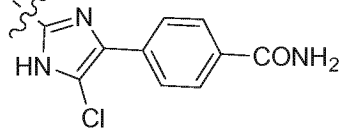
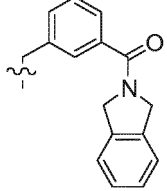
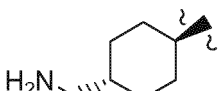
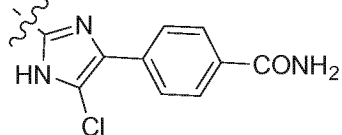
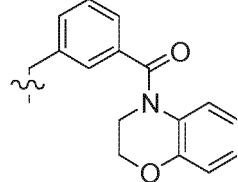
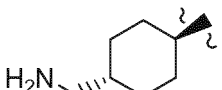
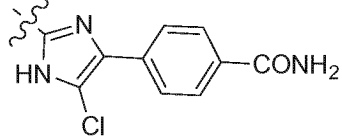
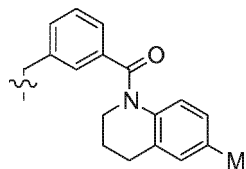
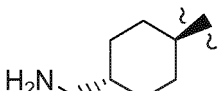
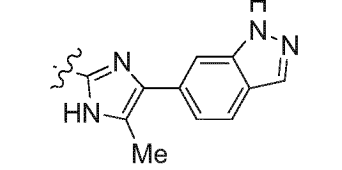
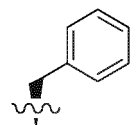
242				512,20
243				512,20
244				512,01
248				542,2
249				498,3
250				526,2
251				417,4
252				460,3
253				521,2
254				616,2

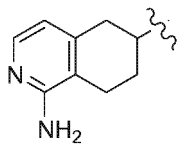
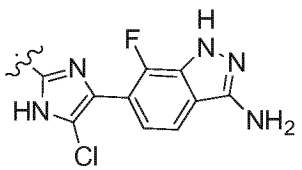
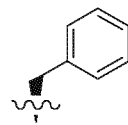
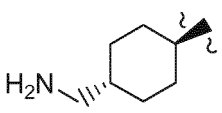
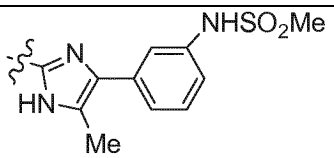
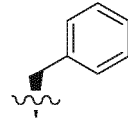
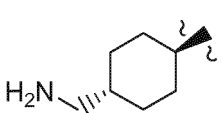
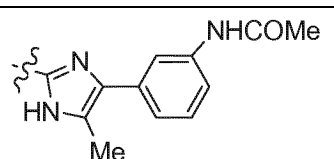
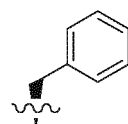
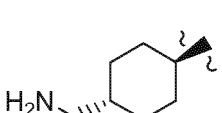
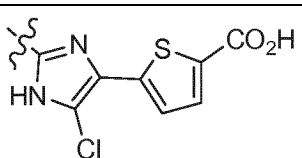
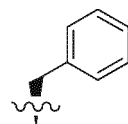
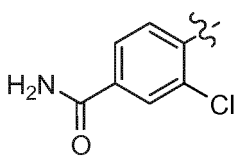
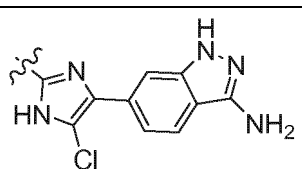
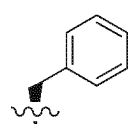
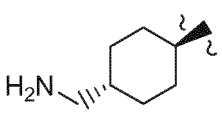
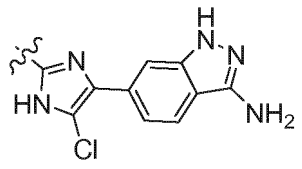
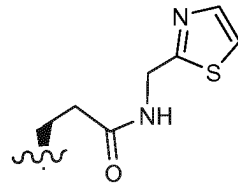
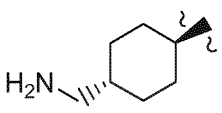
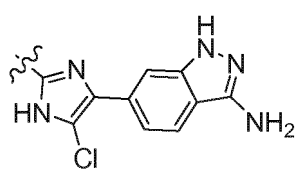
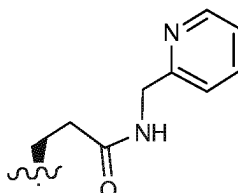
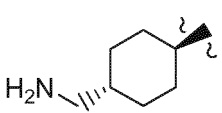
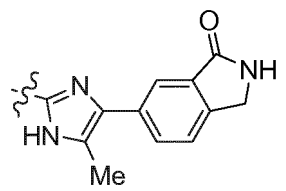
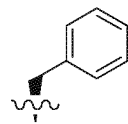
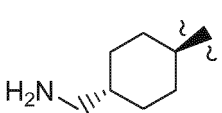
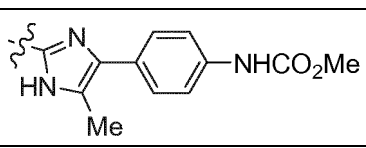
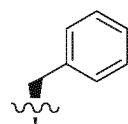
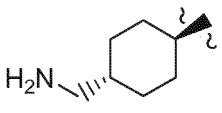
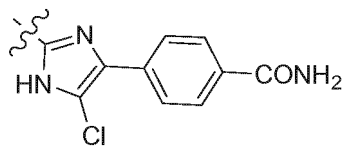
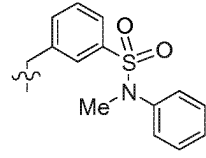
255				511,2
256				472,4
257				460,4
261				516,2
262				516,2
263				515,2
264				515,3
265				497,1
266				525,2
267				433,3

268				451,3
269				467,2
270				466,3
271				606,1
272				579,2
273				497,2
274				497,2
275				471,3
276				457,3
277				487,3

278				537,2
279				545,3
280				543,3
281				529,3
282				565,4
283				579,4
284				593,4
285				613,4
286				627,4
287				627,4

288				627,4
289				661,4
290				661,4
291				661,4
292				661,4
293				661,4
294				510,3
295				493,4

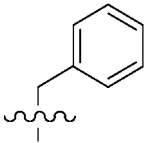
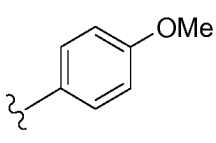
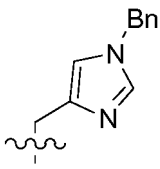
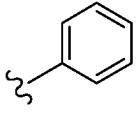
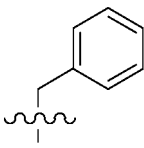
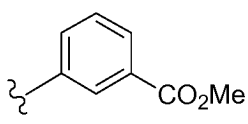
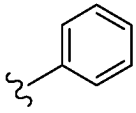
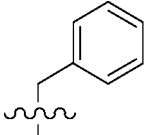
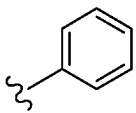
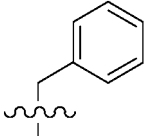
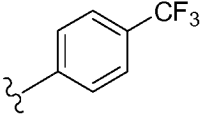
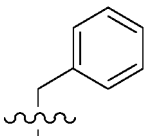
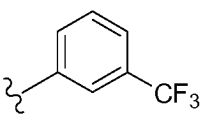
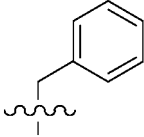
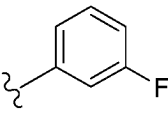
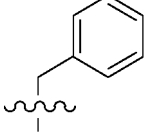
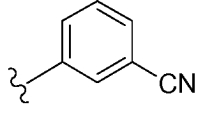
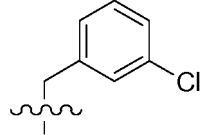
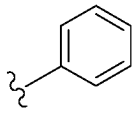
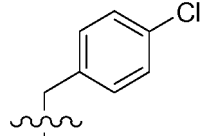
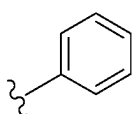
296				543,4
297				474,3
298				433,3
299				642,5
300				625,4
301				625,4
302				641,4
303				653,5
304				457,3

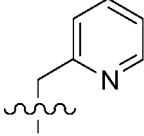
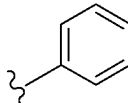
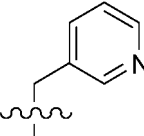
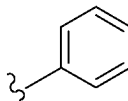
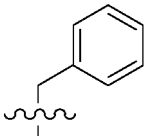
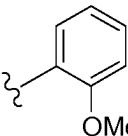
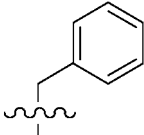
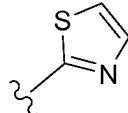
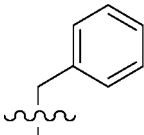
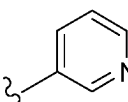
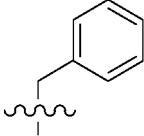
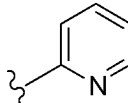
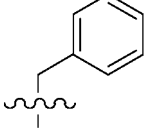
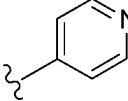
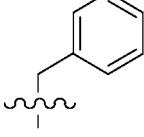
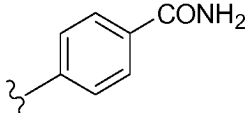
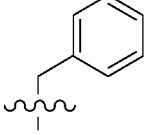
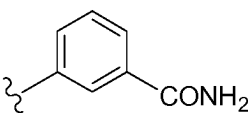
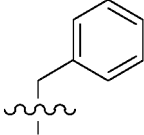
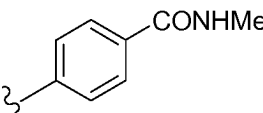
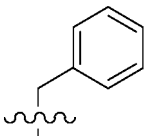
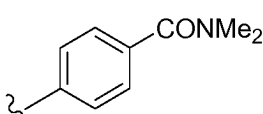
305				545,3
306				510,3
307				474,4
308				487,2
309				534,3
310				558,3
311				552,3
312				472,3
313				490,3
314				649,2

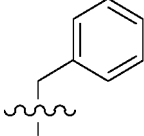
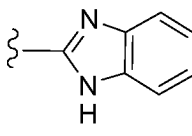
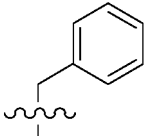
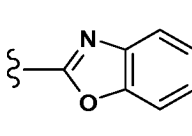
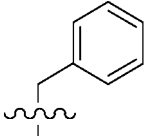
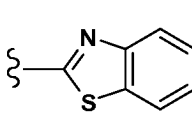
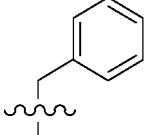
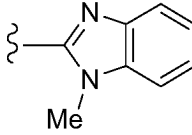
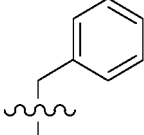
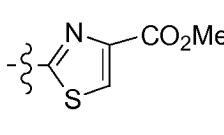
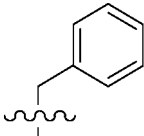
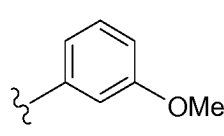
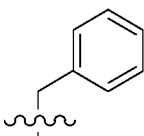
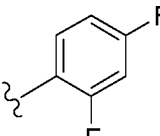
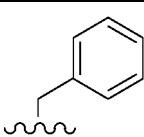
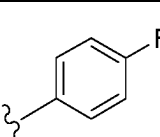
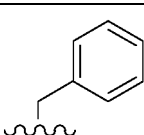
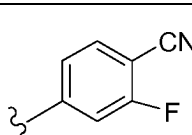
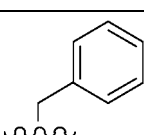
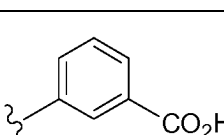
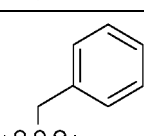
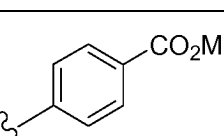
315				613,3
316				649,2
317				500,3
318				485,3
319				489,3

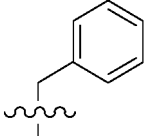
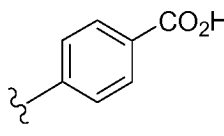
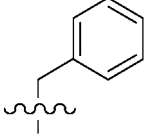
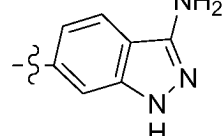
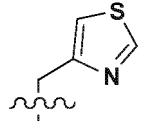
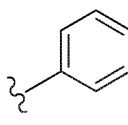
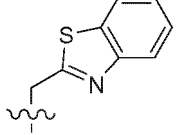
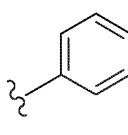
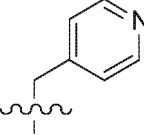
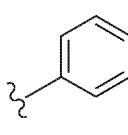
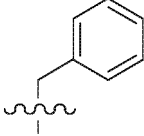
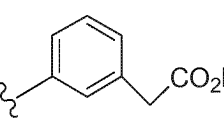
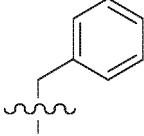
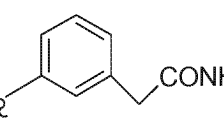
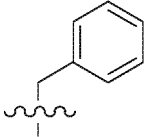
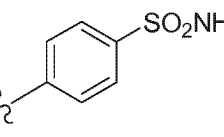
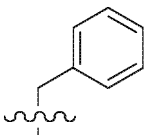
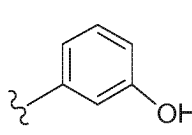
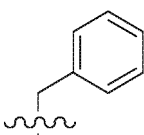
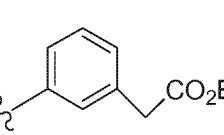
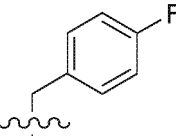
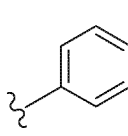
Tabla 2

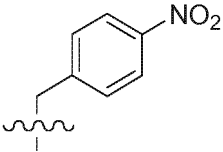
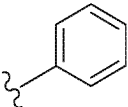
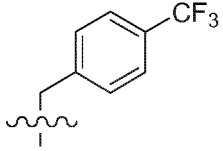
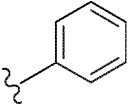
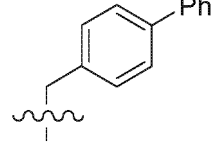
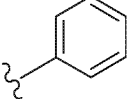
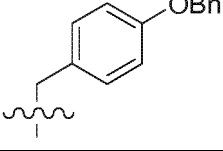
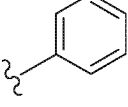
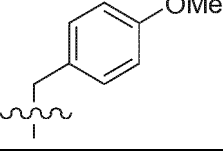
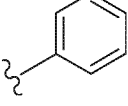
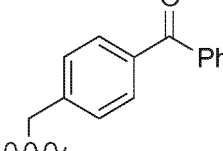
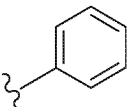
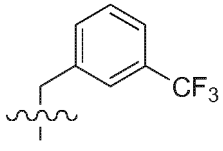
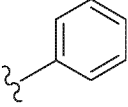
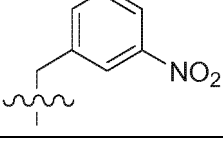
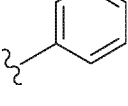
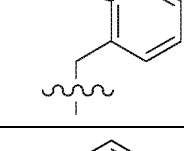
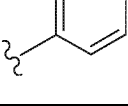
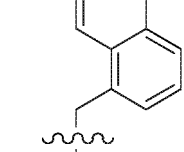
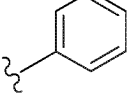
Ej.	R ¹¹	R ³	Espec. de masas (m/z), (M+H) ⁺
2			403,2
3			428,15
4			481,09

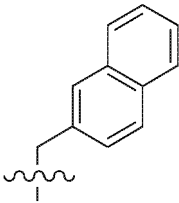
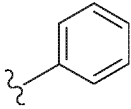
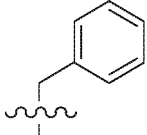
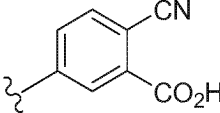
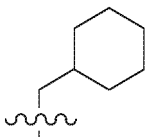
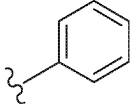
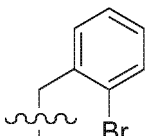
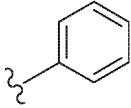
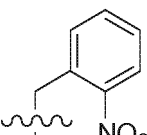
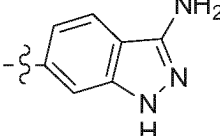
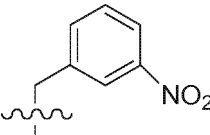
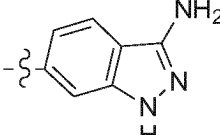
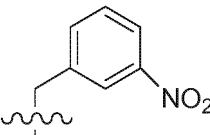
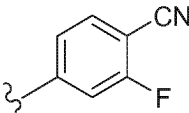
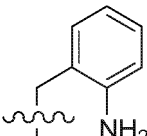
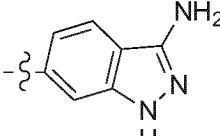
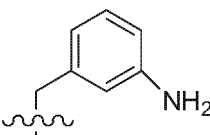
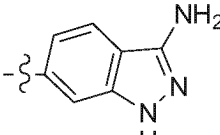
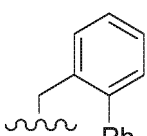
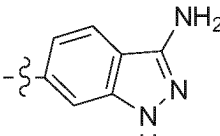
5			433,25
6			483,23
7			461,25
8	Me		327,21
9			417,27
10			471,24
11			471,24
12			421,24
13			428,30
16			437,21
17			437,21

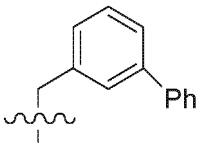
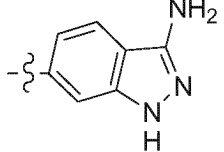
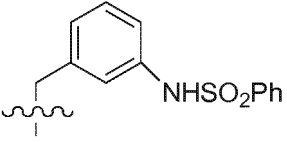
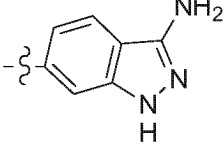
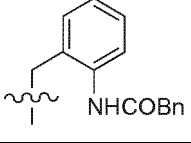
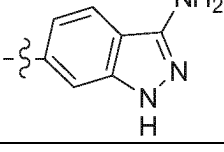
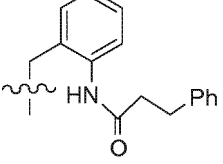
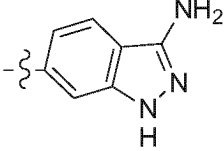
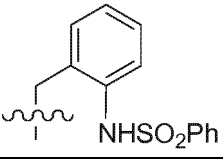
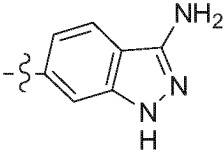
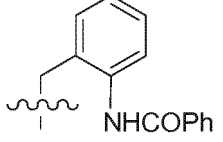
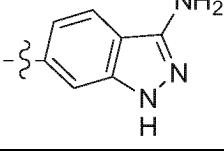
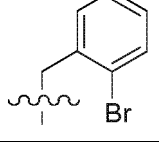
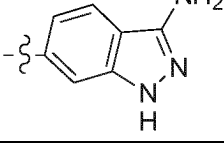
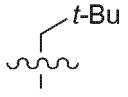
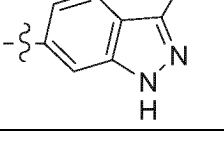
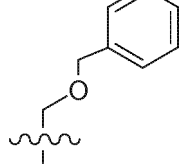
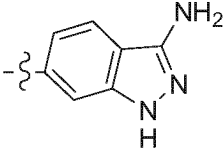
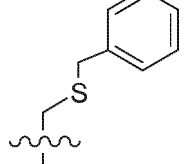
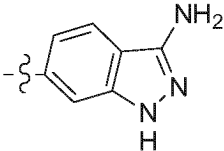
18			404,25
19			404,25
20			433,26
21			432,18
22			404,25
23			404,25
24			404,25
28			446,26
29			446,2
30			460,27
31			474,29

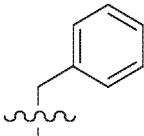
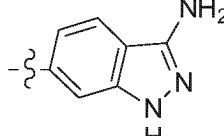
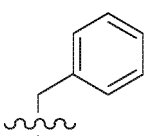
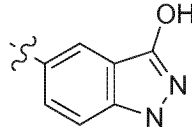
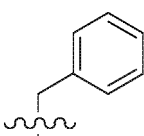
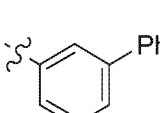
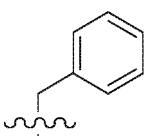
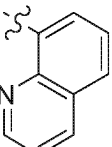
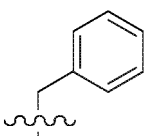
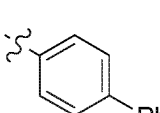
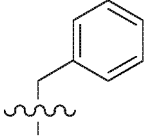
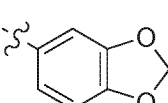
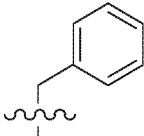
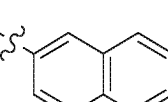
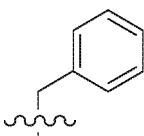
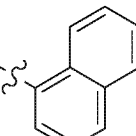
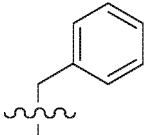
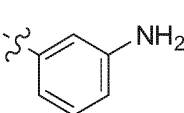
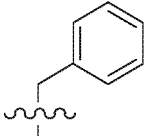
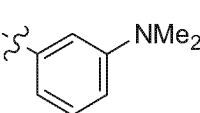
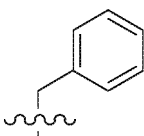
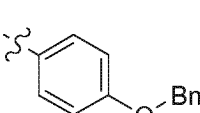
32			443,25
33			444,24
34			460,22
35			457,27
36			468,21
62			433,22
63			439,23
64			421,24
65			446,23
66			447,24
67			461,26

68			447,24
69			458,27
79			410,2
80			460,1
81			404,0
87			461,1
88			460,2
89			482,1
90			419,2
91			489,2
94			421,3

95			448,2
96			471,3
97			479,3
98			509,3
99			433,3
100			507,5
101			471,4
102			448,2
103			437,4
104			453,5

105			453,4
109			472,3
110			409,4
111			481,3
148			503,2
149			503,1
150			491,0
151			473,3
152			473,2
153			534,3

154			534,3
156			613,1
159			591,3
163			605,3
164			613,2
166			577,3
167			537,9
168			438,1
169			488,1
170			504,1

201			457,9
202			459,2
207			479,3
208			454,3
209			479,3
210			447,3
211			453,2
212			453,3
216			418,3
234			446,3
236			509,3

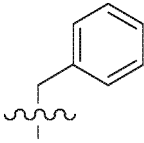
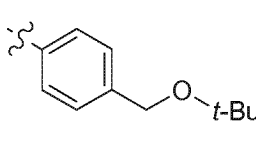
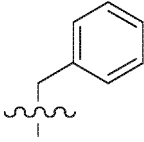
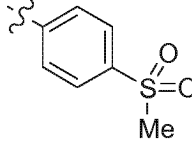
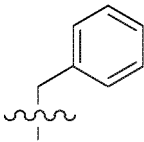
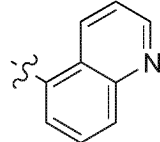
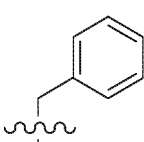
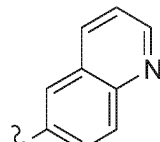
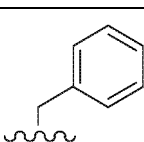
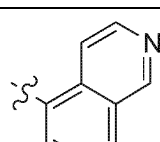
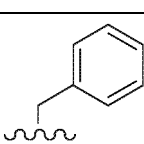
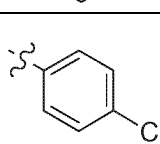
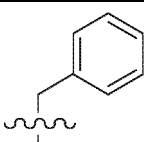
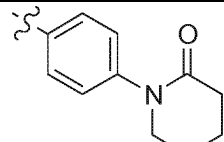
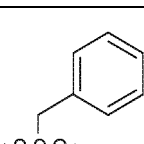
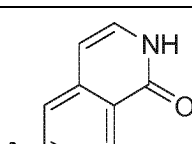
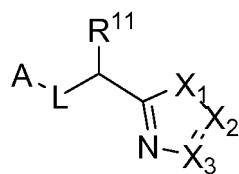
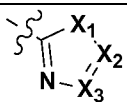
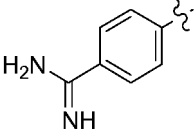
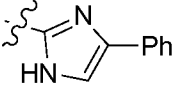
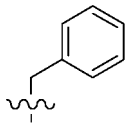
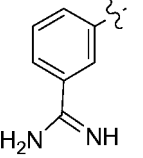
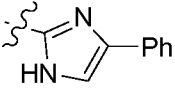
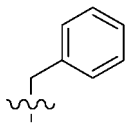
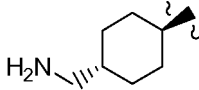
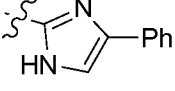
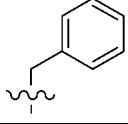
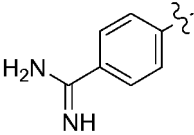
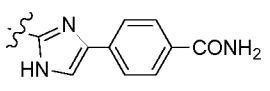
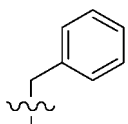
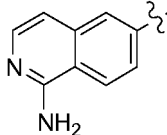
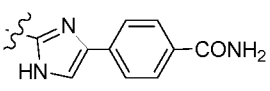
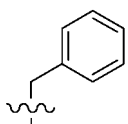
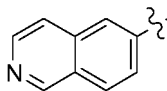
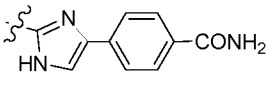
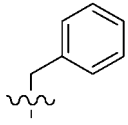
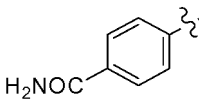
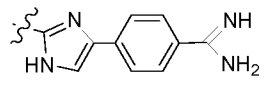
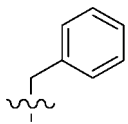
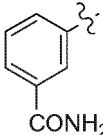
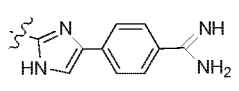
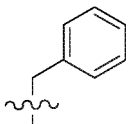
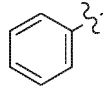
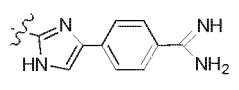
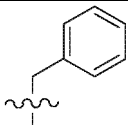
237			489,3
240			481,2
245			454,3
246			454,3
247			454,3
258			437,3
259			500,3
260			470,3

Tabla 3

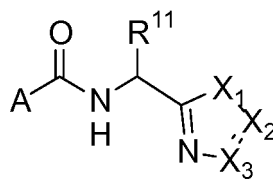


Ej. n.º	A	L		R ¹¹	Espec. de masas (m/z) (M+H) ⁺
------------	---	---	---	-----------------	---

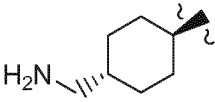
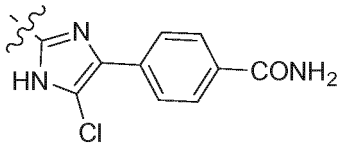
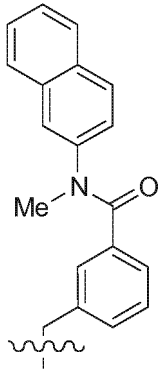
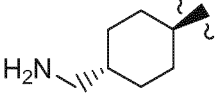
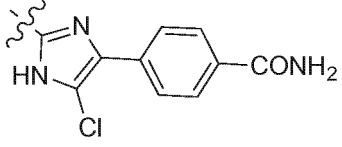
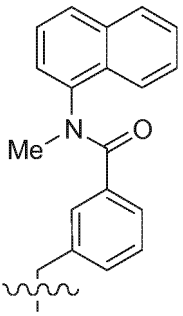
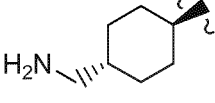
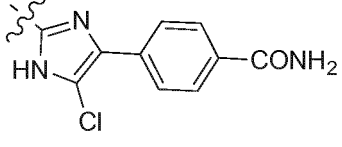
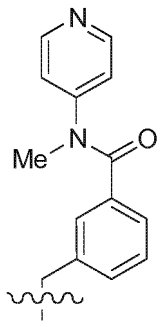
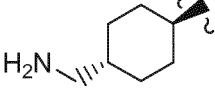
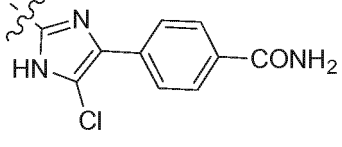
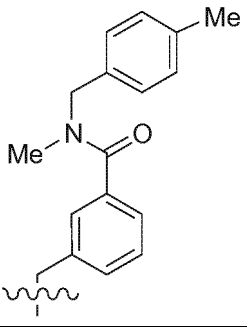
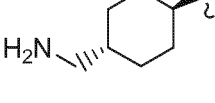
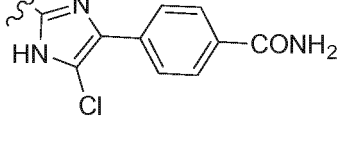
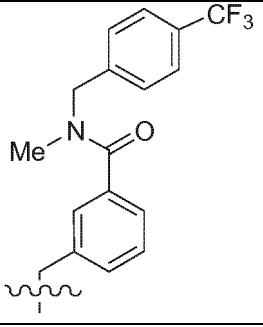
53		-NHCO-			410,20
54		-NHCO-			410,20
55		-NHCO-			410,20
56		-NHCO-			453,20
57					477,3
58		-NHCO-			462,19
59		-NHCO-			453,4
92		-NHCO-			453,2
93		-NHCO-			410,2

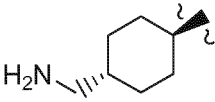
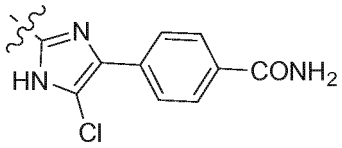
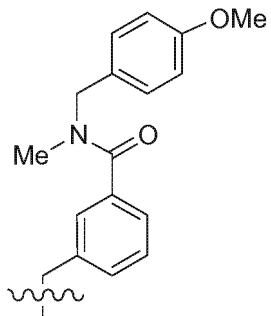
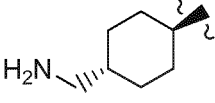
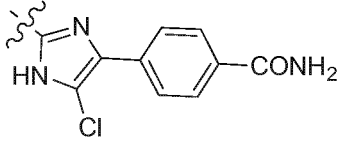
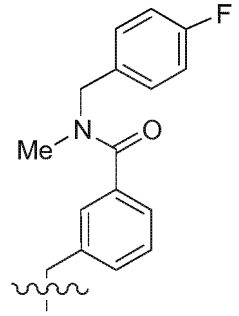
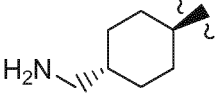
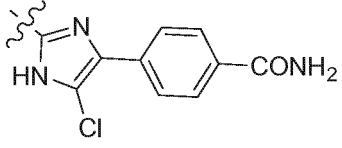
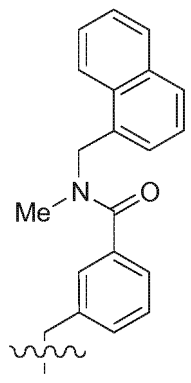
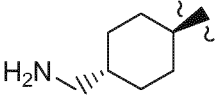
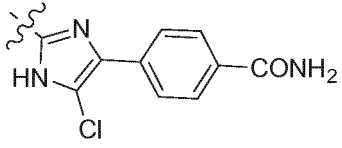
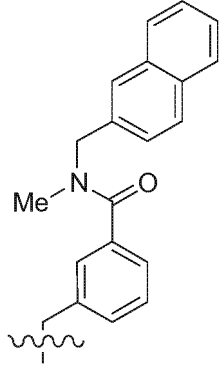
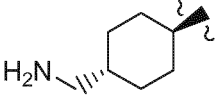
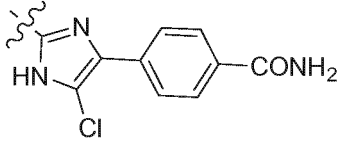
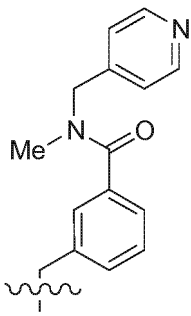
Usando combinaciones de las rutas sintéticas y procedimientos experimentales que se han descrito anteriormente junto con métodos conocidos por un experto en la técnica de la síntesis orgánica, pueden prepararse compuestos adicionales de esta invención como se muestra a continuación en la Tabla 5.

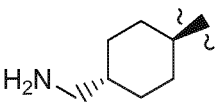
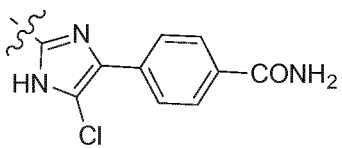
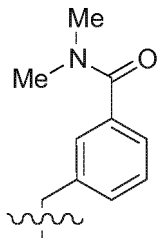
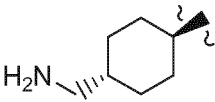
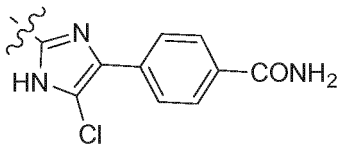
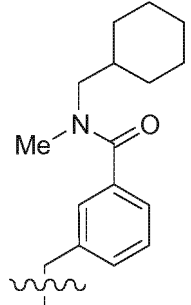
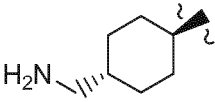
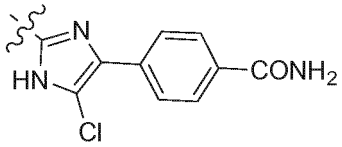
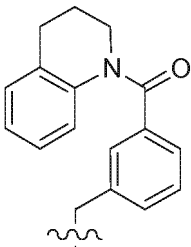
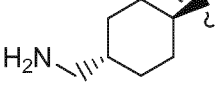
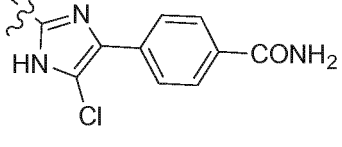
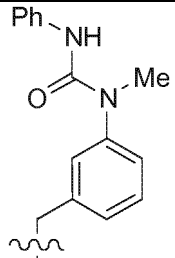
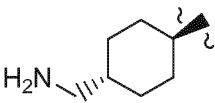
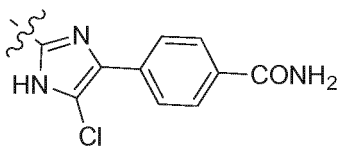
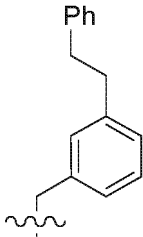
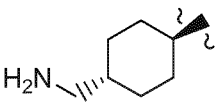
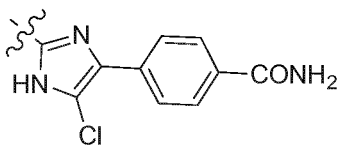
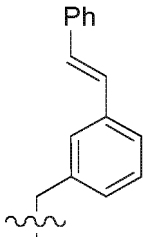
Tabla 5

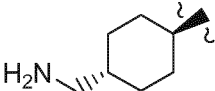
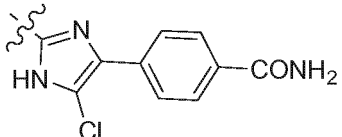
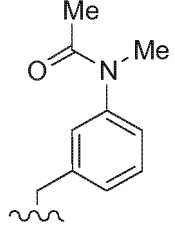
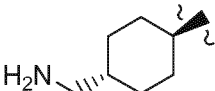
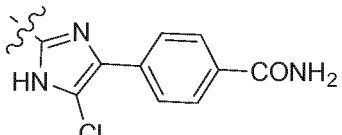
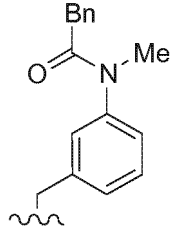
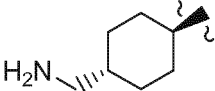
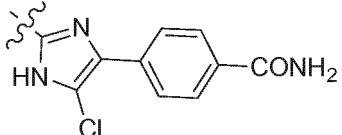
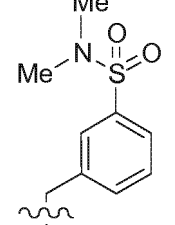
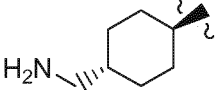
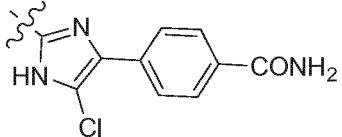
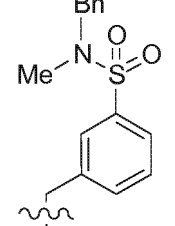
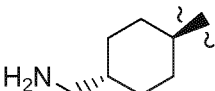
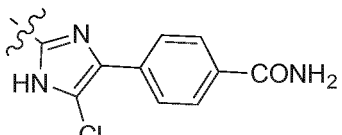
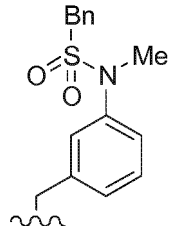
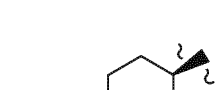
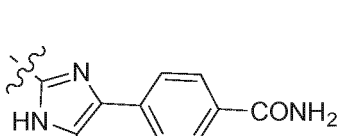
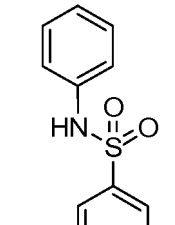


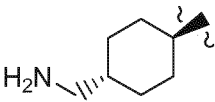
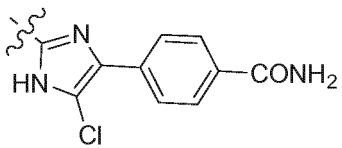
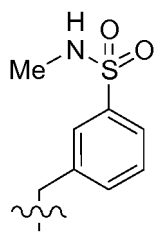
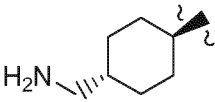
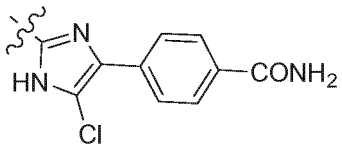
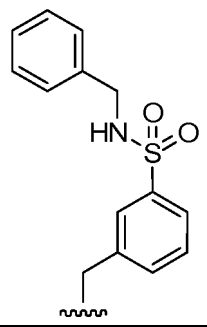
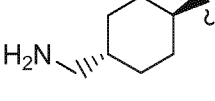
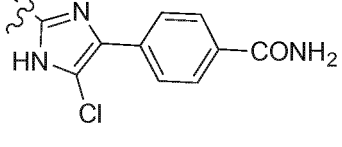
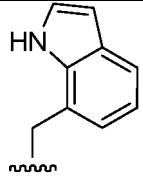
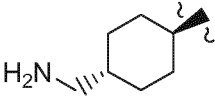
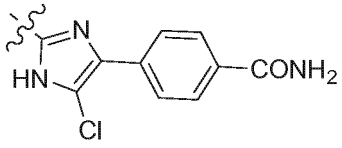
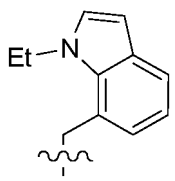
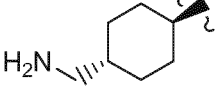
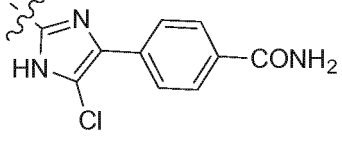
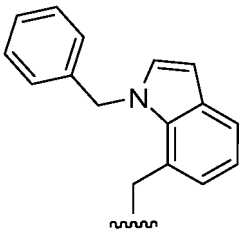
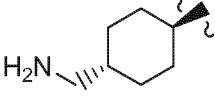
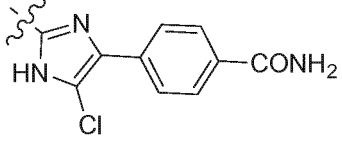
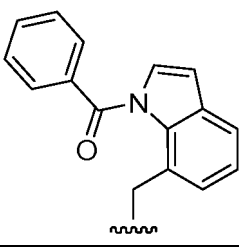
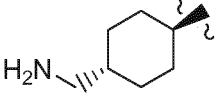
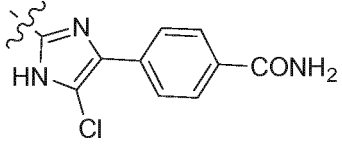
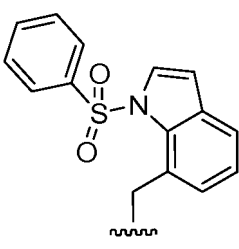
Ej. n.º	A		R ¹¹
1001			
1002			
1003			

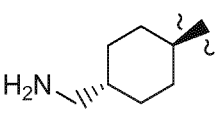
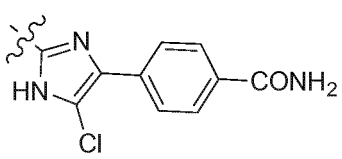
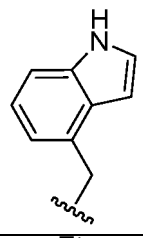
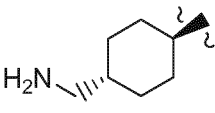
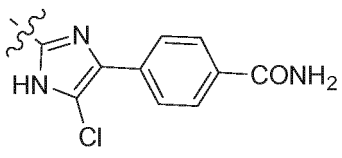
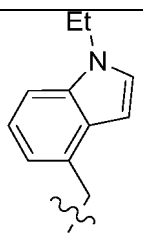
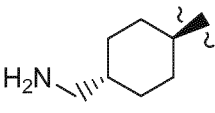
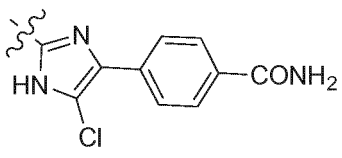
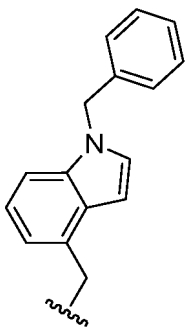
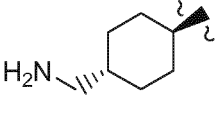
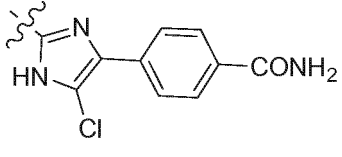
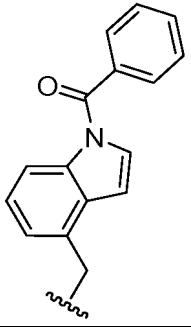
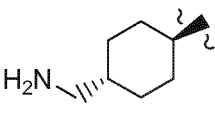
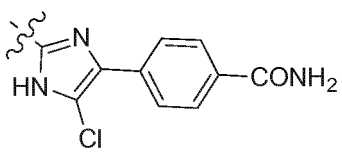
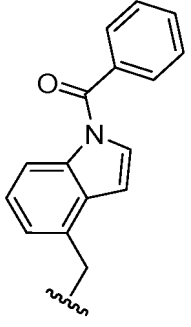
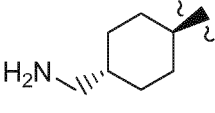
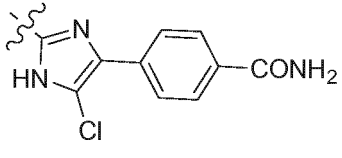
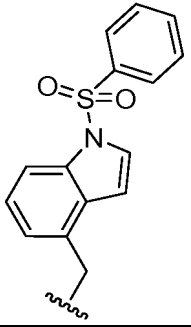
1004			
1005			
1006			
1007			
1008			

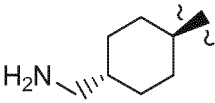
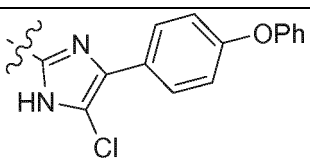
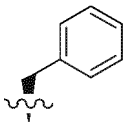
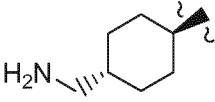
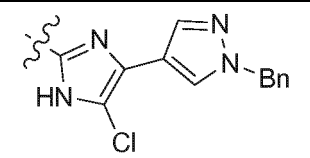
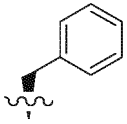
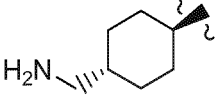
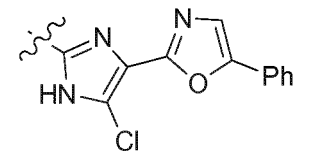
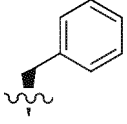
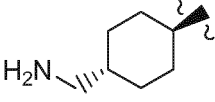
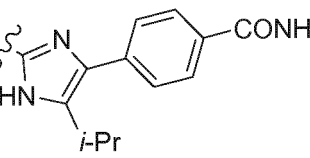
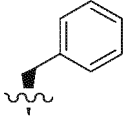
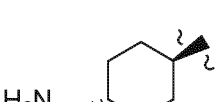
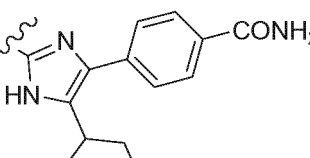
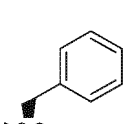
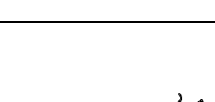
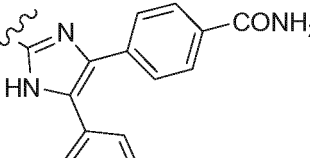
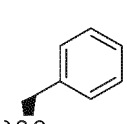
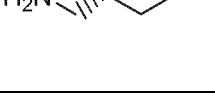
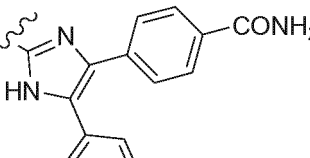
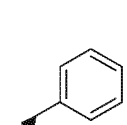
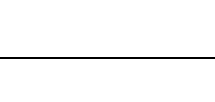
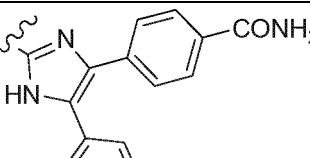
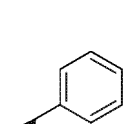
1009			
1010			
1011			
1012			
1013			

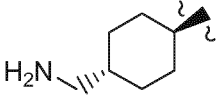
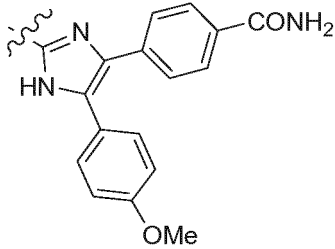
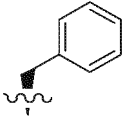
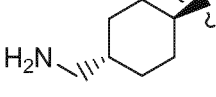
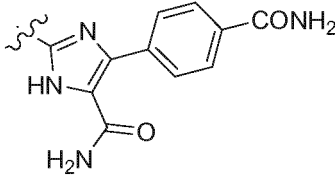
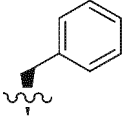
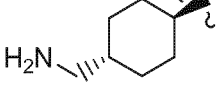
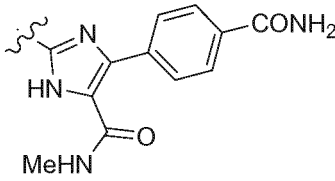
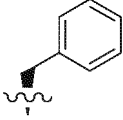
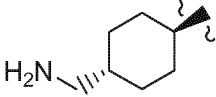
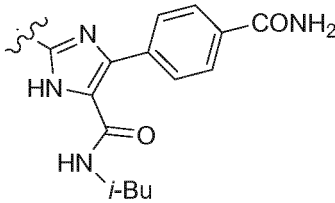
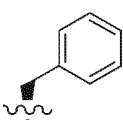
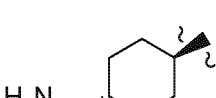
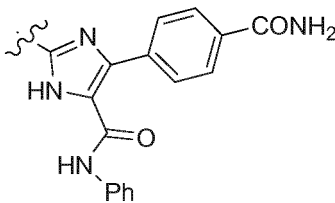
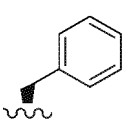
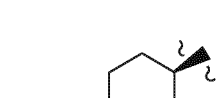
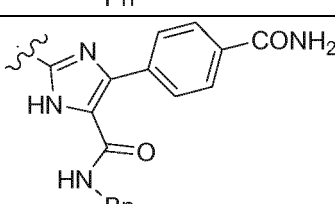
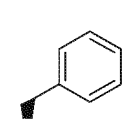
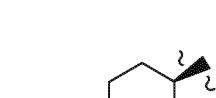
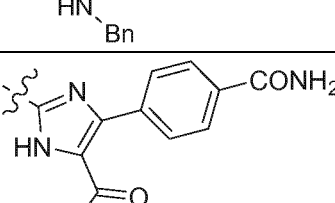
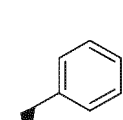
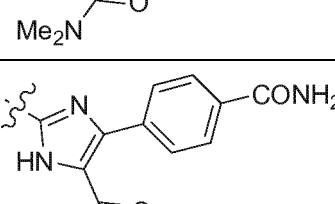
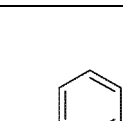
1014			
1016			
1017			
1018			
1019			
1020			

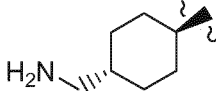
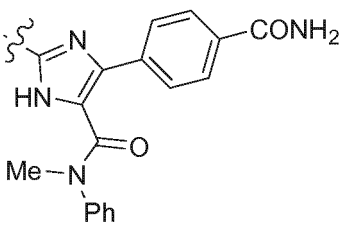
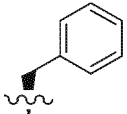
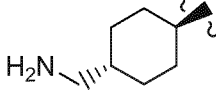
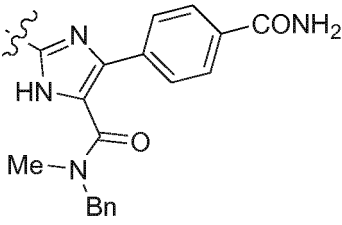
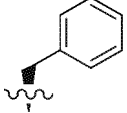
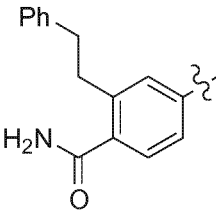
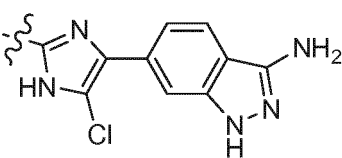
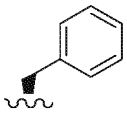
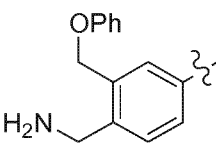
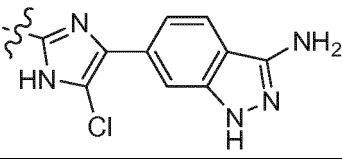
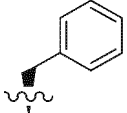
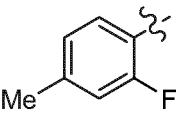
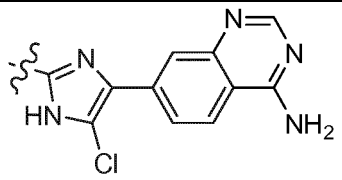
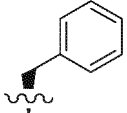
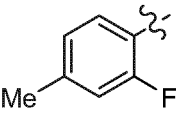
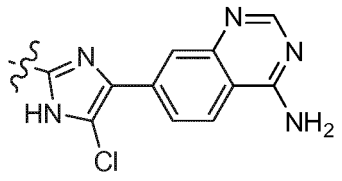
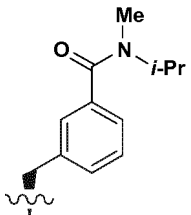
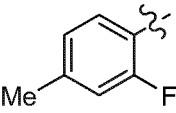
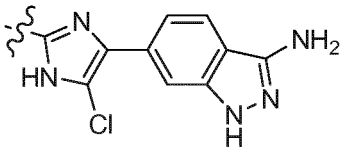
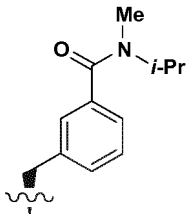
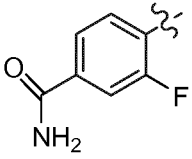
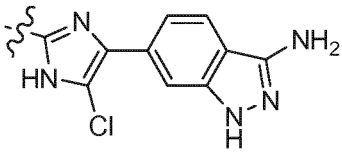
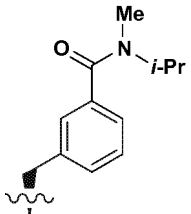
1021			
1022			
1024			
1025			
1028			
1029			

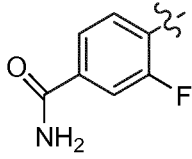
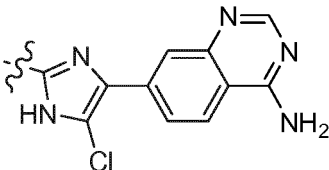
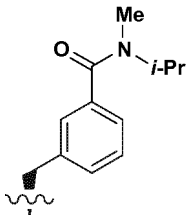
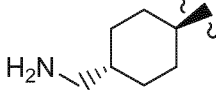
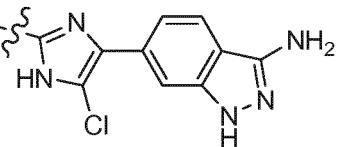
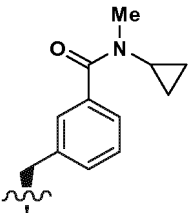
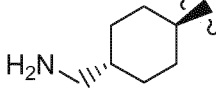
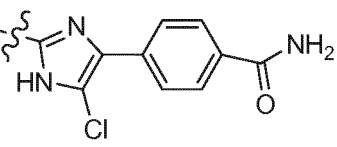
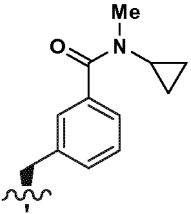
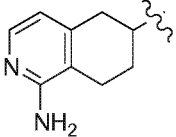
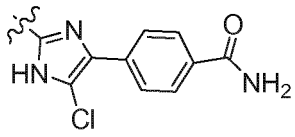
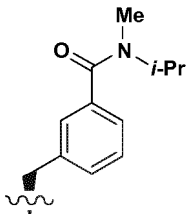
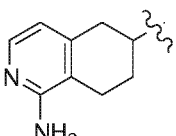
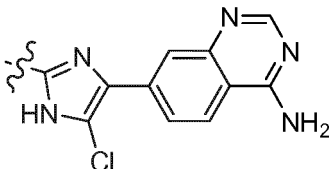
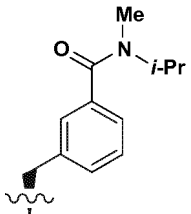
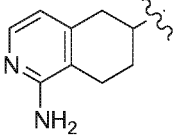
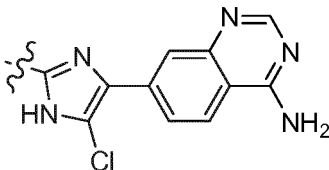
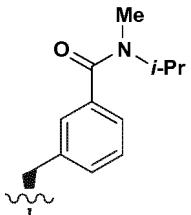
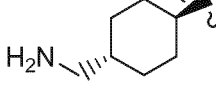
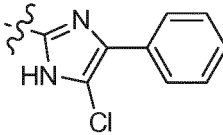
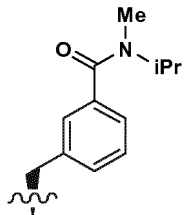
1030			
1031			
1032			
1033			
1034			
1035			
1036			

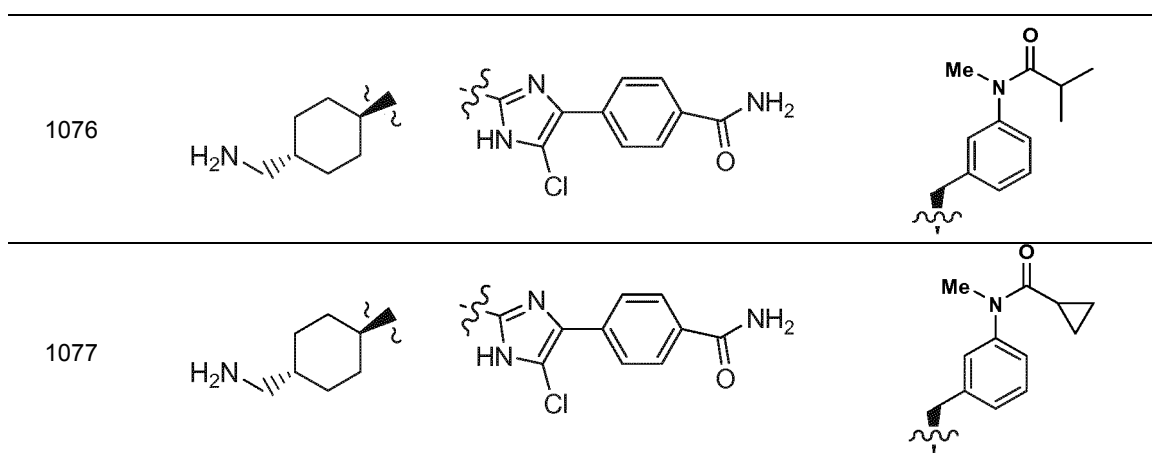
1037			
1038			
1039			
1040			
1041			
1042			

1043			
1044			
1046			
1047			
1048			
1049			
1050			
1051			

1052			
1053			
1054			
1055			
1056			
1057			
1058			
1059			

1060			
1061			
1063			
1064			
1065			
1066			
1067			
1068			

1069			
1070			
1071			
1072			
1073			
1074			
1075			



UTILIDAD

Los compuestos de esta invención son inhibidores del factor XIa y son útiles como anticoagulantes para el tratamiento o prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos (es decir, trastornos asociados con el factor de XIa). En general, un trastorno tromboembólico es una enfermedad circulatoria causada por coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación plaquetaria y/o agregación plaquetaria). La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares o cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón. La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, aunque no de forma limitativa, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protéticas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis. Cabe apreciar que la trombosis incluye la oclusión (por ejemplo, después de una derivación) y reclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria *transluminal* percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden resultar de afecciones que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, complicaciones quirúrgicas o de cirugía, inmovilización prolongada, fibrilación arterial, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicamentos u hormonas y complicaciones de embarazo. El efecto anticoagulante de los compuestos de la presente invención se considera que se debe a la inhibición de serina proteasas implicadas en la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto, más específicamente, la inhibición de los factores de coagulación: factor XIa, factor VIIa, factor IXa, factor Xa, calicreína plasmática o trombina.

Los compuestos de esta invención también son inhibidores de la calicreína plasmática y son útiles como agentes antiinflamatorios para el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con una activación del sistema de activación por contacto (es decir, trastornos asociados a la calicreína plasmática). En general, un trastorno del sistema de activación por contacto es una enfermedad causada por la activación de la sangre en superficies artificiales, incluyendo válvulas protéticas u otros implantes, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, derivación cardiopulmonar, hemodiálisis, microorganismos (por ejemplo, virus, bacterias), u otros procedimientos en los que la sangre está expuesta a una superficie artificial que promueve la activación por contacto, coágulos sanguíneos (es decir, enfermedades que implican la formación de fibrina, activación plaquetaria y/o agregación plaquetaria). También se incluye el síndrome de respuesta inflamatorio sistémico, septicemia, síndrome de la dificultad respiratoria, angioedema hereditario u otras deficiencias heredadas o adquiridas de los componentes de activación por contacto o sus inhibidores (calicreína plasmática, factor XIIa, quinínogeno de alto peso molecular, inhibidor de C1-esterasa). También puede incluir inflamaciones agudas y crónicas de las articulaciones, vasos u otros órganos de mamíferos.

La efectividad de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa purificada relevante, respectivamente y un sustrato sintético apropiado. La relación de hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante se mide tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (para nitroanilina), que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento de la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino metilcumarina, que se controló espectrofotométricamente midiendo el aumento de la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la tasa de absorbancia o cambio de fluorescencia en la presencia del inhibidor indica la inhibición enzimática. Dichos métodos se conocen por un experto en la técnica. Los resultados de

este ensayo se expresan como la constante inhibidora, K_i .

Las determinaciones del factor Xla se hicieron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 al 0,1 % (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific). Se hicieron determinaciones usando Factor Xla humano purificado a una concentración final de 75-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromagenix) a una concentración de 0,0002-0,00025 M. En general, los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares desvelados en los ejemplos anteriores, se han identificado para hacer activos y exhibir K_i de igual a o menos de 15 μ M en el ensayo del Factor Xla, demostrando así la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores específicamente eficaces del Factor Xla de coagulación. Los compuestos más preferidos tienen K_i de igual a o menos de 5 μ M, preferiblemente igual a o menos de 1 μ M, más preferiblemente igual a o menos de 0,5 μ M.

Las determinaciones del Factor VIIa se hicieron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro sódico 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. Las determinaciones se hicieron usando el Factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o el Factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración de ensayo final de 2-5 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 18-35 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; Chromagenix o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del Factor VIIa se considera activos si muestran una K_i igual a o menor de 15 μ M.

Las determinaciones del Factor IXa se hicieron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro sódico 0,1 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. Las determinaciones se hicieron usando el Factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del Factor IXa se considera activos si muestran una K_i igual a o menor de 15 μ M.

Las determinaciones del Factor Xa se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se hicieron usando el Factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración de ensayo final de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; Chromagenix) a una concentración de 0,0002-0,0003 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo del Factor Xa se considera activos si muestran una K_i igual a o menor de 15 μ M.

Las determinaciones de calicreína plasmática se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se hicieron usando calicreína humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; Chromagenix) a una concentración de 0,00008-0,0004 M. El valor K_m usado para el cálculo de K_i fue de 0,00005 a 0,00007 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de calicreína plasmática se consideran activos si muestran una K_i de igual a o menos de 15 μ M.

Las determinaciones de trombina se hicieron en tampón fosfato sódico 0,1 M a un pH de 7,4 que contenía cloruro sódico 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se hicieron usando alfa trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración de ensayo final de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA; Chromagenix) a una concentración de 0,0002 M. En general, los compuestos ensayados en el ensayo de trombina se consideran activos si muestran una K_i igual a o menor de 15 μ M.

En general, los compuestos preferidos de la presente invención han demostrado valores de K_i de igual a o menos de 15 μ M en al menos uno de los ensayos anteriores, confirmando así la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores eficaces de la cascada de coagulación y/o el sistema de activación por contacto y útiles como anticoagulantes para la prevención o tratamiento de trastornos tromboembólicos en mamíferos y/o como agentes antiinflamatorios para la prevención de tratamiento de trastornos inflamatorios en mamíferos.

La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis del sustrato para cada proteasa, se determinó a 25 °C usando el método de Lineweaver y Burk. Se determinaron los valores de K_i permitiendo que la proteasa reaccionase con el sustrato en presencia del inhibidor. Se permitió que las reacciones fueran por periodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (tasa del cambio de la absorbancia o fluorescencia frente al tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i :

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i(1 + S/K_m))$$

para un inhibidor competitivo con un sitio de enlace; o

$$v_s/v_o = A + ((B-A)/1 + ((I C_{50}/(I)^n)))$$

y

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

- 5 para un inhibidor competitivo
donde:

v_o es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia del inhibidor;

- 10 I es la concentración del inhibidor;

A es la actividad mínima restante (usualmente bloqueada a cero);

B es la actividad máxima restante (usualmente bloqueada a 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida del número y cooperatividad de los sitios de unión de inhibidores potenciales;

- 15 IC_{50} es la concentración del inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;

K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;

S es la concentración del sustrato; y K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

- 20 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa o trombina, puede determinarse usando modelos de trombosis *in vivo* pertinentes, incluyendo los modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y los modelos de trombosis de derivación arterio-venosa en conejos *in vivo*.

Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo*:

- 25 El efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención puede demostrarse en el modelo de trombosis de arteria carótida inducida eléctricamente (ECAT) en conejos. En este modelo, los conejos se anestesian con una mezcla de ketamina (50 mg/kg i.m.) y xilazina (10 mg/kg i.m.). La vena femoral y la arteria femoral se aíslan y se cateterizan. La arteria carótida también se aísla de tal manera que el flujo sanguíneo pueda medirse con una sonda
30 de flujo calibrada que se conecta a un medidor de flujo. Se coloca un electrodo de gancho bipolar de acero inoxidable en la arteria carótida y se coloca en caudal en relación con la sonda de flujo como medio para aplicar estímulos eléctricos. Con objeto de proteger el tejido circundante, se coloca una pieza de Parafilm bajo el electrodo.

- Los compuestos de ensayo se consideran eficaces como anticoagulantes basados en su capacidad para mantener
35 el flujo sanguíneo en la arteria carótida después de la inducción de trombosis por un estímulo eléctrico. El compuesto de ensayo o vehículo se da como una infusión intravenosa continua a través de la vena femoral, comenzando 1 hora antes de la estimulación eléctrica y continuando hasta el final del ensayo. La trombosis se induce aplicando una corriente eléctrica directa de 4 mA durante 3 minutos a la superficie arterial externa, usando una unidad de corriente constante y un estimulador de cc. El flujo sanguíneo de la carótida se controla y se observa el tiempo hasta la
40 oclusión (disminución del flujo sanguíneo hasta cero tras la inducción de trombosis) en minutos. El cambio en el flujo sanguíneo observado se calcula como un porcentaje del flujo sanguíneo antes de la inducción de trombosis y proporciona una medida del efecto del compuesto de ensayo en comparación con el caso donde no se administra ningún compuesto. Esta información se usa para estimar el valor de ED_{50} , la dosis que aumenta el flujo sanguíneo al 50 % del control (flujo sanguíneo antes de la inducción de trombosis) y se realiza por una regresión de mínimos
45 cuadrados no lineal.

Modelo de trombosis de derivación arterio-venosa en conejos *in vivo*:

- El efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención se puede demostrar en un modelo de trombosis
50 de derivación arterio-venosa (AV) en conejos. En este modelo, se usan conejos con un peso de 2-3 kg anestesiados con una mezcla de xilazina (10 mg/kg i.m.) y ketamina (50 mg/kg i.m.). Se conecta un dispositivo de derivación AV lleno de solución salina entre la cánula de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza de tubo de tygon de 6 cm que contiene una pieza de hilo de seda. La sangre fluirá de la arteria femoral a través de la derivación AV a la vena femoral. La exposición del flujo de sangre al hilo de seda inducirá la
55 formación de un trombo significativo. Después de cuarenta minutos, se desconecta la derivación y se pesa el hilo de seda cubierto con el trombo. Los agentes de ensayo o vehículos se darán (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación del trombo se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de ID_{50} (dosis que produce un 50 % de inhibición de la formación del trombo) se estiman por regresión lineal.

- 60 El efecto antiinflamatorio de estos compuestos puede demostrarse en un ensayo de extravasación de colorante azul Evans usando un ratón con deficiencia del inhibidor C1-esterasa. En este modelo, los ratones se dosifican con el compuesto de la presente invención, se inyecta el azul Evans a través de la vena de la cola y la extravasación del colorante azul se determina por medios de espectrofotométricos de los extractos de tejido.

- 65 La capacidad de los compuestos de la actual invención para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria

sistémica, por ejemplo, como se observa durante los procedimientos cardiovasculares en bombeo, puede ensayarse en los sistemas de perfusión in vitro o por procedimientos quirúrgicos en bombeo en mamíferos mas grandes, incluyendo perros y bovinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, reducción de pérdida de plaquetas, reducción de complejos de plaquetas/glóbulos blancos, reducción de los niveles de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento y reducción de la activación y/o consumo de las proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, cininógeno de alto peso molecular, inhibidores de C1-esterasa).

La utilidad de los compuestos de la actual invención para reducir o prevenir la morbilidad y/o mortalidad de la septicemia puede evaluarse inyectando a un mamífero huésped bacterias o virus o extractos de los mismos y compuestos de la presente invención. Las lecturas típicas de la eficacia incluyen cambios en la LD50 y la conservación de presión sanguínea.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, particularmente trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, fibrinólisis, regulación de la presión sanguínea e inflamación y cicatrización de heridas catalizada por las clases anteriores de enzimas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de una actividad elevada de la trombina de las serina proteasas mencionadas anteriormente, tal como infarto de miocardio y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de sangre para plasma para el diagnóstico y otros propósitos comerciales.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Estos incluyen otros agentes anticoagulantes o inhibidores de la coagulación, agentes antiplaquetarios o inhibidores de plaquetas, agentes antiinflamatorios, inhibidores de trombina o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz", se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que, cuando se administra en solitario o junto con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para tratar (es decir, prevenir, inhibir o mejorar) la patología tromboembólica y/o inflamatoria o tratar el avance de la enfermedad en un huésped.

Los compuestos de la invención se administran preferiblemente en solitario a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con un agente terapéutico adicional, como se define a continuación, a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Cuando se administran en combinación, la combinación de compuestos es preferiblemente, pero no necesariamente, una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55, se produce cuando el efecto (en este caso, la inhibición de la diana deseada) de los compuestos cuando se administran en combinación, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran en solitario como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra mucho más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad inferior, efecto anticoagulante aumentado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos la presente invención incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes, agentes antitrombina, agentes antiplaquetarios fibrinolíticos, agentes hipolipídicos, agentes antihipertensivos y agentes anti-isquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que se pueden usar en combinación con los compuestos de esta invención, incluyen la warfarina, heparina (heparina sin fraccionar o cualquier heparina comercialmente disponible de bajo peso molecular, por ejemplo, LOVENOX™), aprotinina, pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa incluyendo hirudina y argatroban, así como otros factor VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa, trombina, TAFI, e inhibidores de fibrinógeno conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, representa agentes que inhiben la función plaquetaria, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o secreción granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, pero sin limitación, los diversos fármacos no esteroideos antiinflamatorios (AINE) conocidos tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, doxicam, diclofenaco, sulfinpirazona y piroxicam, incluyendo sales o profármacos

farmacéuticamente aceptables de los mismos. De los AINE, se prefieren aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas adecuados incluyen antagonistas IIb/IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatide y abciximab), antagonistas de receptor de tromboxano-A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de tromboxano-A2-sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa-III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol), e inhibidores PDE V (tal como sildenafil) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, también pretende incluir antagonistas del receptor de ADP (disfosfato de adenosina), preferiblemente antagonistas de los receptores purinérgicos P_2Y_1 y P_2Y_{12} , siendo incluso más preferido P_2Y_{12} . Los antagonistas del receptor P_2Y_{12} preferidos incluyen ticlopidina y clopidogrel, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Clopidogrel es un agente incluso más preferido. Ticlopidina y clopidogrel también son compuestos preferidos ya que se conoce que son respetables con el tracto gastrointestinal en uso. Los compuestos de la presente invención también pueden dosificarse en combinación con aprotinina.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombina), como se usa en el presente documento, representa inhibidores de la trombina de serina proteasa. Inhibiendo la trombina, se alteran diversos procesos mediados por trombina, tal como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción granular del inhibidor-1 activador de plasminógeno y/o serotonina), la activación celular endotelial, reacciones inflamatorias y/o la formación de fibrina. Se conocen diversos inhibidores de trombina por un experto en la técnica y estos inhibidores se contemplan en uso junto con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y argatroban, incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y boropéptidos incluyen derivados de N-acetilo y de péptido de ácido borónico, tal como derivados de ácido alfa-aminoborónico C-terminal de lisina ornitina, arginina, homoarginina y análogos correspondientes de isotiouronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, a los que se hace referencia en el presente como hirulogos, tal como la disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, representa agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen el activador de plasminógeno de tejido (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de los inhibidores de activador de plasminógeno de tejido), inhibidores de alfa-2-antiplasmina y complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno anisolado, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en el presente documento, refiere al complejo activador de la estreptocinasa del plasminógeno anisolado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea n.º 028.489. El término urocinasa, como se usa en el presente documento, pretende representar la urocinasa tanto de cadena dual como sencilla, refiriéndose la última en el presente documento también como prourocinasa.

Los ejemplos de agentes antiarrítmicos apropiados para su uso en combinación con los presentes compuestos incluyen: agentes de clase I (tal como propafenona); agentes de clase II (tal como carvedilol y propranolol); agentes de clase III (tal como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes de clase IV (tal como diltiazem y verapamilo); abridores de los canales de K^+ tales como inhibidores de I_{ACh} , e inhibidores de I_{Kur} (por ejemplo, compuestos tales como los desvelados en el documento WO01/40231).

La expresión agentes antihipertensivos, como se usa en el presente documento, incluyen: alfabloqueadores adrenérgicos; betabloqueadores adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mibefradilo); diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, etacrínico y tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona); inhibidores de renina; inhibidores enzimáticos convertidores de angiotensina (ACE) (por ejemplo, captopril, lisinopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas del receptor de angiotensina-II (por ejemplo, irbestatina, losartán, valsartán); antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrsentán y compuestos desvelados en las Patentes de Estados Unidos n.º 5.612.359 y 6.043.265); antagonistas duales de ET/AII (por ejemplo, compuestos desvelados en el documento WO 00/01389); inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de ACE/NEP, por ejemplo omapatrilat, gemopatrilat, nitratos); y β -bloqueantes (por ejemplo, propranolol, nadolo o carvedilol).

Los ejemplos de glicósidos cardíacos apropiados para su uso junto con los compuestos de la presente invención incluyen digitalis y ouabaina.

Los ejemplos de antagonistas del receptor mineralocorticoide apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen esprionolactona y epliriona.

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos apropiados y terapias de perfil lipídico para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen: inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina,

lovastatina, atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, NK-104 (a.k.a. itavastatina o nisvastatina o nisbastatina y ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes del ácido biliar (tal como questran); inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; inhibidores de lipooxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol; e inhibidores de la proteína transferida por éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414).

Los ejemplos de agentes antidiabéticos apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen: biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); insulinas (incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina); meglitidinas (por ejemplo, repaglinida); sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida y glipizida); combinaciones biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiozolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas alfa PPAR, agonistas gamma PPAR, agonistas duales alfa/gamma PPAR, inhibidores de SGLT2, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2) tal como los desvelados en el documento WO00/59506, péptido 1 tipo glucagón (GLP-1), e inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP4).

Los ejemplos de agentes antidepresivos apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen nefazodona y sertralina.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen: prednisona, dexametasona, enbrel; inhibidores de proteína tirosina cinasa (PTK); inhibidores de ciclooxigenasa (incluyendo AINE, e inhibidores de COX-1 y/o COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; prxicam; naproxeno; celecoxib; y/o rofecoxib.

Los ejemplos de agentes antiosteoporosis apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen alendronato y raloxifeno.

Los ejemplos de las terapias de reemplazo hormonal adecuados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen estrógeno (por ejemplo, estrógenos conjugados) y estradiol.

Los ejemplos de agentes antiobesidad apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen orlistat e inhibidores de aP2 (tal como los desvelados en el documento WO00/59506).

Los ejemplos de agentes antiansiedad apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

Los ejemplos de agentes antiansiedad apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen diazepam, lorazepam, buspirona y pamoato de hidroxizina.

Los ejemplos de agentes antiproliferativos apropiados para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina, epitilonas, cisplatino y carboplatino.

Los ejemplos de agentes de enfermedad de reflujo gastroesofágico y anti-úlceras para su uso junto con los compuestos la presente invención incluyen famotidina, ranitidina y omeprazol.

La administración de los compuestos de la presente invención (es decir, un primer agente terapéutico) junto con al menos un agente terapéutico adicional (es decir, un segundo agente terapéutico), preferiblemente proporciona una ventaja de eficacia sobre los compuestos y agentes en solitario, preferiblemente mientras permiten el uso de dosis más bajas de cada uno. Una dosis más baja minimiza el potencial de efectos secundarios, proporcionando así un aumento del margen de seguridad. Se prefiere que al menos uno de los agentes terapéuticos se administren en una dosis subterapéutica. Es incluso más preferido que todos los agentes terapéuticos se administren en dosis subterapéuticas. Subterapéutico pretende hacer referencia a una cantidad de un agente terapéutico que por sí mismo no proporciona el efecto terapéutico deseado para la afección o enfermedad a tratar. La combinación sinérgica pretende hacer referencia a que el efecto observado de la combinación es mayor que la suma de los agentes individuales administrados en solitario.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de trombina. Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran trombina. Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en ensayos de diagnóstico que implican trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida, se puede determinar por la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo, S2366 para el Factor XIa, a una serie de soluciones que contienen la muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se concluirá que el Factor XIa estaba presente.

Los compuestos selectivos y extremadamente potentes de la presente invención, aquellos que tienen valores de K_i menores de o iguales a $0,001 \mu\text{M}$ contra la proteasa diana y mayores de o iguales a $0,1 \mu\text{M}$ frente a otras proteasas, también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican la cuantificación de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, la cantidad de Factor XIa en muestras de suero podrá determinarse por la titulación cuidadosa de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un inhibidor del Factor XIa potente y selectivo de la presente invención.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno tromboembólico (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. "Que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para fabricar, almacenar, enviar y/o para la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende incluir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información mencionada se determinará normalmente por la agencia reguladora a cargo del área en el que se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto indica específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica se ha aprobado. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, película, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se ha formado (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

DOSIFICACIÓN Y FORMULACIÓN

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en dichas formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando formas de dosificación ya conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero, en general, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, de los factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y sus modo y vía de administración;

la especie, la edad, del sexo, la salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y alcance de los

síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestar o detener el avance del trastorno tromboembólico.

- 5 A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una única dosis
- 10 diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatros veces al día.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por

15 supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Normalmente, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados en el presente documento como vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales,

20 cápsulas, elixires, jarabes y similares, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol,

25 sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, vehículo inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas

30 naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar con diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol o óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoilol. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico,

45 polioctoésteres, poliactales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,5-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

50

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para

55 fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saporíferos, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

60

En general, agua, un aceite adecuado, una solución salina, dextros acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferiblemente una sal hidrosoluble del

65

principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

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

Cuando los compuestos de esta invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos de compuesto de la presente invención y aproximadamente de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de esta invención pueden estar generalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran junto con un agente antiplaquetario, a modo orientativo, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 1 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran junto con un agente trombolítico, normalmente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y en el caso de agentes trombolíticos, la dosificación usual del agente trombolítico cuando se administra en solitario, se puede reducir en aproximadamente un 70-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.

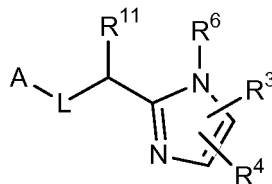
Cuando se administran dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores con el compuesto de la presente invención, se pueden reducir generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica, con respecto a la dosis usual del agente cuando se administra en solitario, en vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

Particularmente, cuando se proporciona como una única unidad de dosificación, existe un potencial para una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la Fórmula I y un segundo agente terapéutico se combinan en una única unidad de dosificación, estos se formulan de manera que, aunque los principios activos se combinen en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo se puede recubrir de forma entérica. Al recubrir de forma entérica uno de los principios activos, es posible, no solamente minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino más bien se libere en los intestinos. Uno de los principios activos se puede también recubrir con un material que afecte una liberación sostenida a través del tracto gastrointestinal y sirva también para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede recubrirse adicionalmente de forma entérica de tal forma que la liberación de este componente suceda solamente en el intestino. Todavía otro enfoque implicará la formulación de un producto de combinación en el que un componente se recubre con un polímero de liberación entérica y/o sostenida y el otro componente también se recubre con un polímero tal como uno de grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados que se conocen en la técnica, con el fin de separar además los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención ya sea administrados en una forma de dosis unitaria o administrados en forma separadas pero al mismo tiempo por la misma forma, serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica, una vez equipados con la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

A es carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R² o un heterociclo de 5 a 12 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-1 R¹ y 0-3 R²; siempre y cuando A sea un heterociclo que contenga uno o más átomos de nitrógeno, A no esté unido a L a través de ninguno de los átomos de nitrógeno en el anillo A;

L es -C(O)NH- o -NHC(O)-;

R¹ es, independientemente en cada caso, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₃), -NH(alquilo C₁₋₃)₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -(CH₂)_rNR⁷CO₂R^a, -CH₂NH₂, -CH₂NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH(alquilo C₁₋₃), -CH₂CH₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -CH(alquilo C₁₋₄)NH₂, -C(alquilo C₁₋₄)₂NH₂, -C(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, =NR⁸, -NR⁸CR⁸(=NR^{8a}), F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, -(CH₂)_rOR^a, -(CH₂)_rSR^a, CN, 1-NH₂-1-ciclopropilo o alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^{1a};

R^{1a} es H, -C(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NR⁸CH(=NR^{8a}), -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, F, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, -NR⁹SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo o -(CF₂)_rCF₃;

R² es, independientemente en cada caso, H, =O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, CHF₂, CN, NO₂, OR^a, SR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)₂NR⁸R⁹, -NR⁸S(O)₂R^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{2a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{2b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{2b}; R^{2a} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, =O, =NR⁸, CN, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)R^c o -S(O)₂R^c;

R^{2b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, I, =O, =NR⁸, CN, NO₂, OR^a, SR^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)₂NR⁸R⁹, -S(O)₂R^c, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄; como alternativa, cuando los grupos R¹ y R² están sustituidos en átomos adyacentes en el anillo, pueden tomarse junto con los átomos en el anillo a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende: átomos de carbono y 0-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dichos carbociclo o heterociclo están sustituidos con 0-2 R^{2b};

R³ es un carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d};

R^{3a} es, independientemente en cada caso, =O, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, NO₂, CN, -(CH₂)_rOR^{3b}, -(CH₂)_rSR^{3b}, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(=NR^{8a})NR⁸R⁹, -NHC(=NR^{8a})NR⁷R⁸, -NR⁸CH(=NR^{8a}), -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, =NR⁸, -(CH₂)_rNR⁸C(O)R^{3b}, -(CH₂)_rNR⁸C(O)₂R^{3b}, -(CH₂)_rS(O)_pNR⁸R⁹, -(CH₂)_rNR⁸S(O)_pR^{3c}, -S(O)_pR^{3c}, -S(O)_pR^{3c}, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rCO₂R^{3b}, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, -(CH₂)_rOC(O)NR⁸R⁹, -NHCOCF₃, -NHCO₂CF₃, -SO₂NHR^{3b}, -SO₂NHCOR^{3c}, -SO₂NHCO₂R^{3c}, -CONHSO₂R^{3c}, -NHSO₂R^{3c}, -CONHOR^{3b}, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₆ sustituido con R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido por R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido por R^{3d}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

como alternativa, cuando dos grupo R^{3a} están situados en átomos adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R^{3d} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3d};

R^{3b} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

R^{3c} es, independientemente en cada caso, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{3d}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{3d} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en

done dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3d};

R^{3d} es, independientemente en cada caso, H, =O, -(CH₂)_rOR^a, F, Cl, Br, CN, NO₂, -(CH₂)_rNR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷C(O)R^b, -C(O)NR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R^c, -S(O)_pR^c, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d.

R⁴ es H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b};

R^{4a} es, independientemente en cada caso, H, F, =O, alquilo C₁₋₆, OR^a, SR^a, CF₃, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)_pR^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b};

R^{4b} es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, F, Cl, Br, I, OR^a, SR^a, CN, NO₂, CF₃, -SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄;

R⁶ es H;

R⁷ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀, -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)R^c, -CHO, -C(O)₂R^c, -S(O)₂R^c, -CONR⁸R^c, -OCONHR^c, -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(alquilo C₁₋₄) o -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(arilo C₆₋₁₀); en donde dichos alquilo, carbociclo, heteroarilo y arilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R⁸ es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo o -(CH₂)_n-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en donde dichos alquilo, fenilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

como alternativa, R⁷ y R⁸, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R^{8a} es, independientemente en cada caso, H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, (aril C₆₋₁₀)-alcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_n-fenilo, -(CH₂)_n-(heteroarilo de 5-10 miembros), -C(O)R^c, -C(O)₂R^c, -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(alquilo C₁₋₄) o -C(O)O-(alquil C₁₋₄)OC(O)-(arilo C₆₋₁₀); en donde dichos fenilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R^g es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo; en donde dichos alquilo y fenilo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R^{9a} es, independientemente en cada caso, H, alquilo C₁₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R⁸ y R⁹, cuando están unidos al mismo nitrógeno, se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_rC(O)NR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{11a}, -(CR¹⁴R¹⁵)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o -(CR¹⁴R¹⁵)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b};

R^{11a} es, independientemente en cada caso, H, =O, alquilo C₁₋₄, OR^a, CF₃, SR^a, F, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -S(O)_pR^c, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y sustituido con 0-3 R^d;

R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -SOR^c, -SO₂R^c, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -NR⁸C(O)₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

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

R¹⁴ y R¹⁵ son, independientemente en cada caso, H, F o alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R¹⁴ se combina con R¹⁵ para formar =O;

R^a es, independientemente en cada caso, H, CF₃, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇, -(CH₂)_r-arilo C₆₋₁₀ o -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p; en donde dichos grupos cicloalquilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con 0-2 R^f;

R^b es, independientemente en cada caso, CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^d o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^d;

R^c es, independientemente en cada caso, CF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^f, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^f, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 10 miembros, (arilo C₆₋₁₀)-alquilo C₁₋₄ o (heteroarilo de 5 a 10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde dichos grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 0-3 R^f;

R^d es, independientemente en cada caso, H, =O, =NR⁸, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁷R⁸, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^a, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e o alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^e;

R^e es, independientemente en cada caso, =O, OR^a, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR⁸R⁹, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -NR⁸C(O)R^a, -C(O)NR⁷R⁸, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR⁸SO₂CF₃, -NR⁸SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo o -(CF₂)_rCF₃;

R^f es, independientemente en cada caso, H, =O, -(CH₂)_n-OR^g, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, -NR^{9a}R^{9a}, -C(O)R^g, -C(O)OR^g, -NR^{9a}C(O)R^g, -C(O)NR^{9a}R^{9a}, -SO₂NR^{9a}R^{9a}, -NR^{9a}SO₂NR^{9a}R^{9a}, -NR^{9a}SO₂-alquilo C₁₋₄, -NR^{9a}SO₂CF₃, -NR^{9a}SO₂-fenilo, -S(O)₂CF₃, -S(O)_p-alquilo C₁₋₄, -S(O)_p-fenilo, -(CF₂)_rCF₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o -(CH₂)_n-fenilo;

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

n, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

p, en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4;

con la condición de que:

(a) cuando L es -C(O)NH-, R³ no sea 2,4-diclorofenilo, 4-nitrofenilo o pentafluorofenilo;

(b) cuando L es -C(O)NH-, R¹¹ no sea -CH₂-(3-indolilo), -(CH₂)₄NHCO₂(t-Bu) o -(CH₂)₄NH₂.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R³ es fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, indanilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}; R⁴ es H, F, Cl, Br, I, OCF₃, CF₃, OR^a, SR^a, CN, NO₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁷C(O)R^b, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b}; y

R¹¹ es haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_r-CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{11a}, -(CH₂)_r-carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{11b} o un -(CH₂)_r-heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{11b}.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

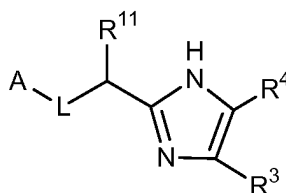
R¹ es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, -NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO₂(t-Bu), -CH(Me)NH₂, -C(Me)₂NH₂, -NH₂Et, -NHCO₂(t-Bu), -NHCO₂Bn, -SO₂NH₂, OR^a o -CH₂R^{1a};

R³ es fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, indanilo sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a} y 0-1 R^{3d};

R⁴ es H, F, Cl, Br, CF₃, OMe, NH₂, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b}; y

R¹¹ es alquilo C₁₋₆, -CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b}.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



(II)

o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

A está sustituido con 0-1 R^1 y 0-2 R^2 y se selecciona de: cicloalquilo C_{3-7} , fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-

dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo; R^1 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, $-NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCO_2Bn$, $-CH_2NHCO_2(t-Bu)$, $-CH(Me)NH_2$, $-CMe_2NH_2$, $-NH_2Et$, $-NHCO_2(t-Bu)$, $-NHCO_2Bn$, $-SO_2NH_2$, OR^a o $-CH_2R^{1a}$; R^3 es fenilo sustituido con 0-2 R^{3a} , naftilo sustituido con 0-2 R^{3a} , indanilo sustituido con 0-2 R^{3a} o un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{3a} ;

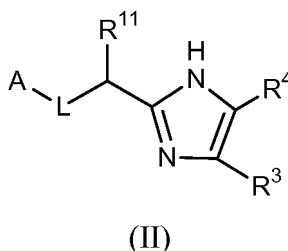
R^4 es H, F, Cl, Br, OMe, NH_2 , CF_3 , CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{4a} , fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{4b} ;

R^{11} es alquilo C_{1-6} , $-CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2CH_2CONR^8R^9$, $-CH_2OBn$, $-CH_2SBn$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-7} sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -fenilo sustituido con 0-2 R^{11b} , $-(CH_2)_r$ -naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o $-(CH_2)_r$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 0-2 R^{11b} y seleccionado entre tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo; y

R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, CF_3 , OMe, OEt, O(*i*-Pr), OCF_3 , $OCHF_2$, CN, OPh, OBn, NO_2 , $-NH_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^b$, $-NR^8C(O)_2R^c$, $-S(O)_pNR^8R^9$, $-NR^8S(O)_pR^c$, $-SO_2R^c$, alquilo C_{1-4} , Ph o Bn;

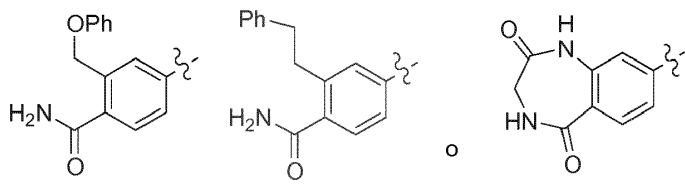
como alternativa, cuando dos grupos R^{11b} son sustituyentes en átomos adyacentes, pueden tomarse junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p y sustituidos con 0-2 R^9 .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

A es 4- CH_2NH_2 -ciclohexilo, 4- CO_2Me -ciclohexilo, 4- $CONH_2$ -ciclohexilo, 4- $NHCO_2(t-Bu)$ -ciclohexilo, 4- $NHCO_2Bn$ -ciclohexilo, fenilo, 4-Me-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4- CH_2NH_2 -fenilo, 3- $CONH_2$ -fenilo, 4- $CONH_2$ -fenilo, 3-amidino-fenilo, 4-amidino-fenilo, 2-F-4-Me-fenilo, 2-Bn-4- CH_2NH_2 -fenilo, 4- SO_2NH_2 -fenilo, 2-F-5-OMe-fenilo, 2-F-4-Cl-fenilo, 2-F-4- CH_2NH_2 -fenilo, 2-F-4- $CONH_2$ -fenilo, 2-Cl-4- $CONH_2$ -fenilo, 2-Et-4- CH_2NH_2 -fenilo, 2-NHET-4- CH_2NH_2 -fenilo, 2-OMe-4- $CONH_2$ -fenilo, 3-OMe-4- $CONH_2$ -fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 3-Cl-tien-2-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, indazol-6-ilo, 3- NH_2 -indazol-6-ilo, 3- NH_2 -indazol-5-ilo, 1-Me-3- NH_2 -indazol-6-ilo, 3- NH_2 -benzoisoxazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, 2-COPh-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, 2- CO_2Bn -1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, 1- NH_2 -isoquinolin-6-ilo, 1- NH_2 -3-Me-isoquinolin-6-ilo, 1- NH_2 -5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-6-ilo, 4- NH_2 -quinazolin-7-ilo, 3H-quinazolin-4-on-7-ilo,

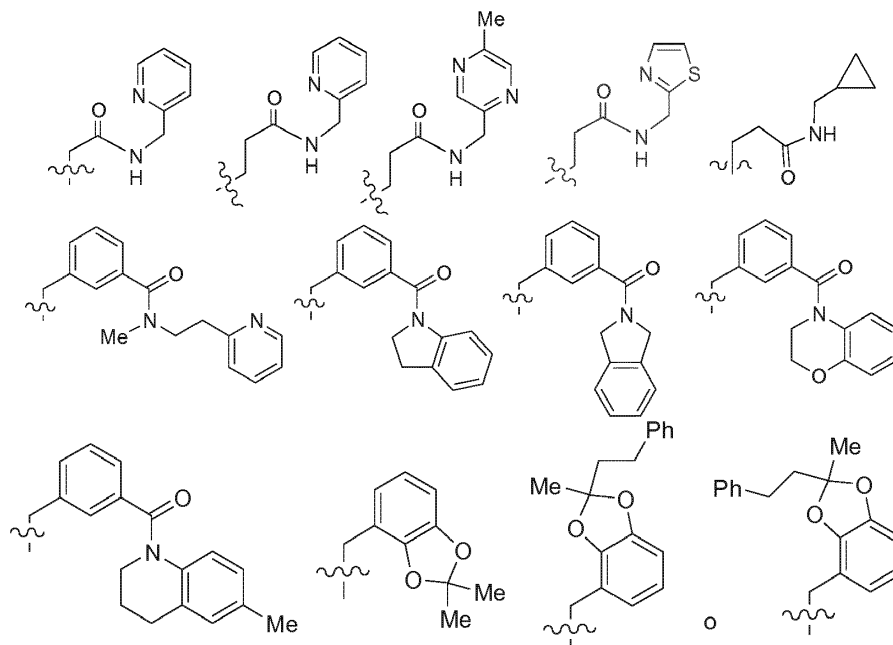


R^3 es fenilo, 3-bifenilo, 4-bifenilo, 3,4-metilenodioxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3- NH_2 -fenilo, 3- NMe_2 -fenilo, 4-OPh-fenilo, 4-OBn-fenilo, 4-(f-butoximetil)-fenilo, 4- SO_2Me -fenilo, 3-CN-fenilo, 4-CN-fenilo, 3-F-fenilo, 4-F-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 3-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 3-OH-fenilo, 4-OH-fenilo, 2-OMe-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4-OMe-fenilo, 3- CF_3 -fenilo, 4- CF_3 -fenilo, 3- CO_2H -fenilo, 4- CO_2H -fenilo, 3- CO_2Me -fenilo, 4- CO_2Me -fenilo, 3- CH_2CO_2H -fenilo, 4- CH_2CO_2H -fenilo, 4- CH_2CO_2Me -fenilo, 3- CH_2CO_2Et -fenilo, 4- CH_2CO_2Et -fenilo, 3- $CONH_2$ -fenilo, 4- $CONH_2$ -fenilo, 3- CH_2CONH_2 -fenilo, 4- CH_2CONH_2 -fenilo, 4- $CONHMe$ -fenilo, 4- $CONMe_2$ -fenilo, 4-amidino-fenilo, 3-NHCOMe-fenilo, 4-NH-COMe-fenilo, 4-NHCO₂Me-fenilo, 4- SO_2NH_2 -fenilo, 3-NHSO₂Me-fenilo, 4-NHSO₂Me-fenilo, 2,4-diF-fenilo,

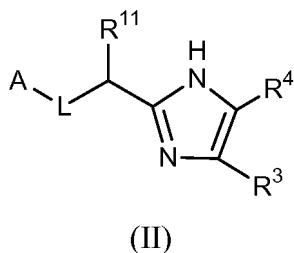
3-F-4-CN-fenilo, 3-CN-5-F-fenilo, 3-F-4-CONH₂-fenilo, 3-CO₂H-4-CN-fenilo, 3-NMe₂-4-CN-fenilo, 3-Ph-4-CONH₂-fenilo, 4-(2-oxo-1-piperidino)-fenilo, tiazol-2-ilo, 4-CO₂Me-tiazol-2-ilo, 4-CONH₂-tiazol-2-ilo, 1-Bn-piazol-4-ilo, 5-Ph-oxazol-2-ilo, 5-CONH₂-tien-2-ilo, 5-CO₂H-tien-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-NH₂-pirid-3-ilo, benzoimidazol-2-ilo, 1-Me-benzoimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo, 4-imino-3,4-dihidro-2H-ftalazin-1-on-7-ilo, 3-(5-tetrazolil)-fenilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-6-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-5-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo;

R⁴ es H, Me, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-NH₂-6-indazolilo; y

R¹¹ es Me, neopentilo, ciclohexilmetilo, -CH₂CH₂CONHBn, -CH₂CH₂CONH(CH₂CH₂Ph), -CH₂CH₂CON(Me)Bn, bencilo, fenitilo, 2-Me-bencilo, 3-Me-bencilo, 4-Me-bencilo, 2-F-bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 2-Cl-bencilo, 3-Cl-bencilo, 4-Cl-bencilo, 2-Br-bencilo, 3-Br-bencilo, 4-Br-bencilo, 3-CF₃-bencilo, 4-CF₃-bencilo, 2-NH₂-bencilo, 3-NH₂-bencilo, 2-NO₂-bencilo, 3-NO₂-bencilo, 4-NO₂-bencilo, 3-OMe-bencilo, 4-OMe-bencilo, 3-OCF₂H-bencilo, 2-OCF₃-bencilo, 3-OCF₃-bencilo, 2-OPh-bencilo, 3-OPh-bencilo, 2-OBn-bencilo, 3-OBn-bencilo, 4-OBn-bencilo, 4-COPh-bencilo, 3-CO₂H-bencilo, 3-CO₂Me-bencilo, 3-NHAc-bencilo, 2-NHCOPh-bencilo, 2-NHCOBn-bencilo, 3-NHCOBn-bencilo, 3-N(Me)COPh-bencilo, 3-(-NHCOCH₂CH₂Ph)-bencilo, 2-NHSO₂Ph-bencilo, 3-NHSO₂Ph-bencilo, 3-[SO₂N(Me)Ph]-bencilo, 3-[N(Me)SO₂Ph]-bencilo, 3-[CONH(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(*t*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(isopentil)]-bencilo, 3-[CONH(2-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-F-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(1-naftil)]-bencilo, 3-(CONHBn)-bencilo, 3-[CONH(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CONH(4-OMe-Bn)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂Ph]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-OMe-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(2-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(3-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(CH₂)₃Ph]-bencilo, 3-[CONMe₂]-bencilo, 3-[CON(Me)(Et)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Pr)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CON(Me)Ph]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-CON(Me)Bn-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(CH₂CH₂Ph)]-bencilo, 3-[CON(Et)Ph]-bencilo, 3-[CO(1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(4-Ph-1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino)]-bencilo, 2-Ph-bencilo, 3-Ph-bencilo, 4-Ph-bencilo, 3-fenitil-bencilo, -CH₂OBn, -CH₂SBn, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-Bn-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

R^3 es 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo, isoquinolin-5-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-8-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, 2,4-diaminoquinazolin-7-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

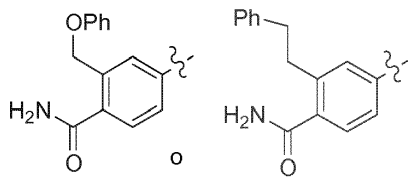
R^1 es, independientemente en cada caso, F, Cl, Me, Et, -NH₂, -C(=NH)NH₂, -C(O)NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂NHCO₂Bn, -CH₂NHCO₂(*t*-Bu), -CH(Me)NH₂, -C(Me)₂NH₂, -NH₂Et, -NHCO₂(*t*-Bu), -NHCO₂Bn, -SO₂NH₂, OR^a o -CH₂R^{1a};
 R^4 es H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b};
 R^{11} es alquilo C₁₋₆, -CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂CH₂CONR⁸R⁹, -CH₂OBn, -CH₂SBn, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-fenilo sustituido con 0-2 R^{11b}, -(CH₂)_r-naftilo sustituido con 0-2 R^{11b} o -(CH₂)_r-heterociclo de 5-10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^{11b}; y
 R^{11b} es, independientemente en cada caso, H, F, Cl, Br, CF₃, OMe, OEt, O(*i*-Pr), OCF₃, OCHF₂, CN, OPh, OBn, NO₂, -NH₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR⁸R⁹, -NR⁸C(O)R^b, -N⁸CO₂R^c, -S(O)_pNR⁸R⁹, -NR⁸S(O)_pR^c, -SO₂R^c, alquilo C₁₋₆, Ph o Bn.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que:

A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-2 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo.

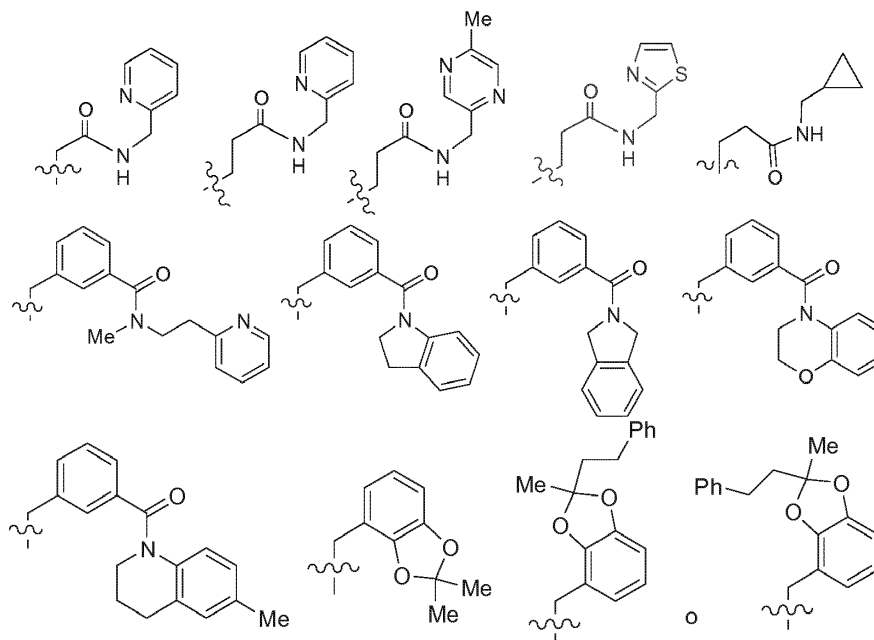
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo, 4-CO₂Me-ciclohexilo, 4-CONH₂-ciclohexilo, 4-NHCO₂(*t*-Bu)-ciclohexilo, 4-NHCO₂Bn-ciclohexilo, fenilo, 4-Me-fenilo, 3-OMe-fenilo, 4-CH₂NH₂-fenilo, 3-CONH₂-fenilo, 4-CONH₂-fenilo, 3-amidino-fenilo, 4-amidino-fenilo, 2-F-4-Me-fenilo, 2-Bn-4-CH₂NH₂-fenilo, 4-SO₂NH₂-fenilo, 2-F-5-OMe-fenilo, 2-F-4-Cl-fenilo, 2-F-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-F-4-CONH₂-fenilo, 2-Cl-4-CONH₂-fenilo, 2-Et-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-NH₂Et-4-CH₂NH₂-fenilo, 2-OMe-4-CONH₂-fenilo, 3-OMe-4-CONH₂-fenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo, 3-Cl-tien-2-ilo, indol-5-ilo, indol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 1-Me-3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-benzoisoxazol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-COPh-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 2-CO₂Bn-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-on-6-ilo, 2H-isoquinolin-1-on-6-ilo, isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-3-Me-isoquinolin-6-ilo, 1-NH₂-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilo, 4-NH₂-quinazolin-7-ilo, 3H-quinazolin-4-on-7-ilo,



R^4 es H, Me, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-NH₂-6-indazolilo; y
 R^{11} es Me, neopentilo, ciclohexilmetilo, -CH₂CH₂CONHBn, -CH₂CH₂CONH(CH₂CH₂Ph), -CH₂CH₂CON(Me)Bn, bencilo, fenitilo, 2-Me-bencilo, 3-Me-bencilo, 4-Me-bencilo, 2-F-bencilo, 3-F-bencilo, 4-F-bencilo, 2-Cl-bencilo, 3-Cl-bencilo, 4-Cl-bencilo, 2-Br-bencilo, 3-Br-bencilo, 4-Br-bencilo, 3-CF₃-bencilo, 4-CF₃-bencilo, 2-NH₂-bencilo, 3-NH₂-bencilo, 2-NO₂-bencilo, 3-NO₂-bencilo, 4-NO₂-bencilo, 3-OMe-bencilo, 4-OMe-bencilo, 3-OCF₂H-bencilo, 2-OCF₃-bencilo, 3-OCF₃-bencilo, 2-OPh-bencilo, 3-OPh-bencilo, 2-OBn-bencilo, 3-OBn-bencilo, 4-OBn-bencilo, 4-COPh-bencilo, 3-CO₂H-bencilo, 3-CO₂Me-bencilo, 3-NHAc-bencilo, 2-NHCOPh-bencilo, 2-NHCOBn-bencilo, 3-NHCOBn-bencilo, 3-N(Me)COPh-bencilo, 3-(NHCOCH₂CH₂Ph)-bencilo, 2-NHSO₂Ph-bencilo, 3-NHSO₂Ph-bencilo, 3-[SO₂N(Me)Ph]-bencilo, 3-[N(Me)SO₂Ph]-bencilo, 3-[CONH(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(*t*-Bu)]-bencilo, 3-[CONH(isopentil)]-bencilo, 3-[CONH(2-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(4-F-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(1-naftil)]-bencilo, 3-(CONHBn)-bencilo, 3-[CONH(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CONH(4-OMe-Bn)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂Ph]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-OMe-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(2-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(3-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONHCH₂CH₂(4-Cl-Ph)]-bencilo, 3-[CONH(CH₂)₃Ph]-bencilo, 3-[CONMe₂]-bencilo, 3-[CON(Me)(Et)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Pr)]-bencilo, 3-[CON(Me)(*i*-Bu)]-bencilo, 3-[CON(Me)Ph]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Me-Ph)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Me-Ph)]-

bencilo, 3-[CON(Me)Bn]-bencilo, 3-[CON(Me)(3-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(4-Cl-Bn)]-bencilo, 3-[CON(Me)(CH₂CH₂Ph)]-bencilo, 3-[CON(Et)Ph]-bencilo, 3-[CO(1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(4-Ph-1-piperidino)]-bencilo, 3-[CO(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino)]-bencilo, 2-Ph-bencilo, 3-Ph-bencilo, 4-Ph-bencilo, 3-fenetil-bencilo, -CH₂OBn, -CH₂SBn, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, tiazol-4-ilmetilo, pirid-2-ilmetilo, pirid-3-ilmetilo, pirid-4-ilmetilo, 1-Bn-imidazol-4-ilmetilo, benzotiazol-2-ilmetilo,



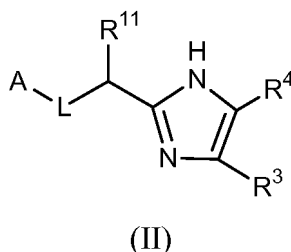
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo, 4-NHCO₂(*t*-Bu)-ciclohexilo, 4-NHCO₂Bn-ciclohexilo o 1-NH₂-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-6-ilo;
 R³ es indazol-5-ilo, indazol-6-ilo, 3-NH₂-indazol-5-ilo, 3-OH-indazol-5-ilo, 3-NH₂-indazol-6-ilo, 3-NH₂-4-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-5-F-indazol-6-ilo, 3-NH₂-7-F-indazol-6-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo;
 R⁴ es H, Me, F, Br, Cl o CF₃; y R¹¹ es bencilo sustituido con 0-2 R^{1b}.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que:

A es 4-CH₂NH₂-ciclohexilo;
 L es -C(O)NH-; y
 R³ es 3-NH₂-indazol-6-ilo o 4-NH₂-quinazolin-7-ilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (II):

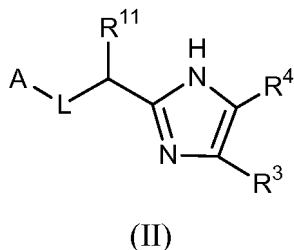


o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

A está sustituido con 0-2 R¹ y 0-1 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo;
 R³ es un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados

entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d},
 R⁴ es H, F, Cl, Br, OMe, NH₂, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, -CONR⁸R⁹, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4a}, fenilo
 sustituido con 0-2 R^{4b} o un heterociclo de 5-10 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4
 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-3 R^{4b}; y
 R¹¹ es bencilo sustituido con 0-2 R^{11b}.

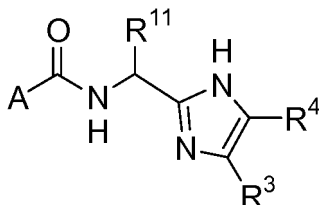
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



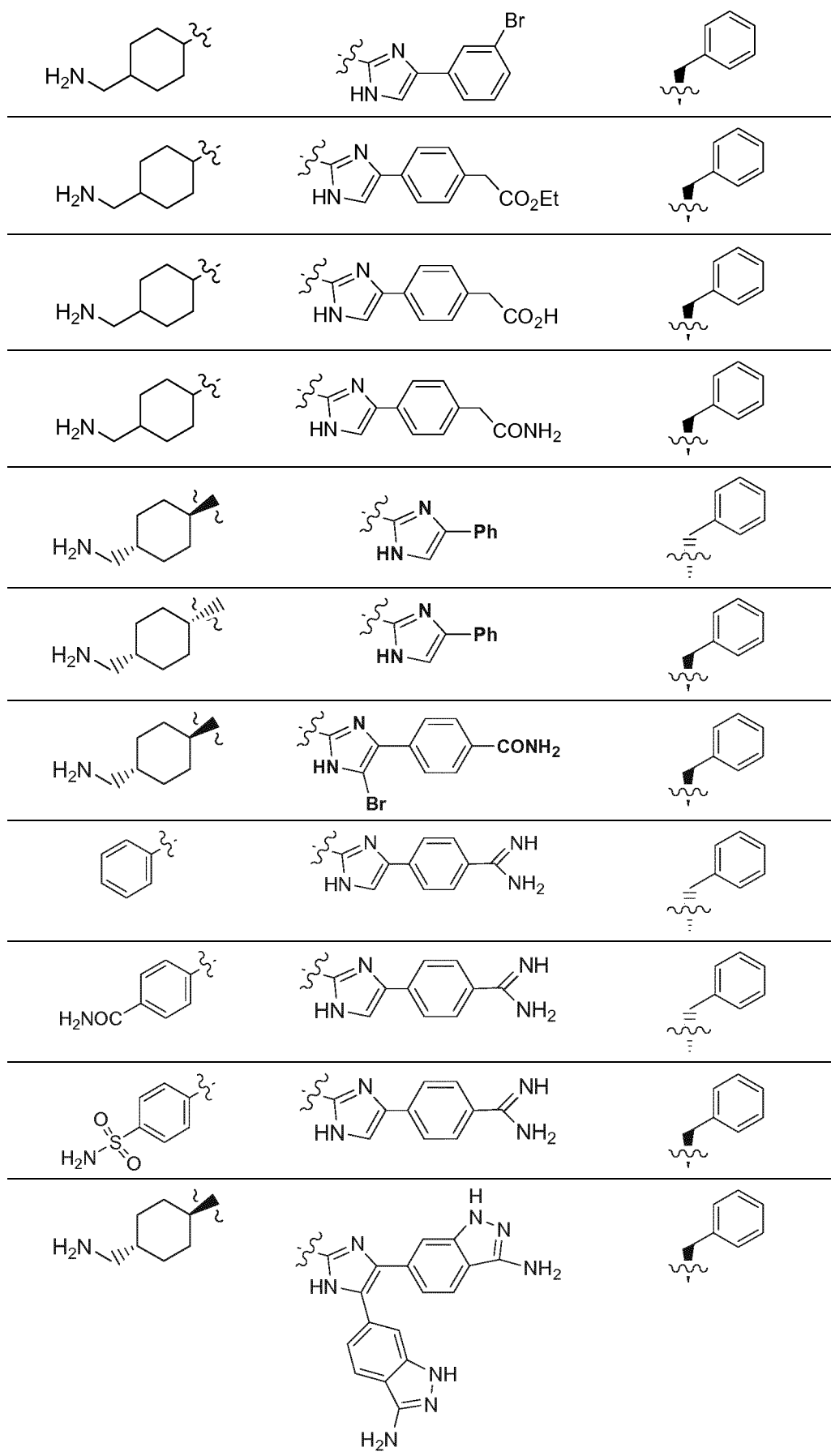
o sus estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos del mismo, en la que:

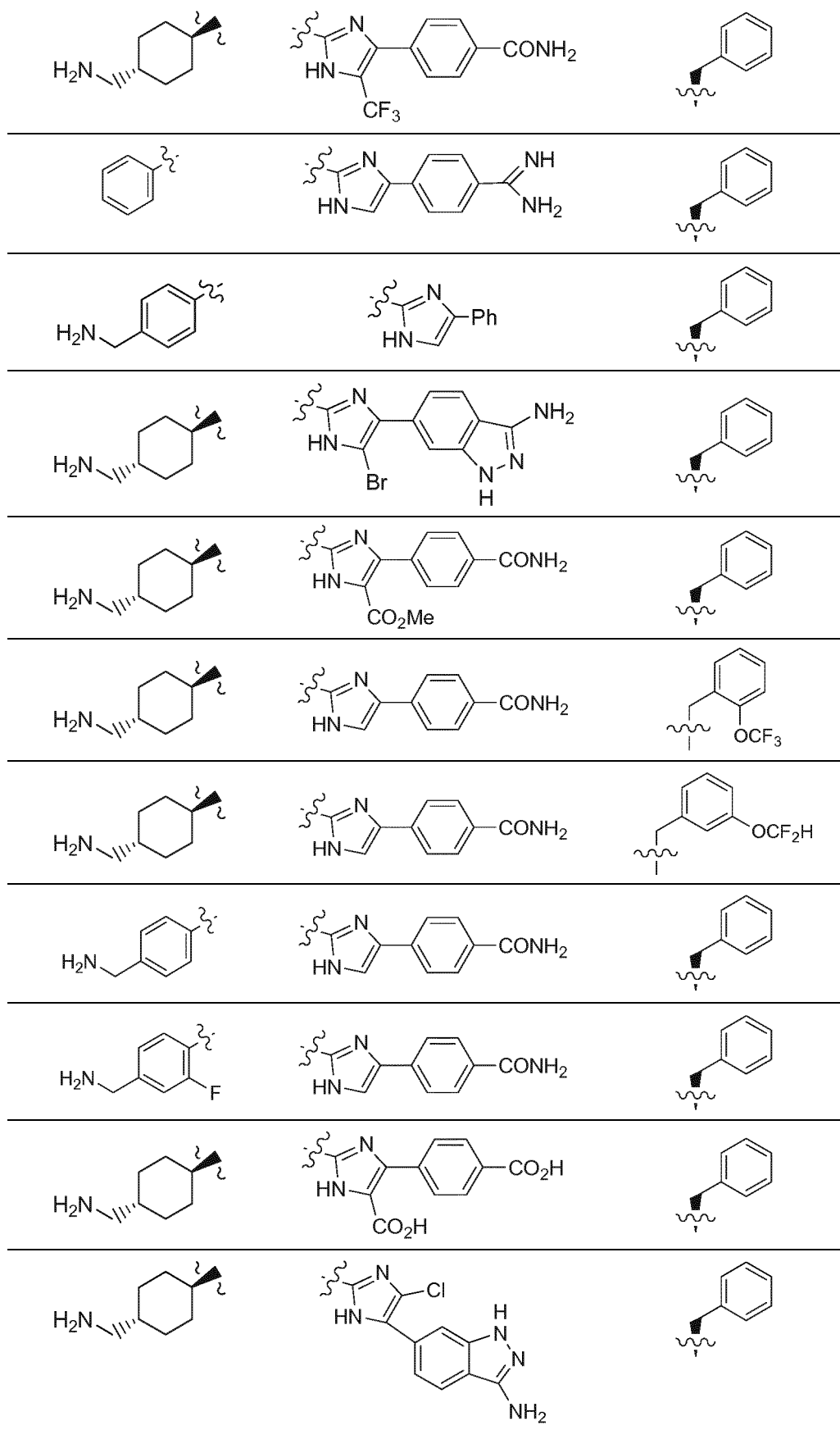
A está sustituido con 0-1 R¹ y 0-2 R² y se selecciona de: cicloalquilo C₃₋₇, fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo,
 piridilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, isoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolinilo, quinazolinilo, 1H-quinazolin-4-onilo, 2H-isoquinolin-1-onilo, 3H-quinazolin-4-onilo, 3,4-
 dihidro-2H-isoquinolin-1-onilo, 2,3-dihidroisoindolinonilo y ftalazinilo;
 R³ es fenilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d}, naftilo sustituido con 0-3 R^{3a} y 0-1 R^{3d} o indanilo sustituido con 0-3
 R^{3a} y 0-1 R^{3d};
 R⁴ es, independientemente en cada caso, H, Me, Br, Cl, CF₃, CO₂H, CO₂Me, CO₂Et, fenilo, 3-F-4-CN-fenilo o 3-
 NH₂-6-indazolilo; y
 R¹¹ es bencilo sustituido con 0-2 R^{11b}.

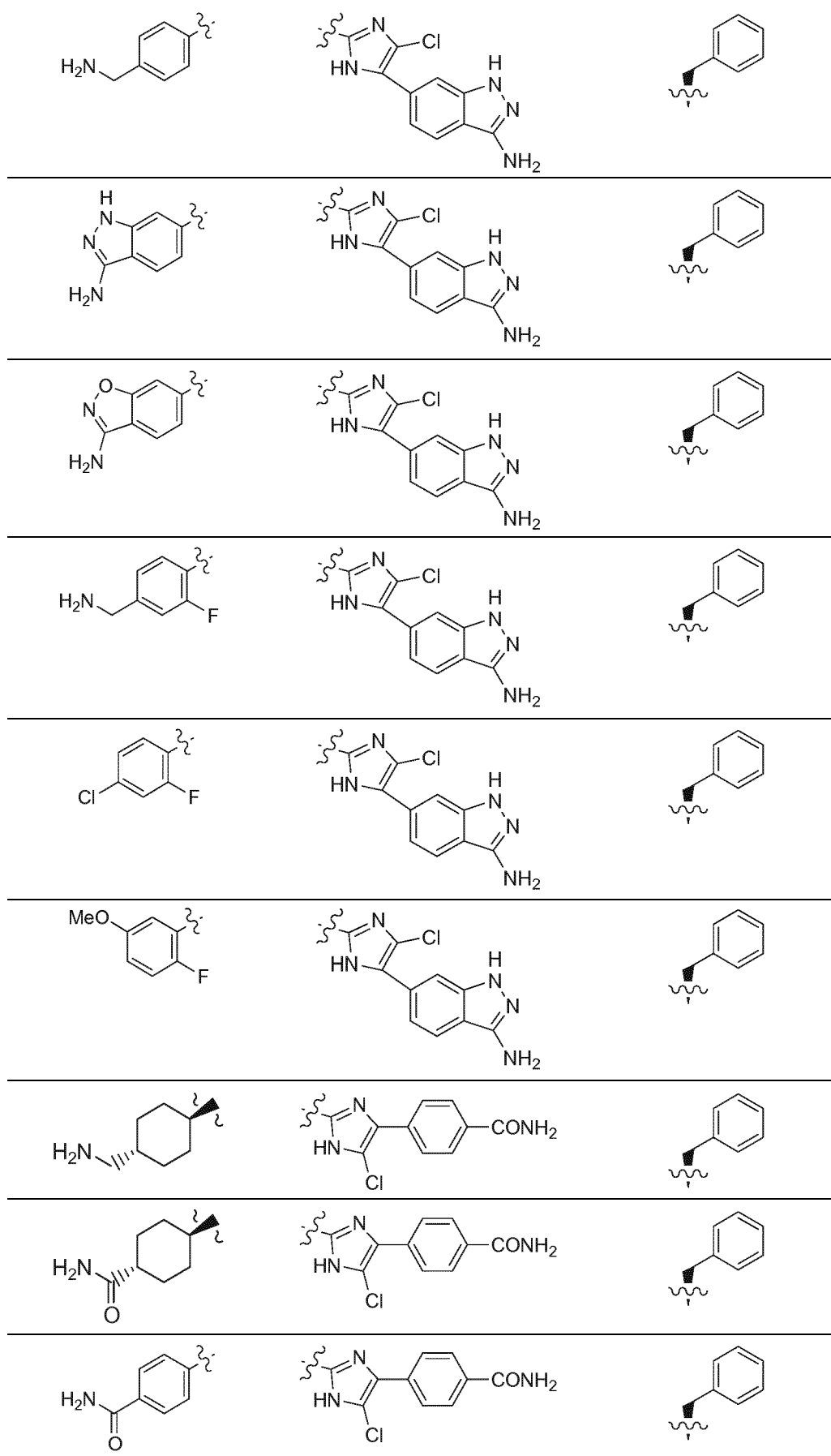
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

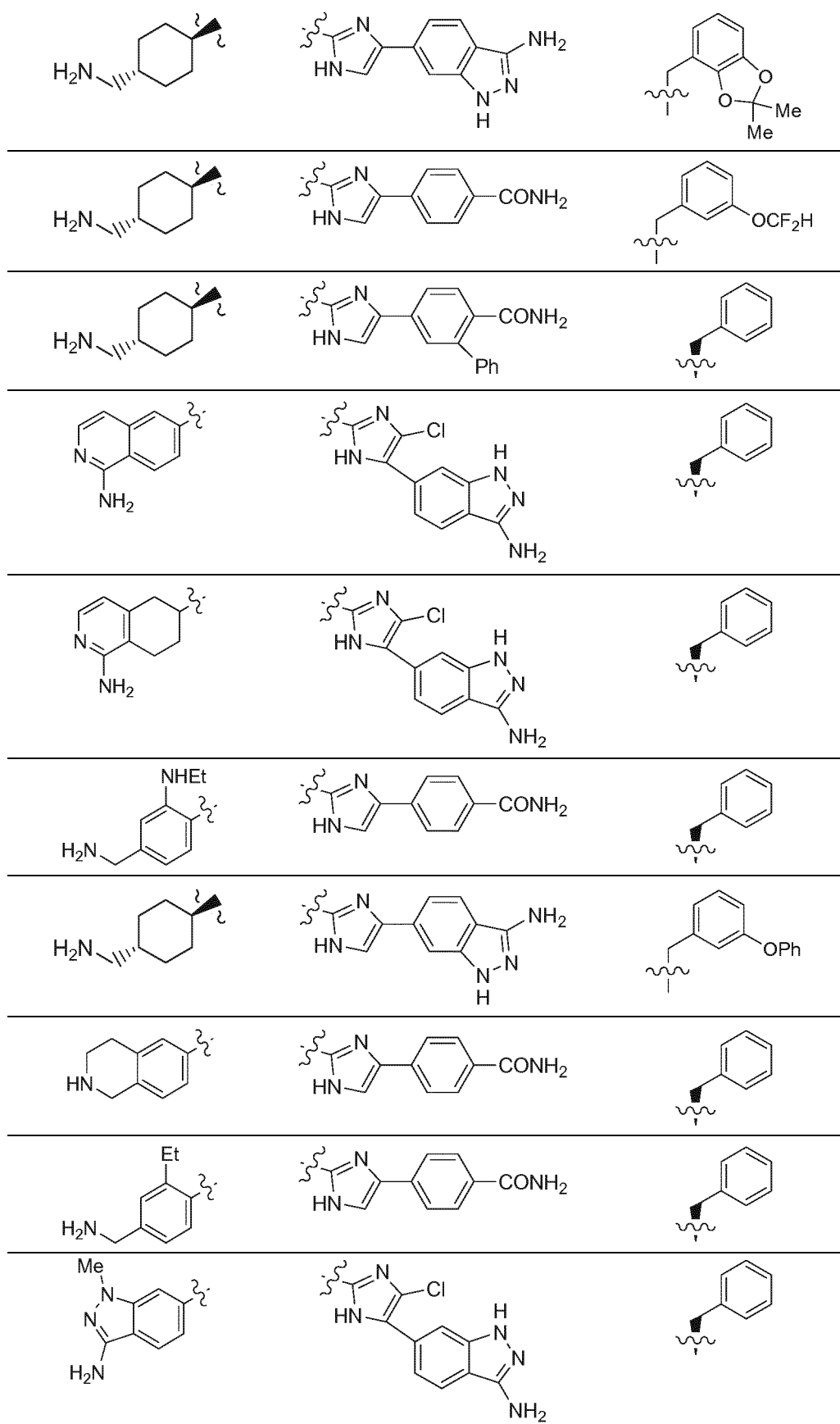


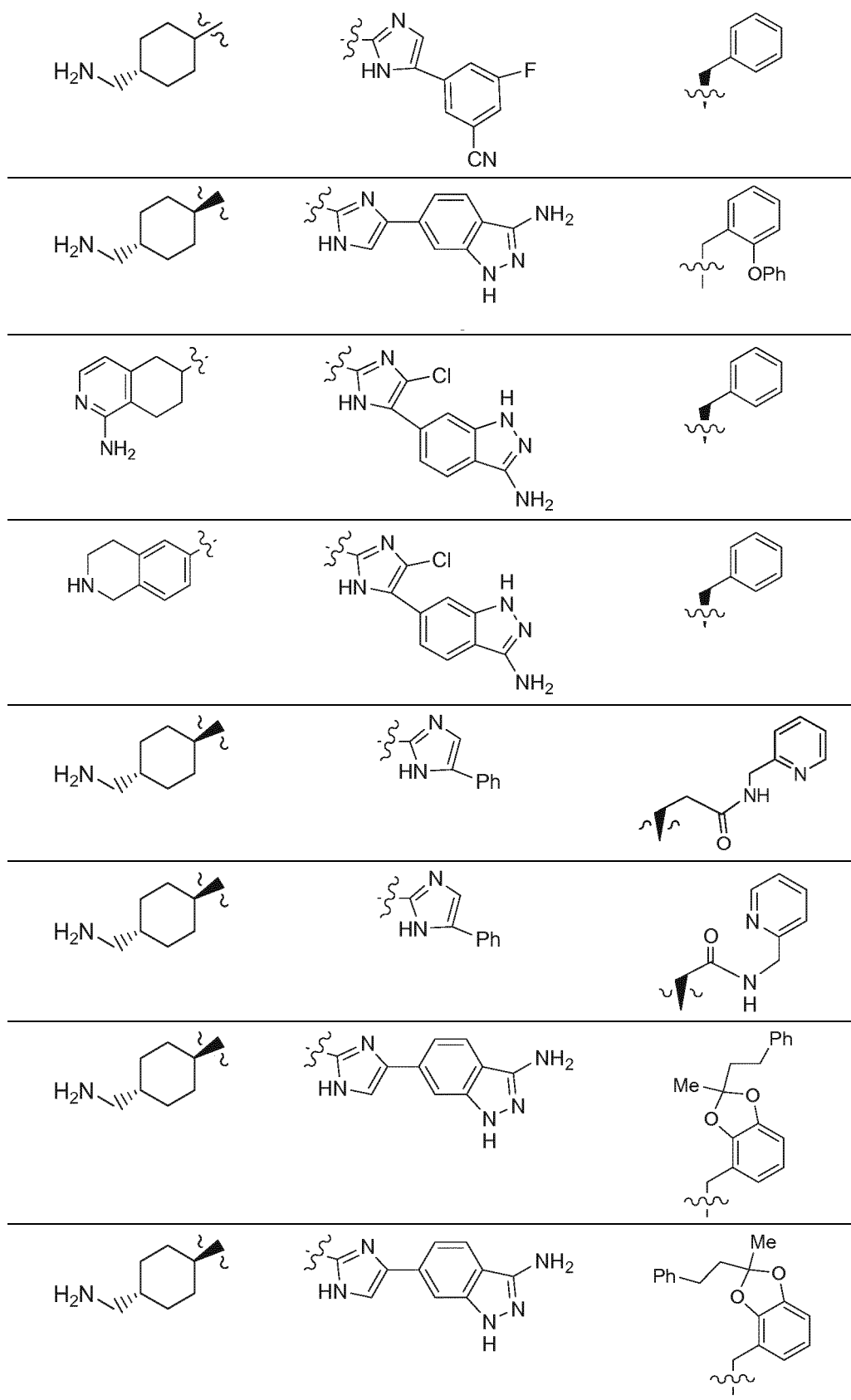
A		R ¹¹

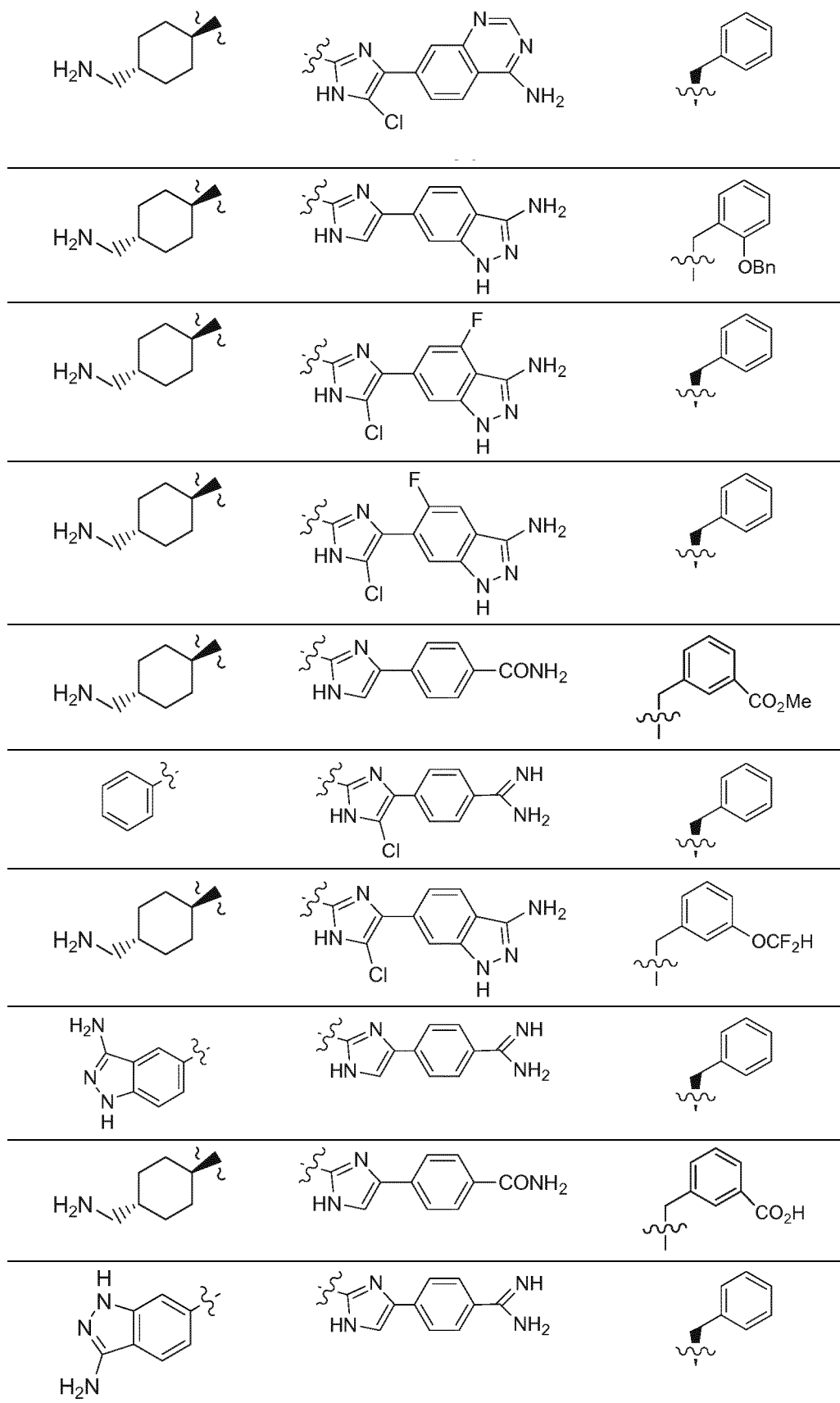


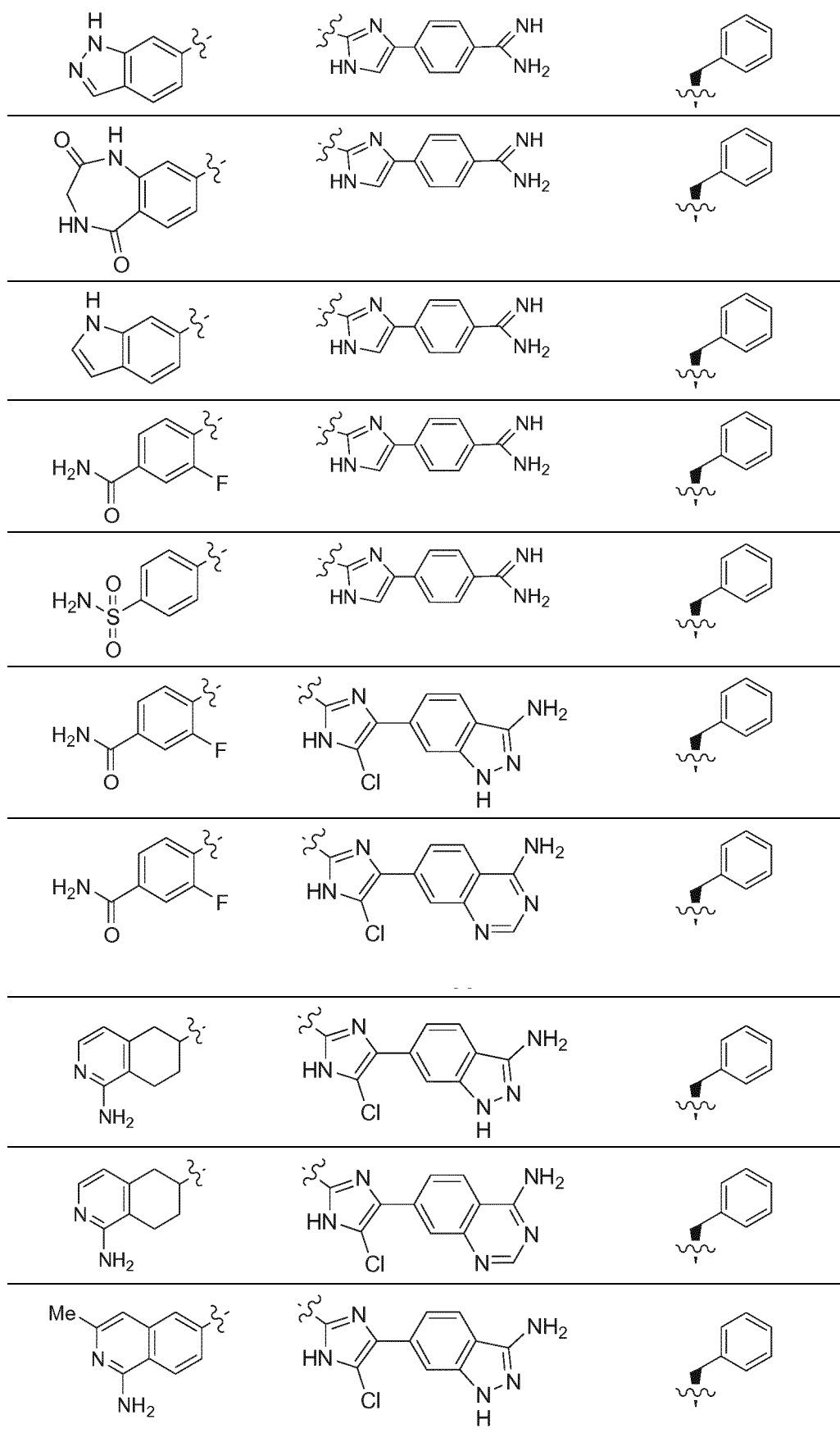


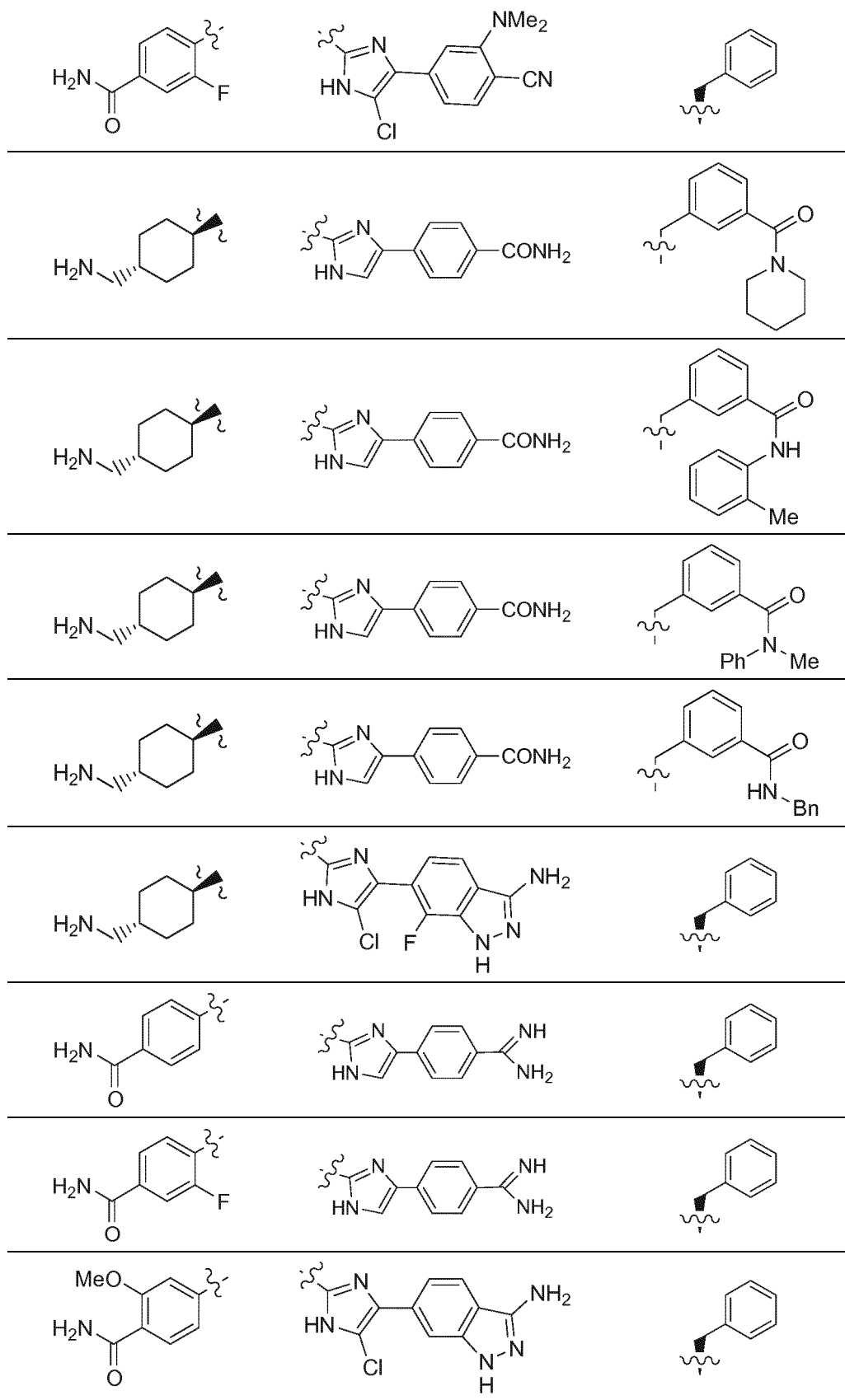


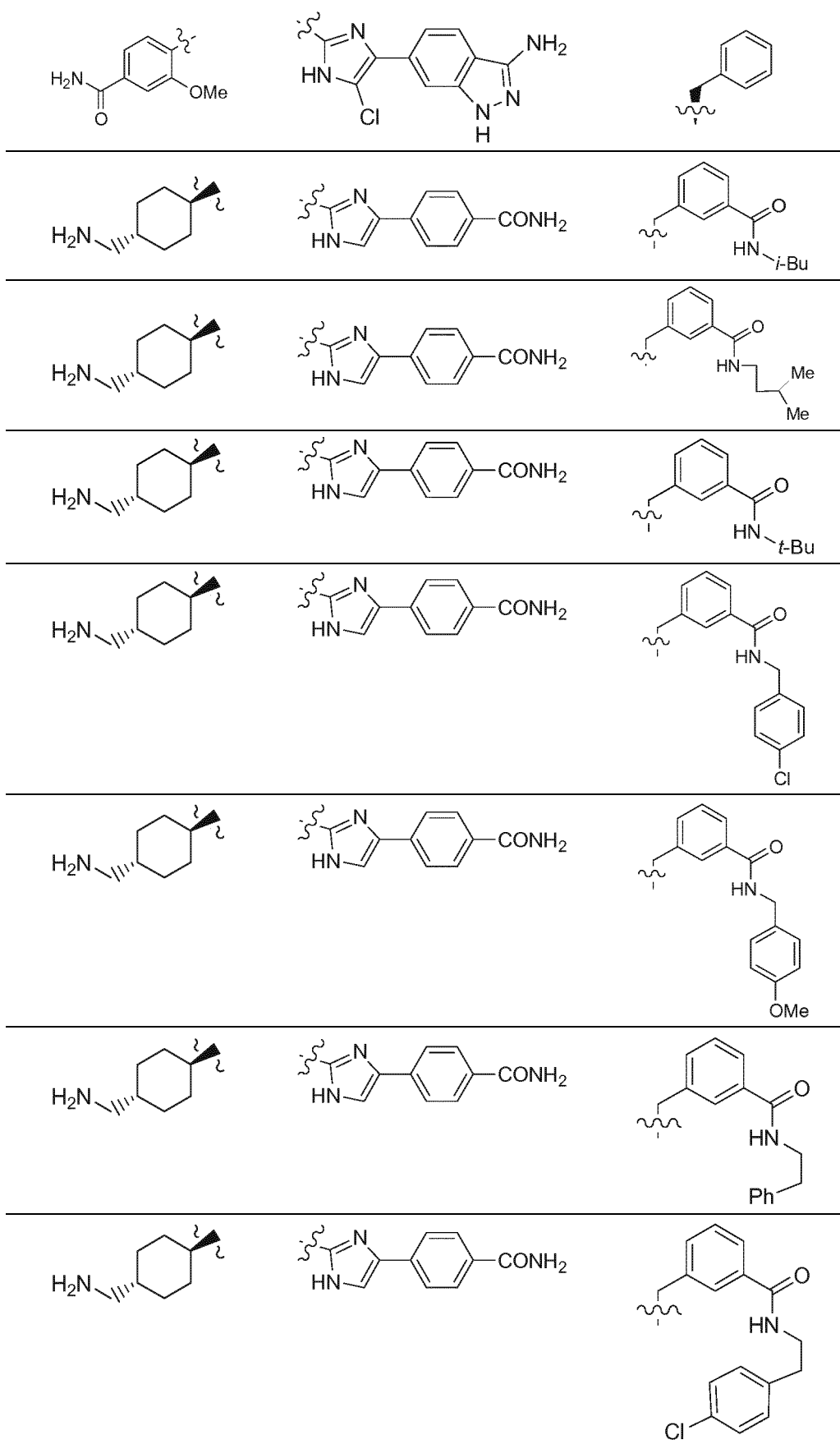


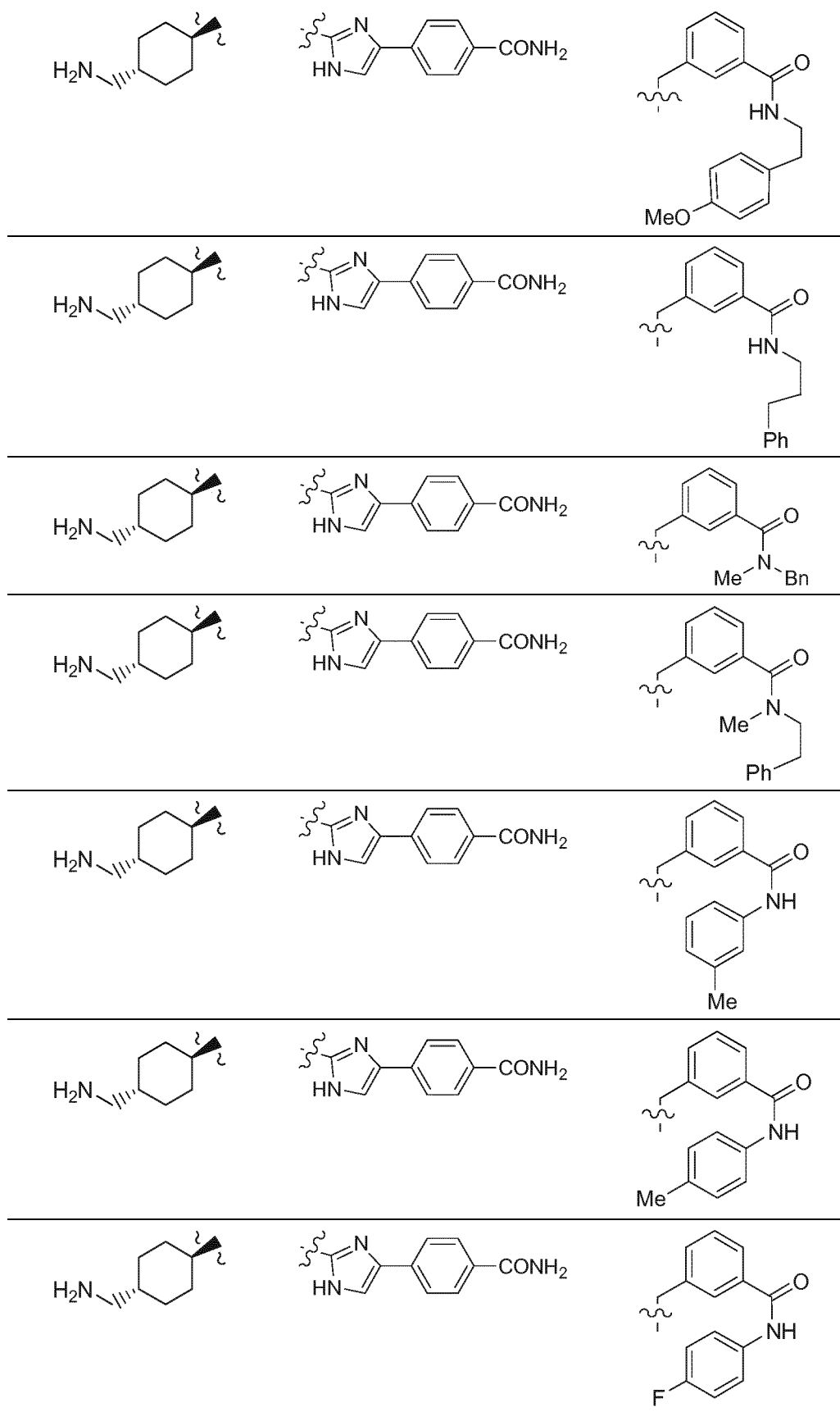


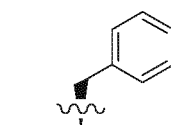
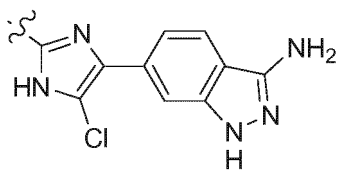
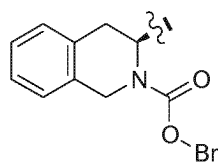
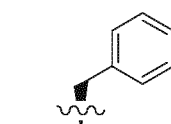
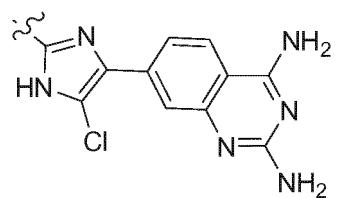
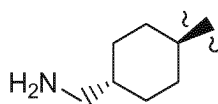
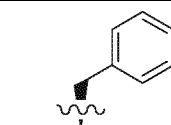
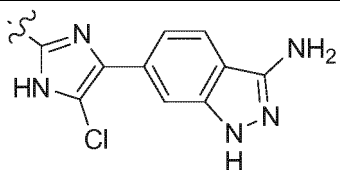
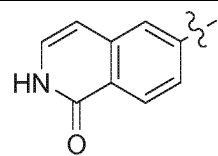
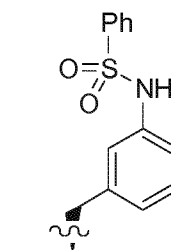
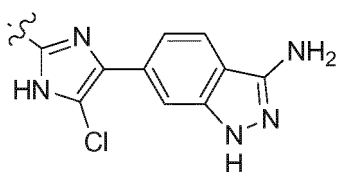
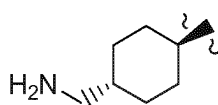
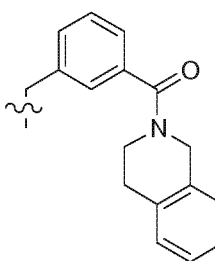
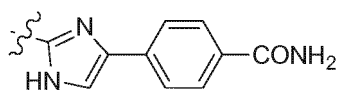
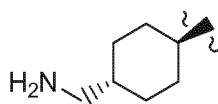
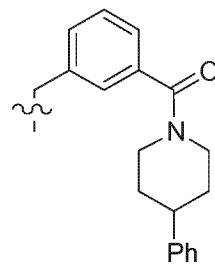
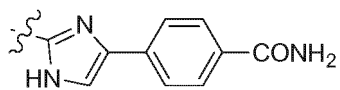
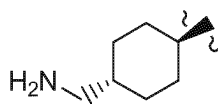
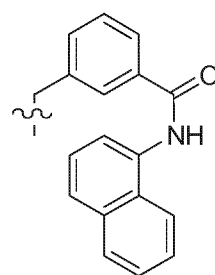
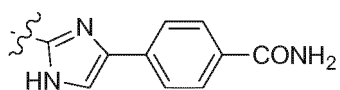
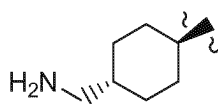


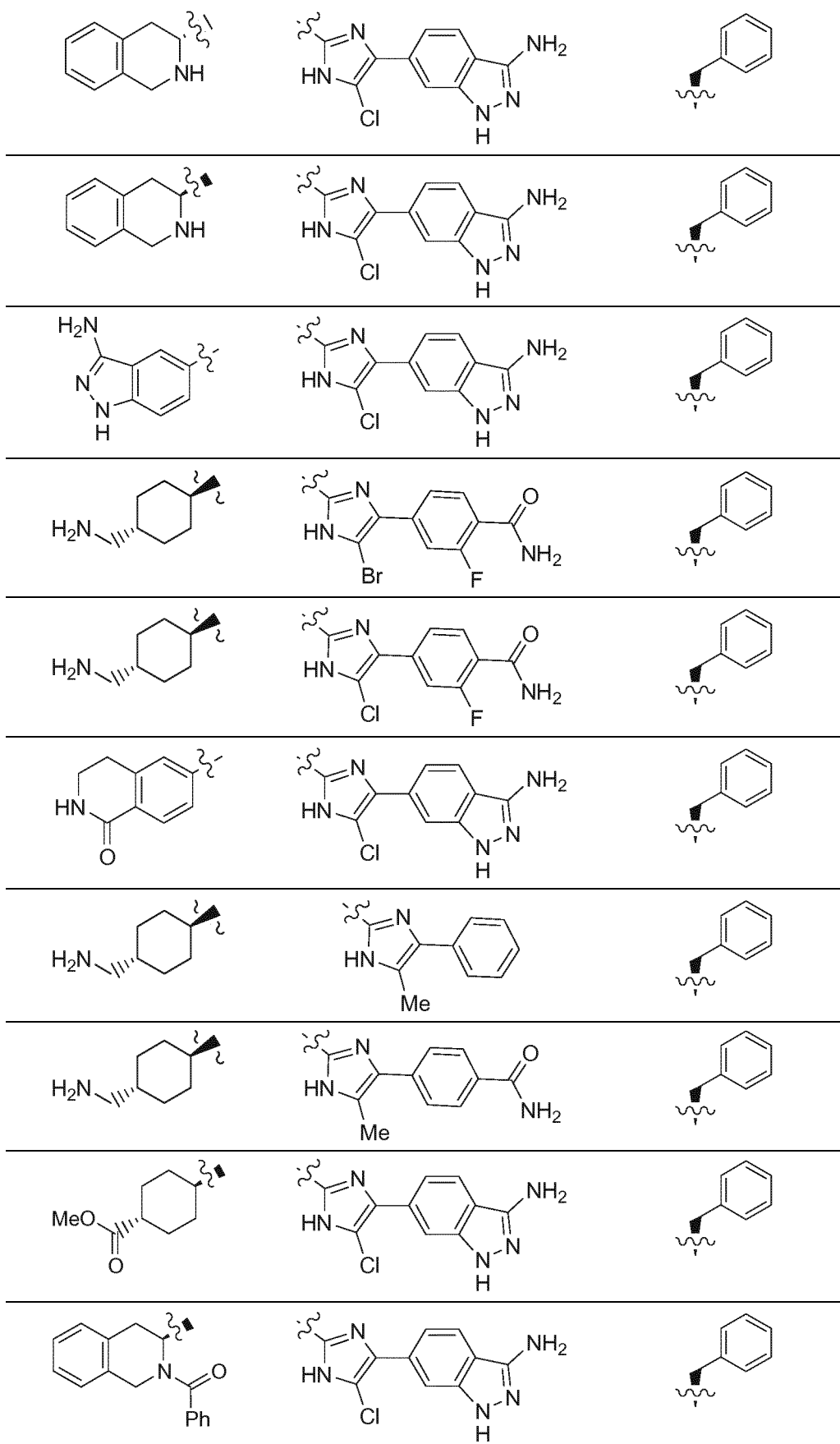


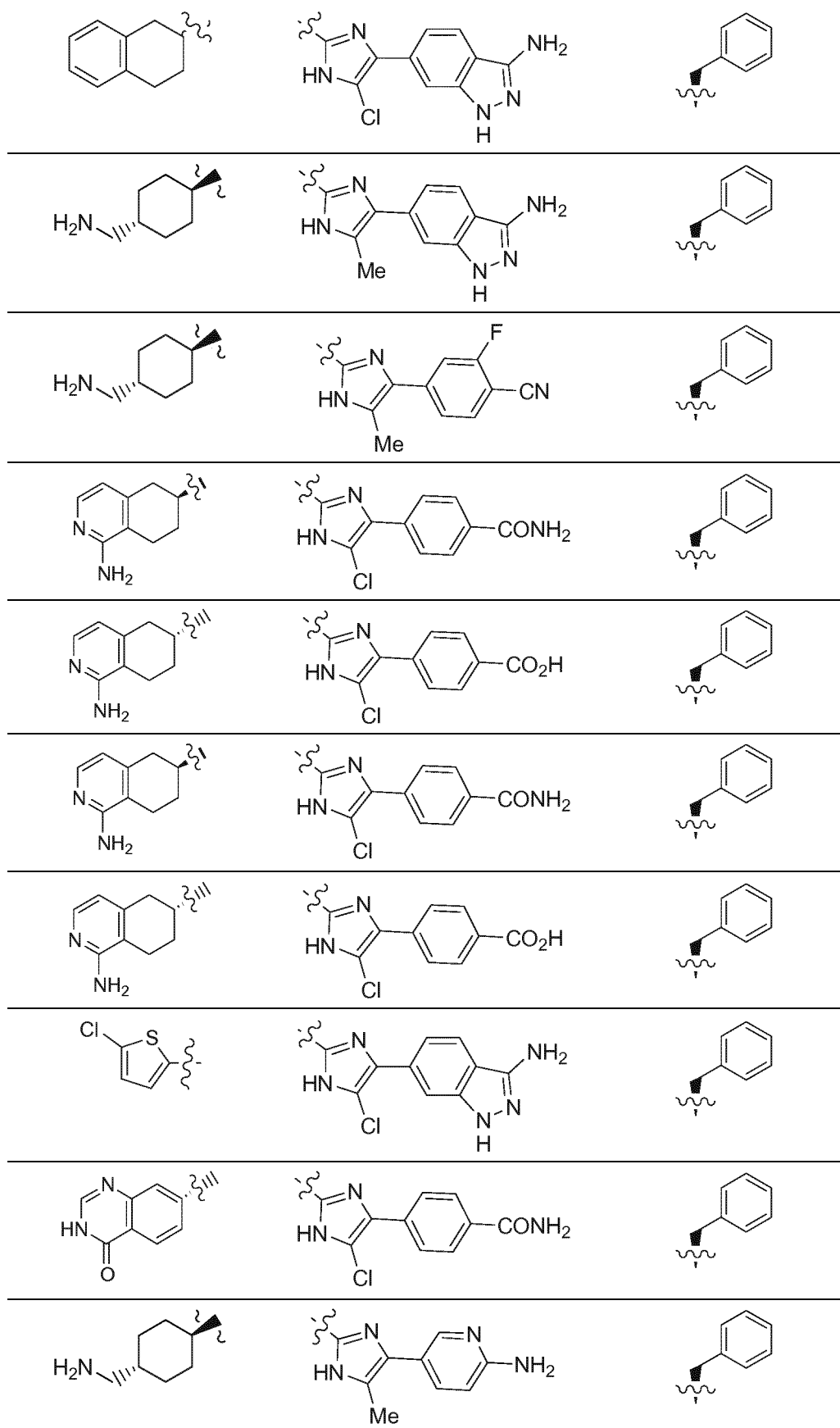


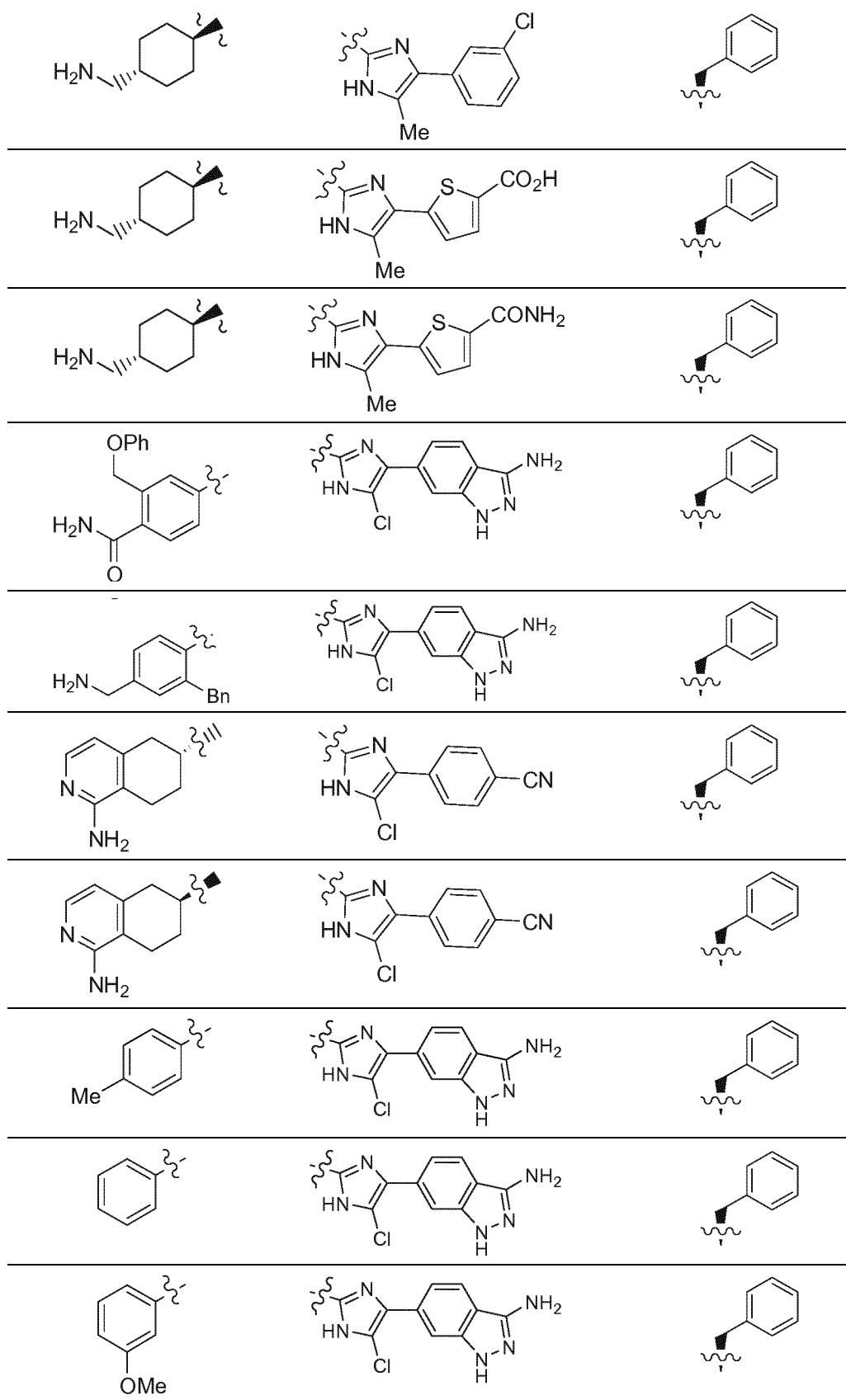


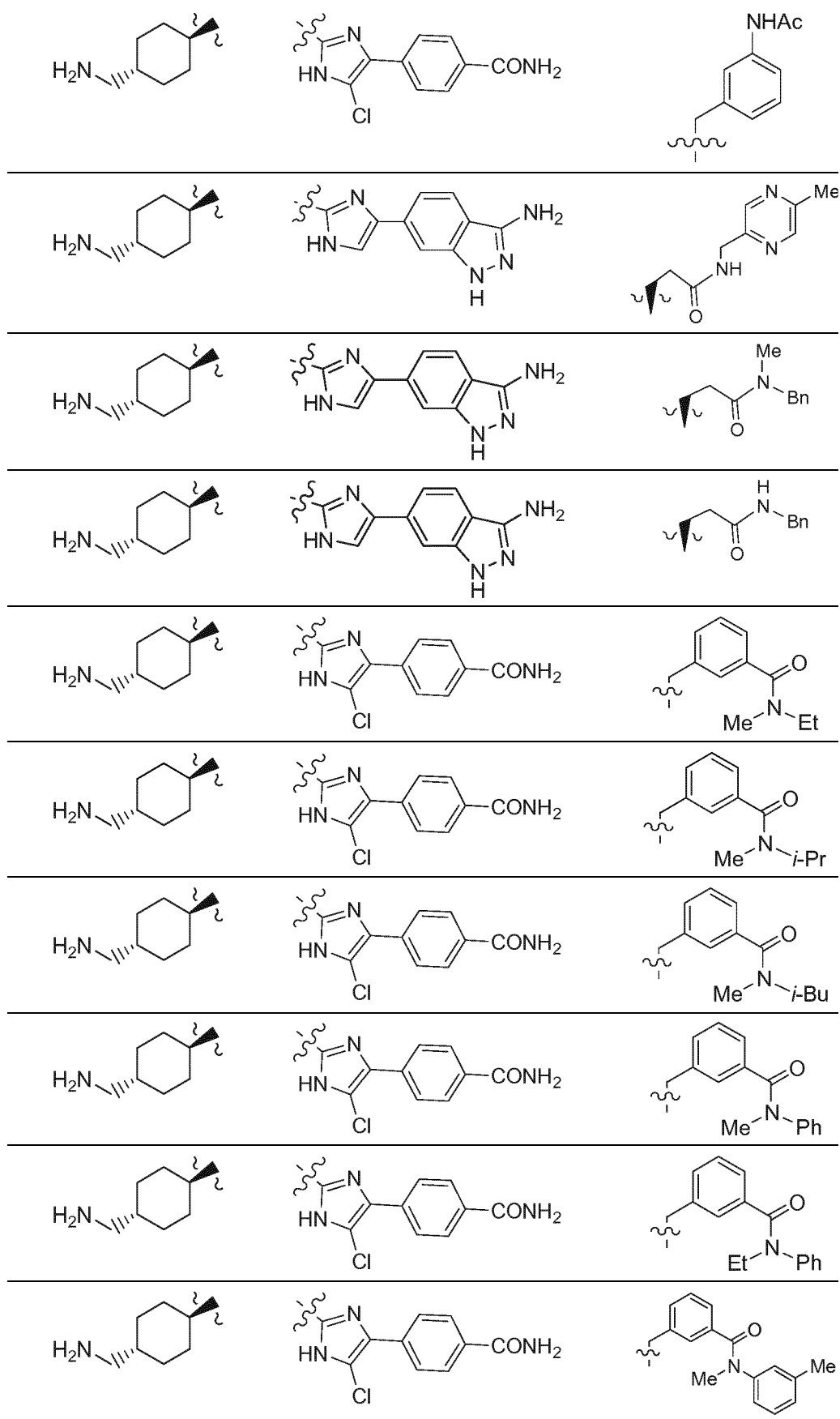


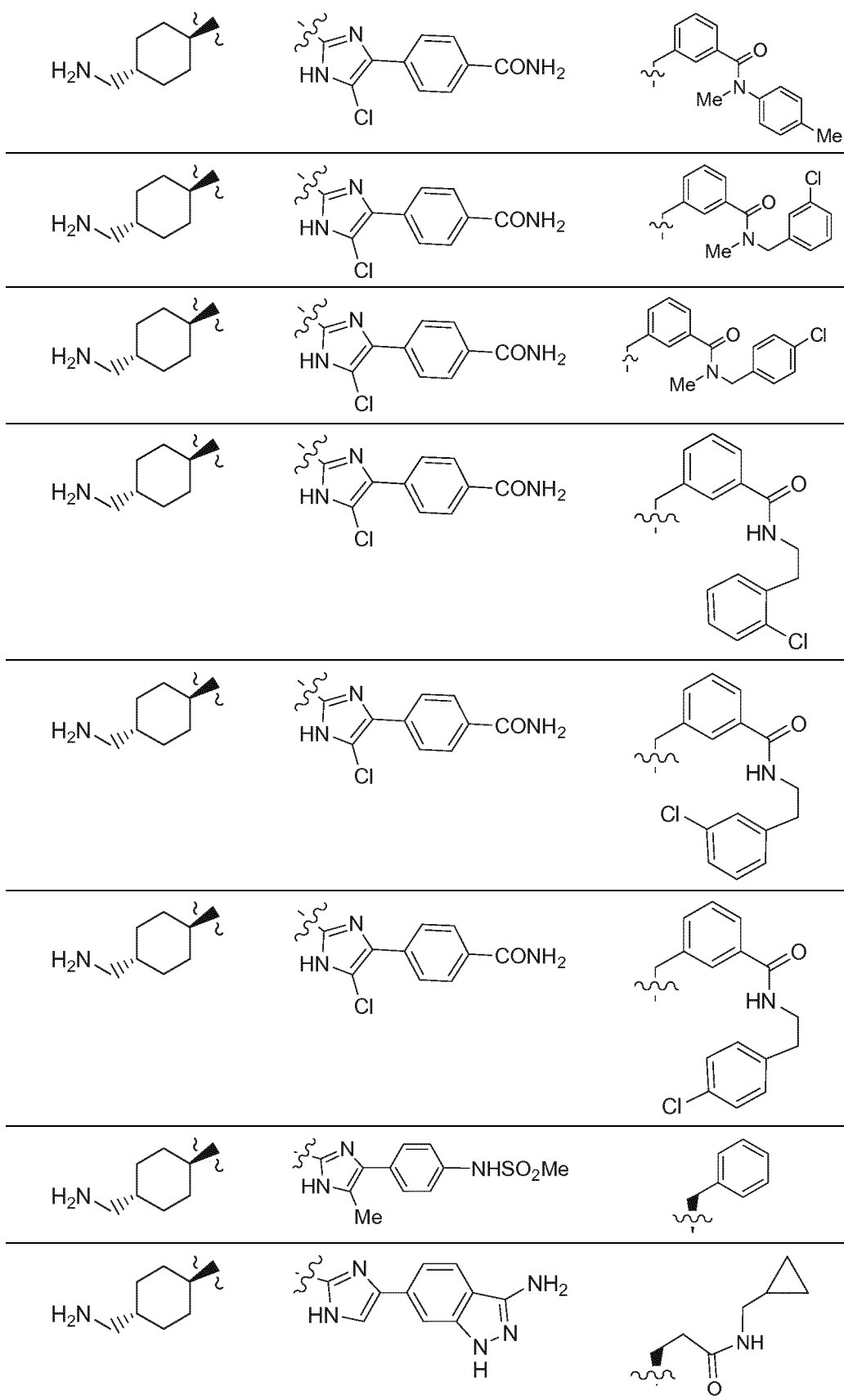


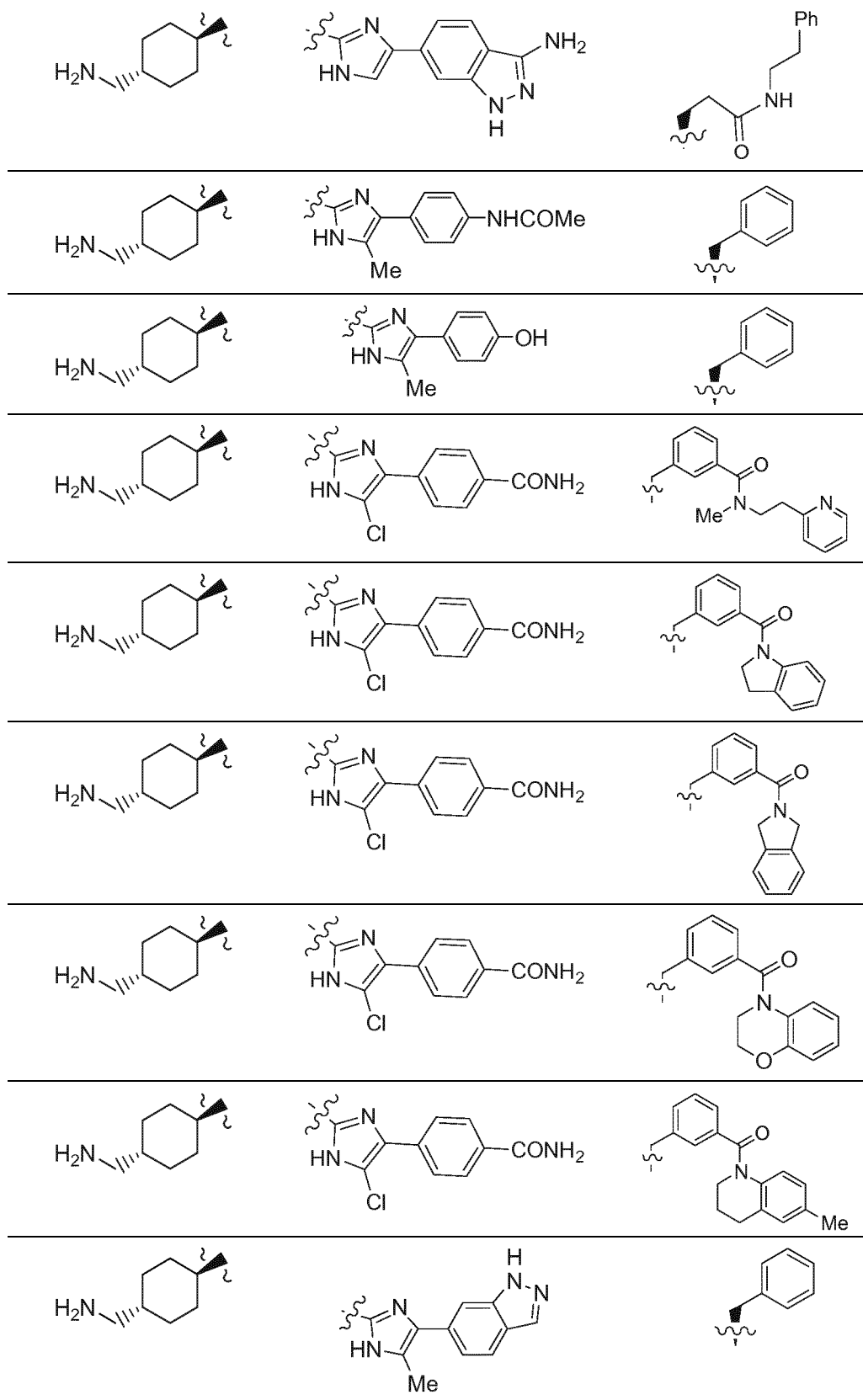


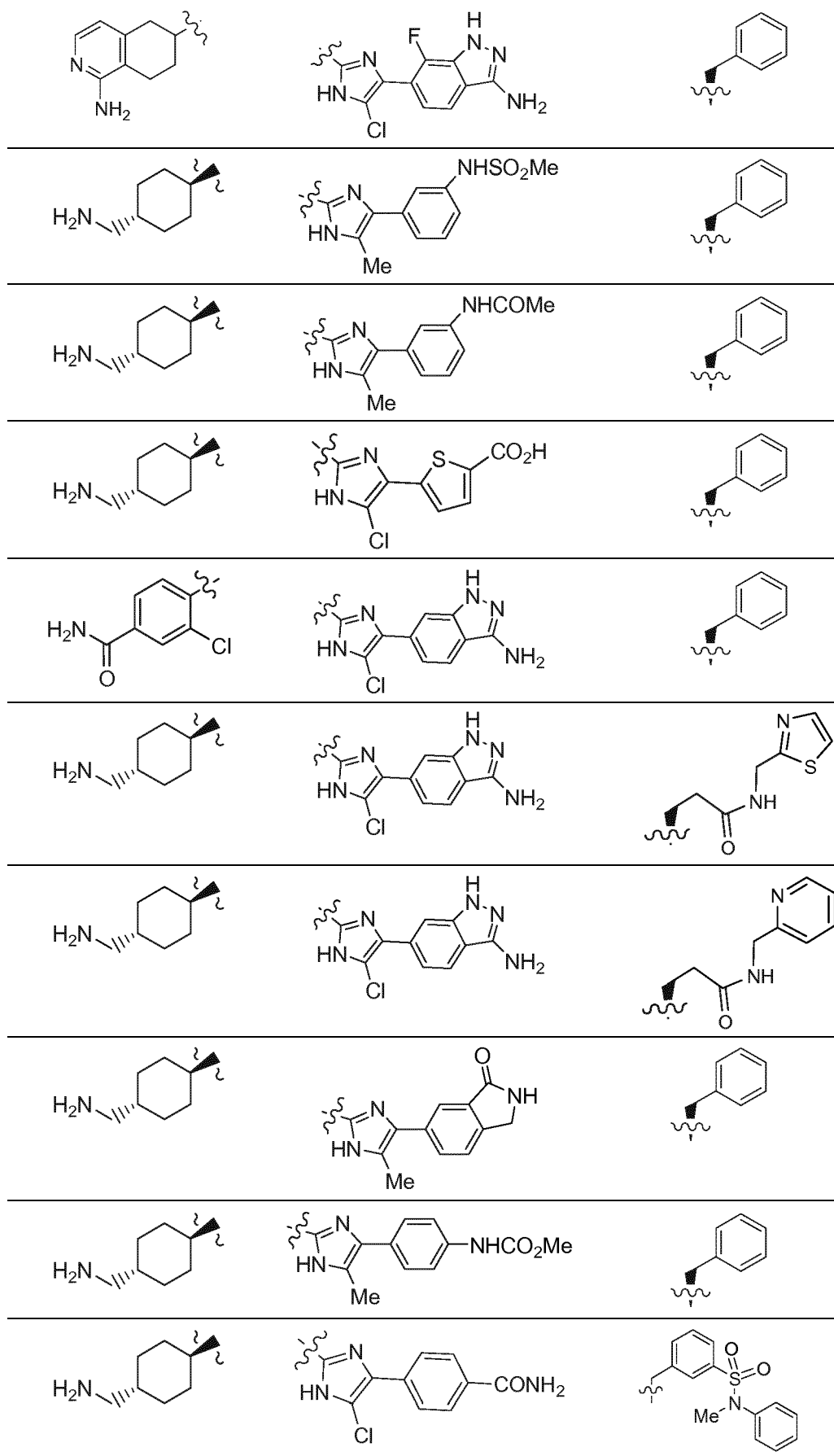


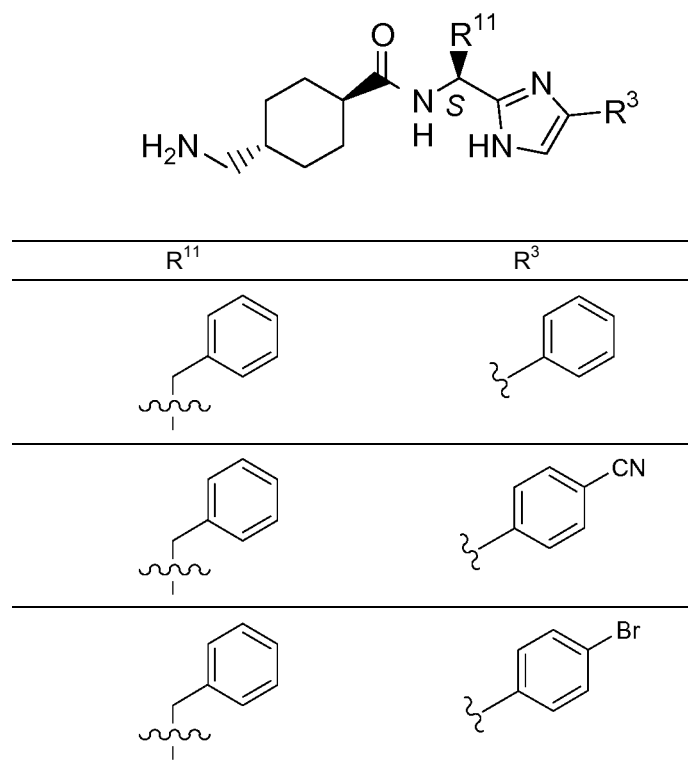
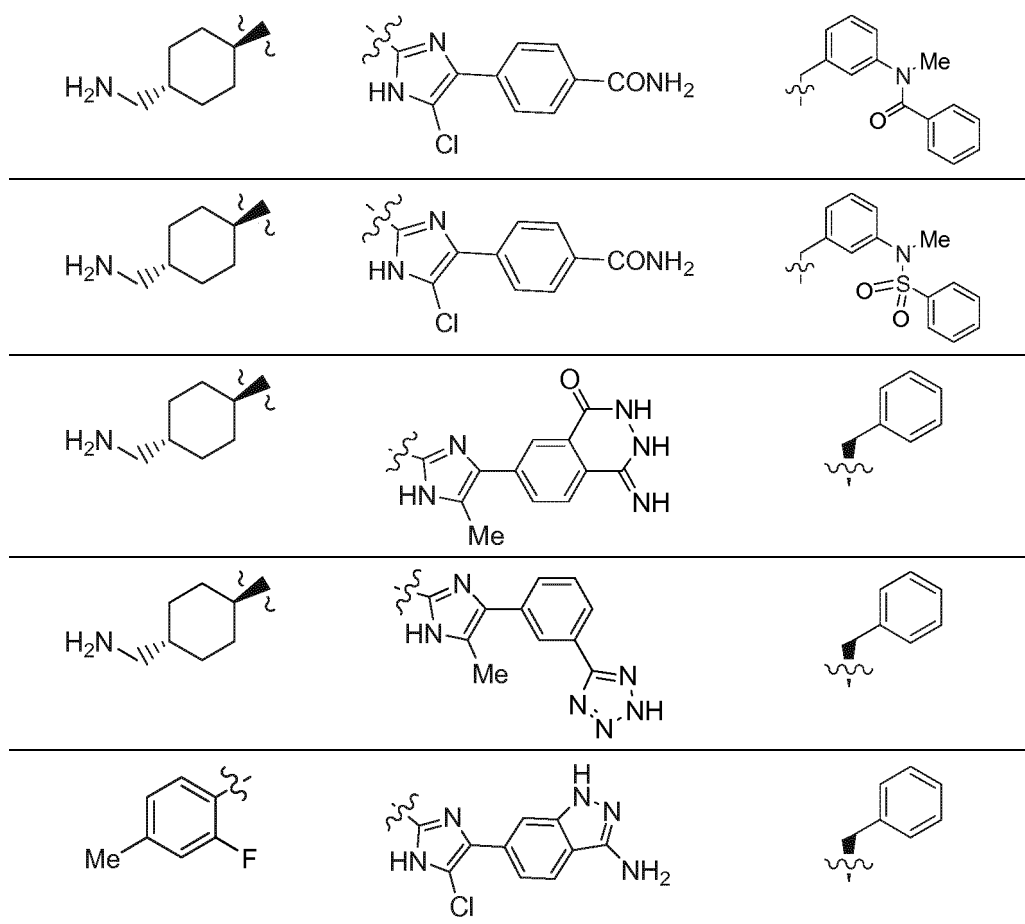


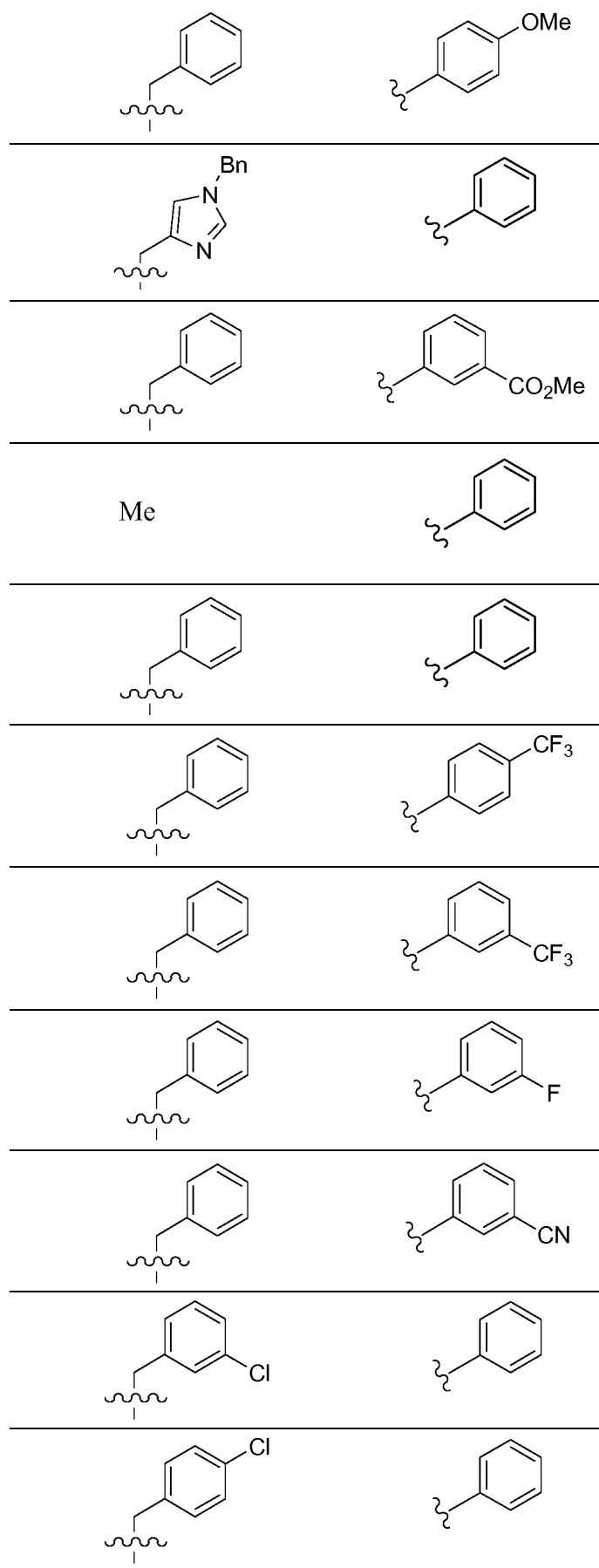


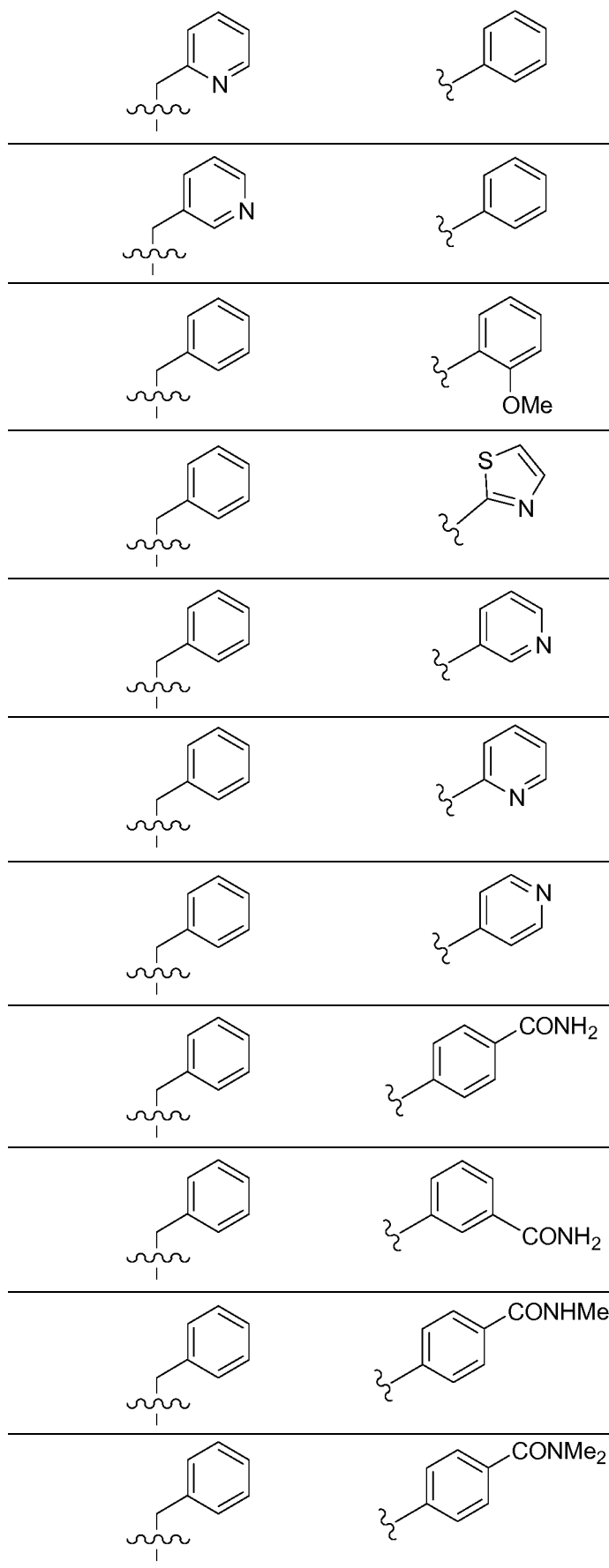


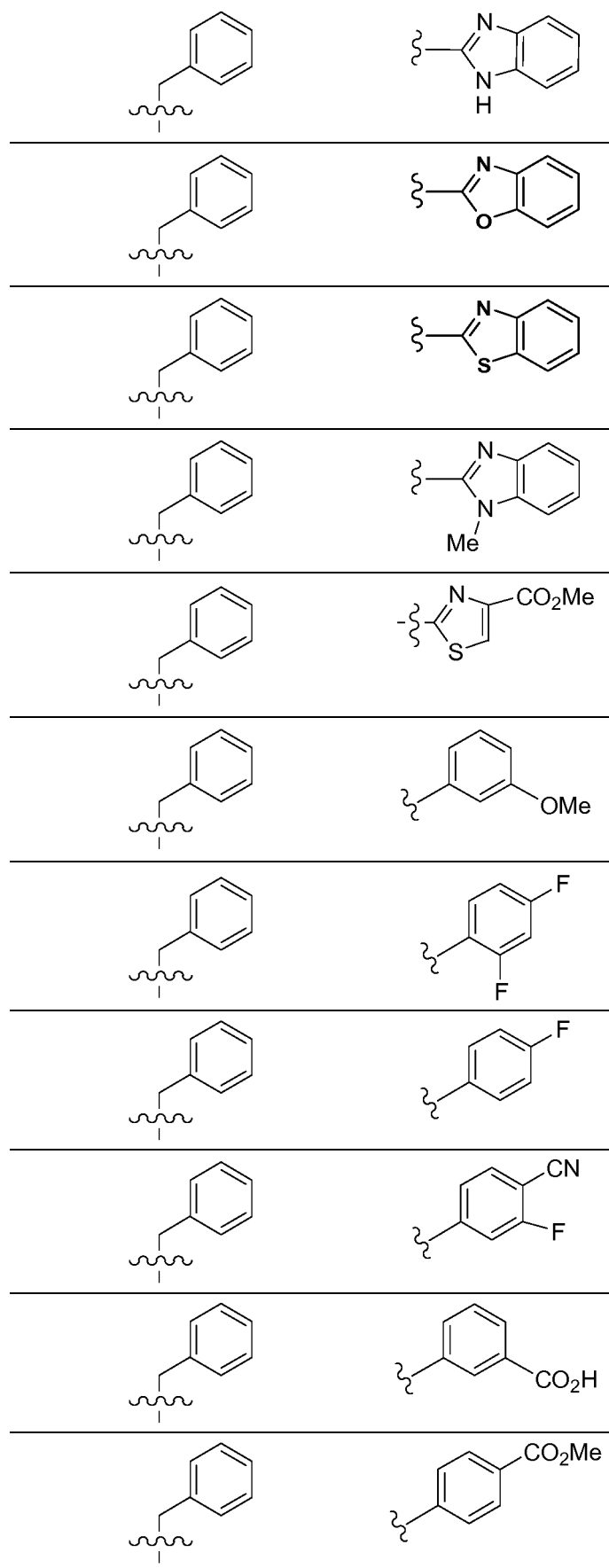


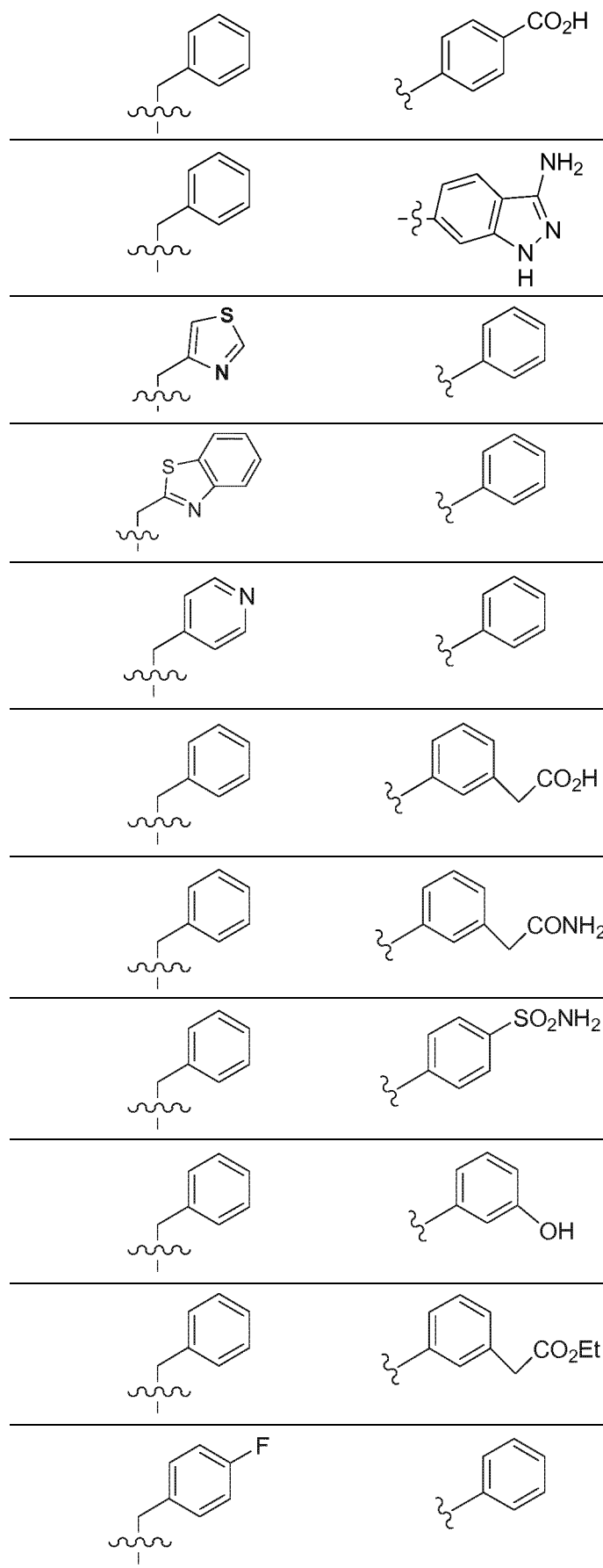


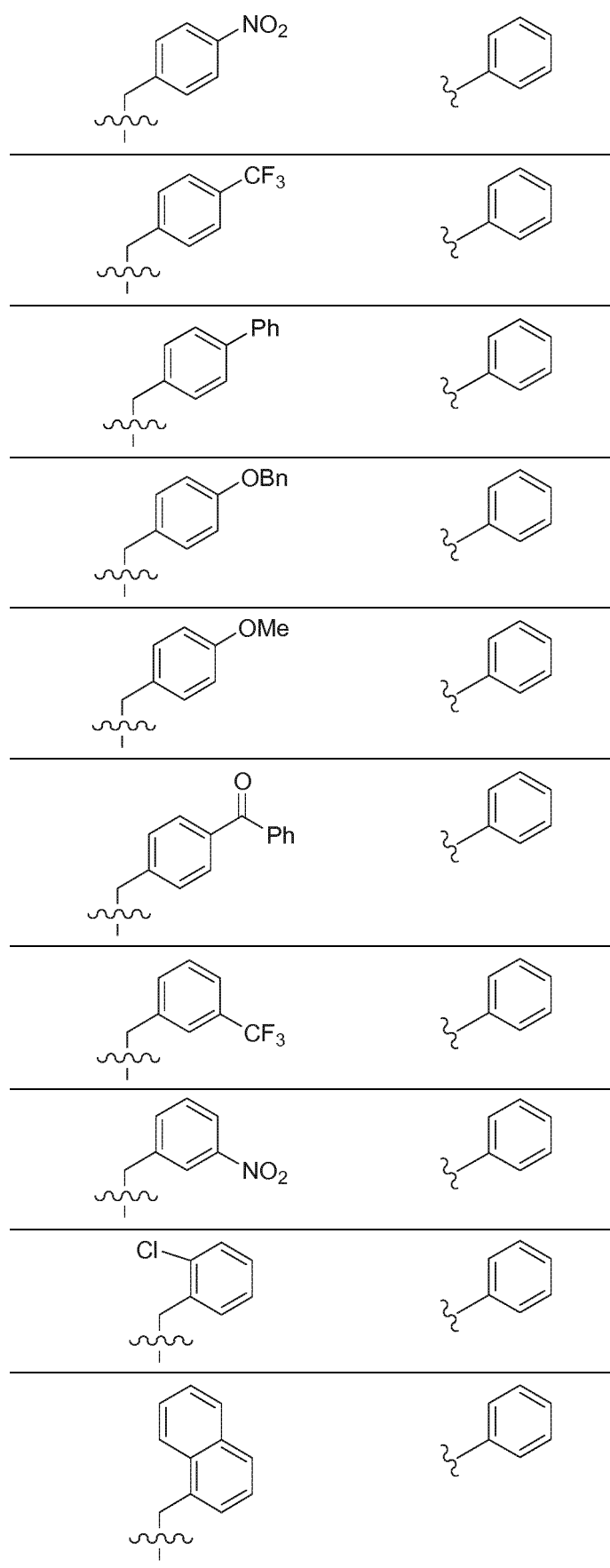


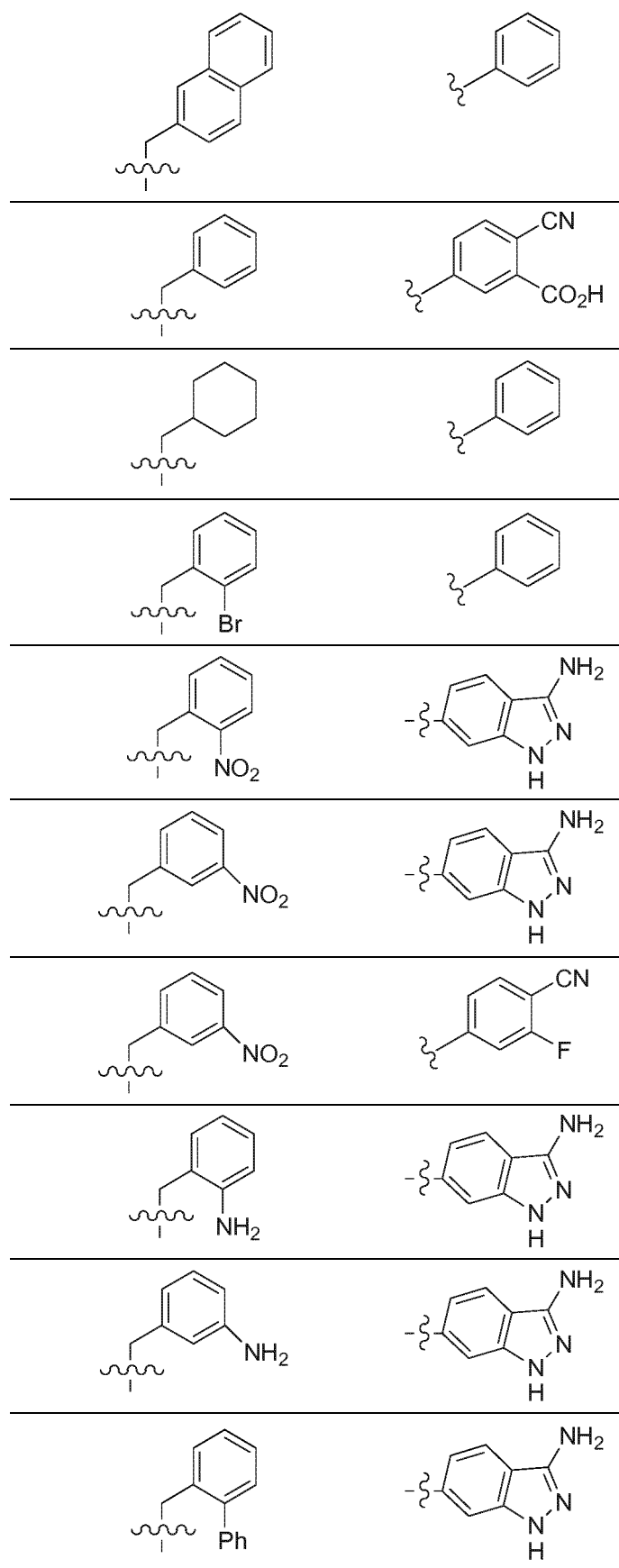


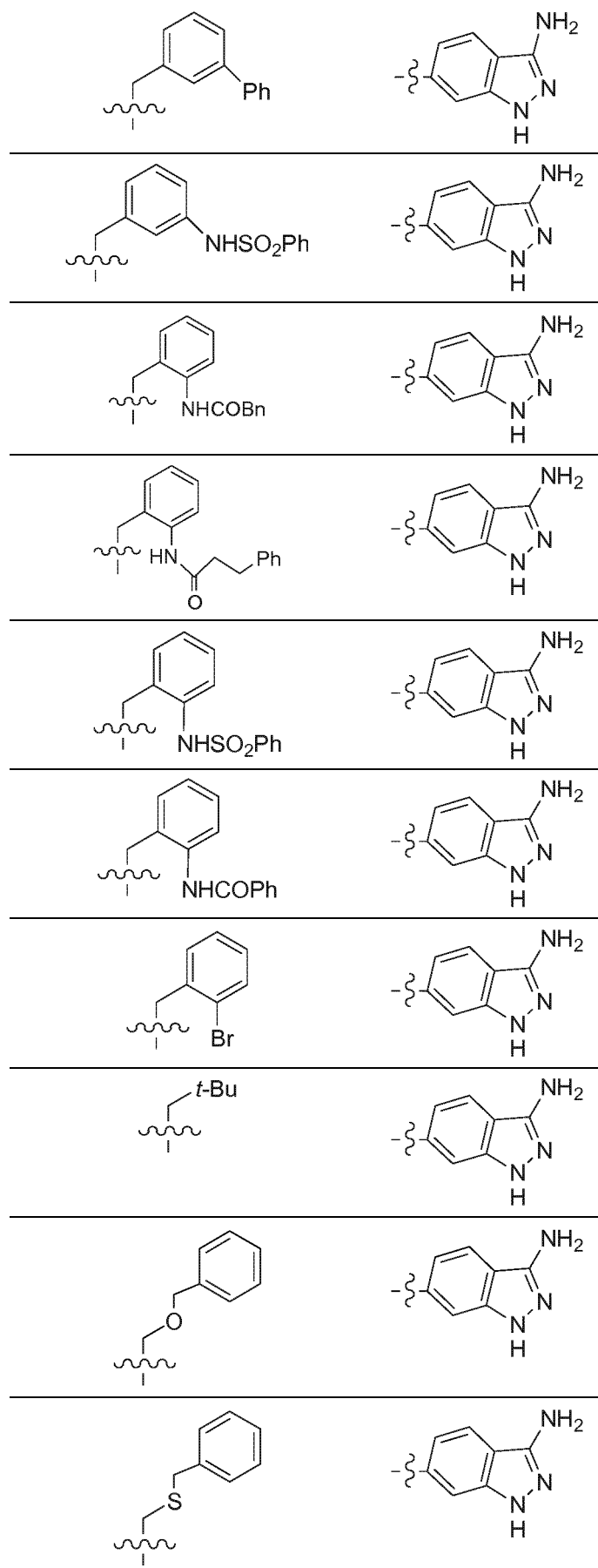


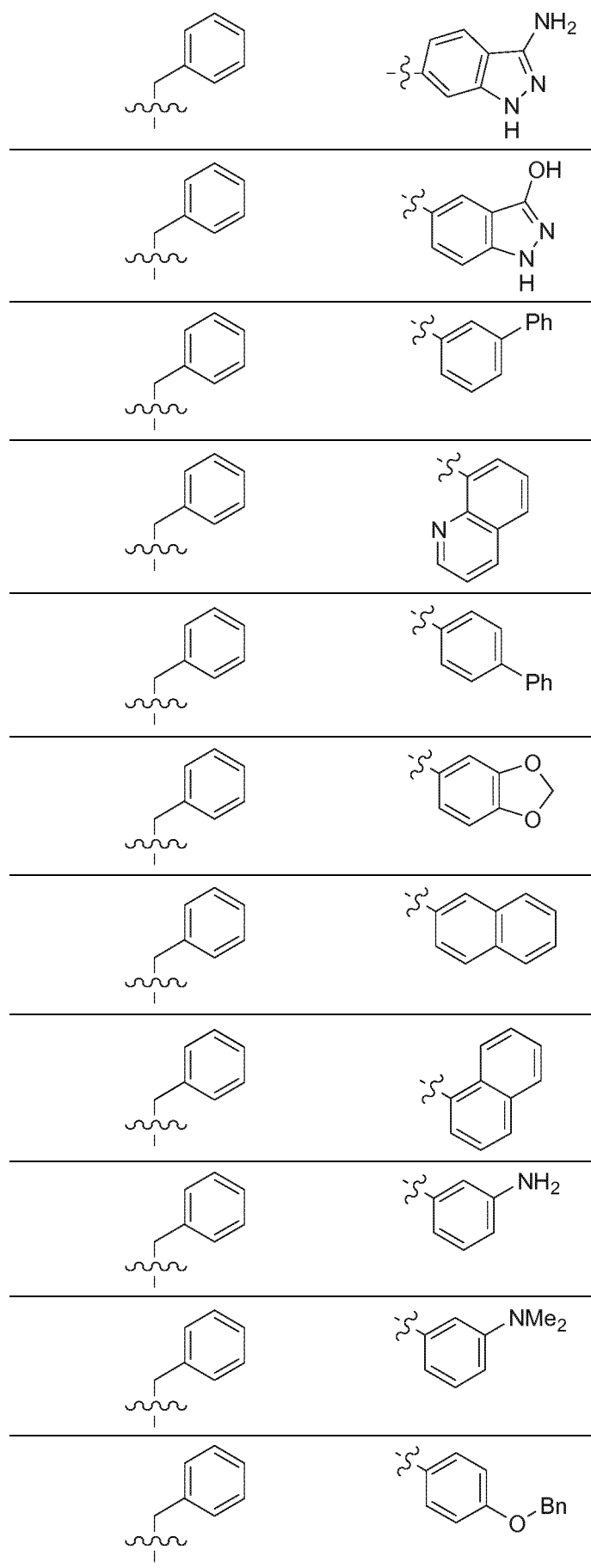


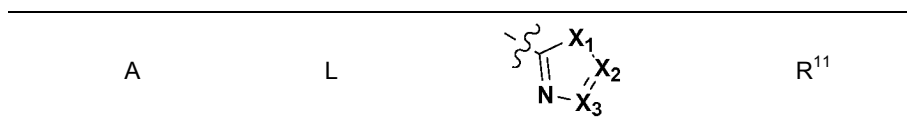
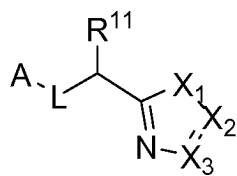
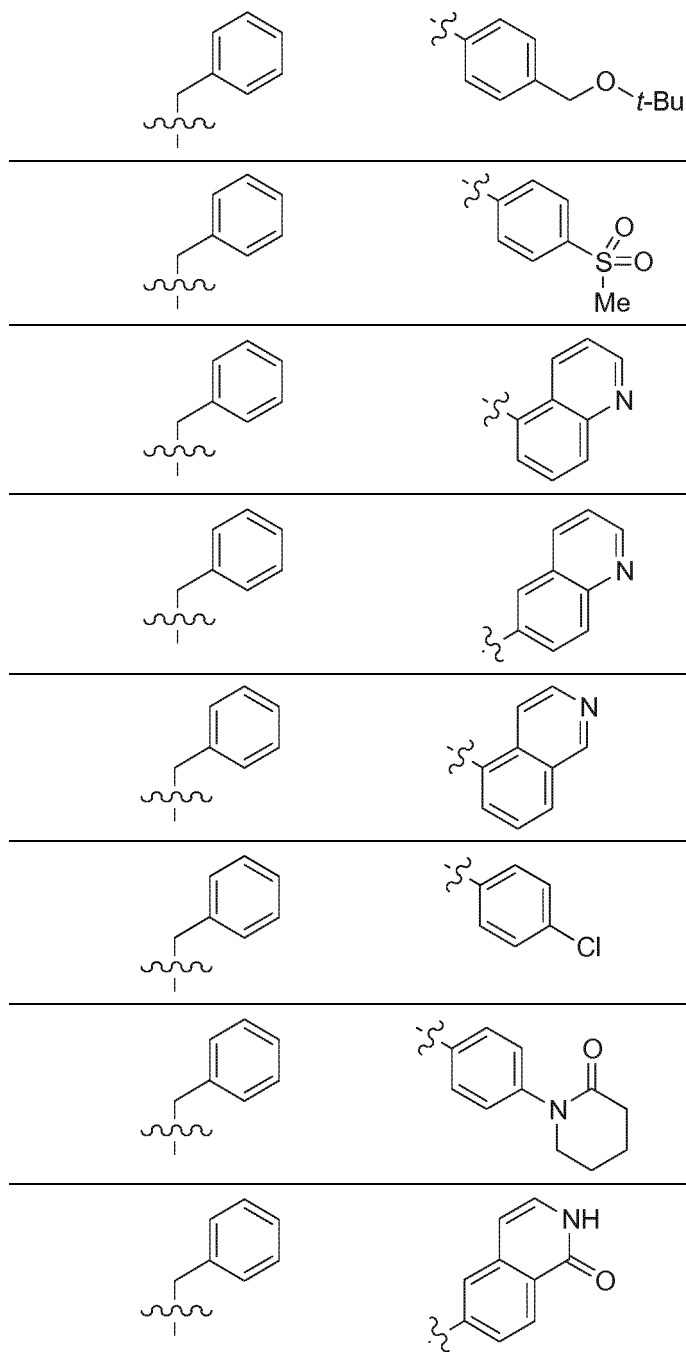


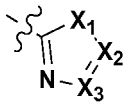
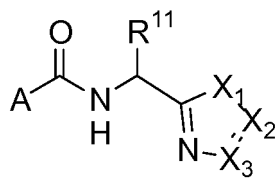
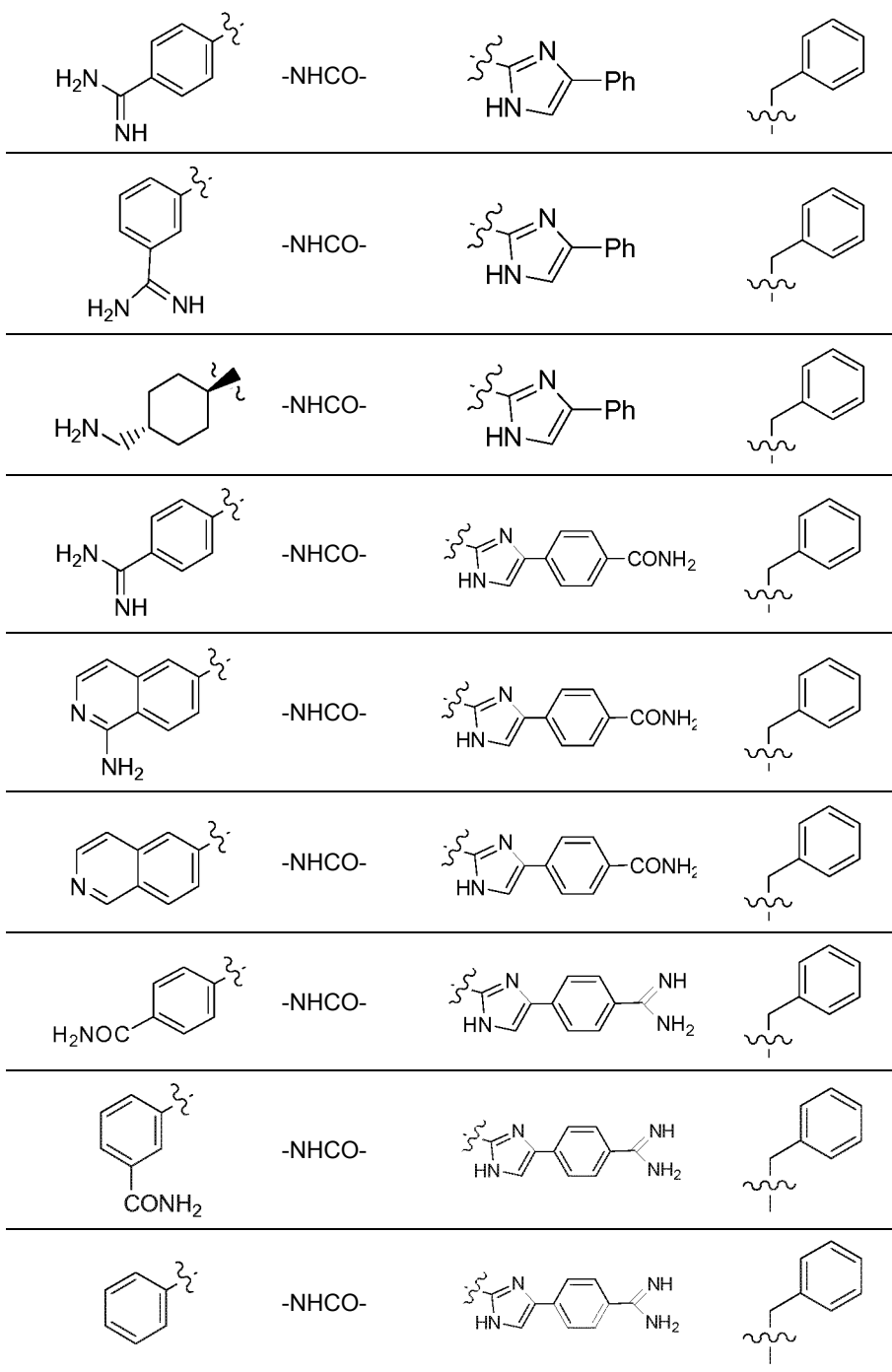


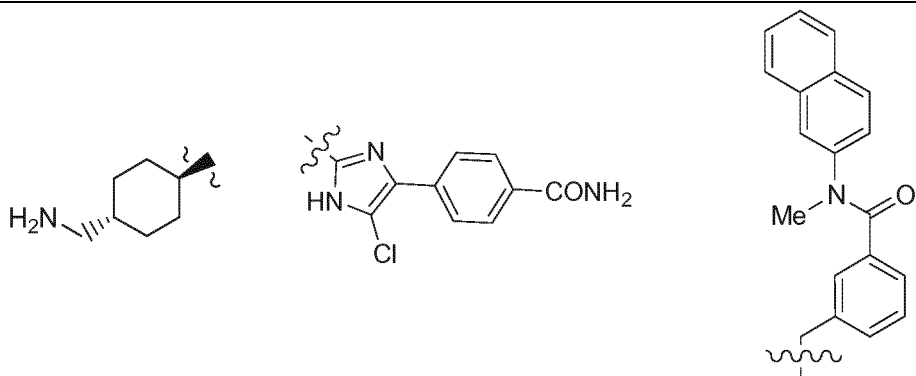
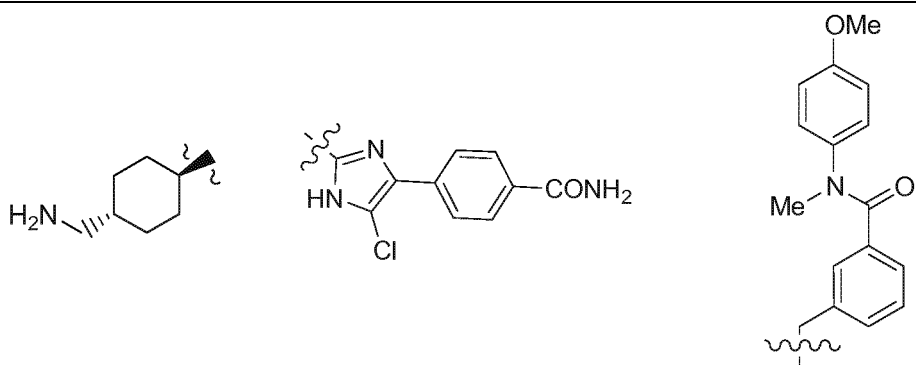
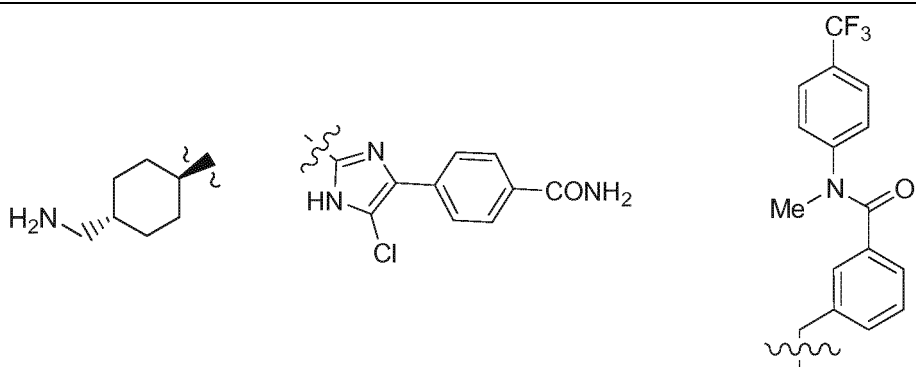
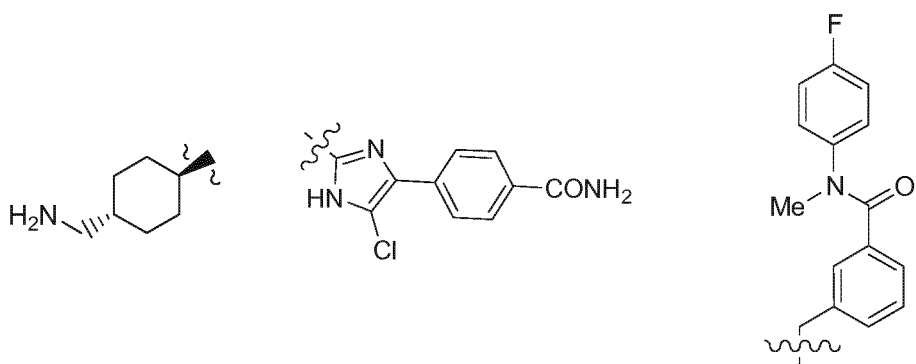


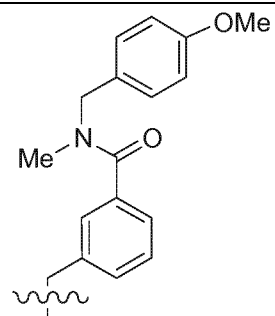
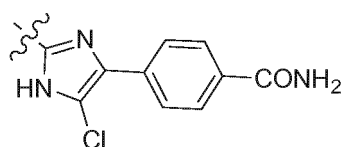
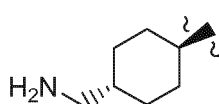
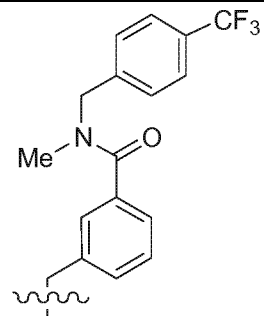
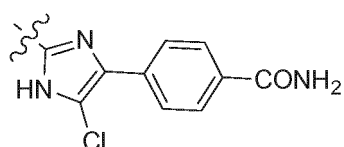
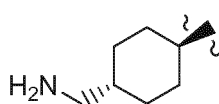
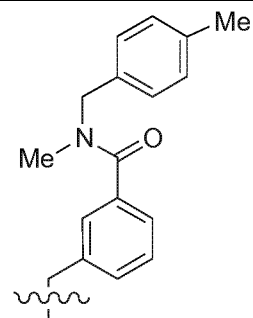
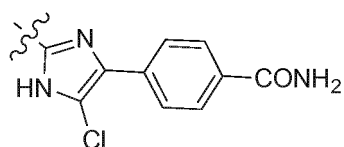
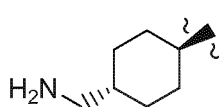
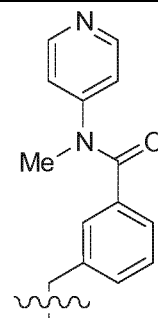
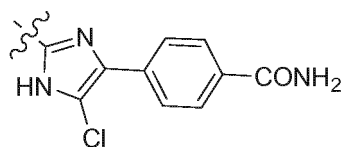
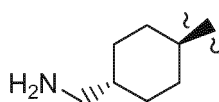
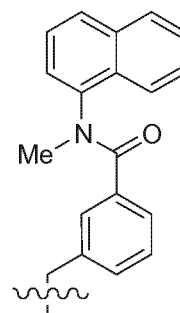
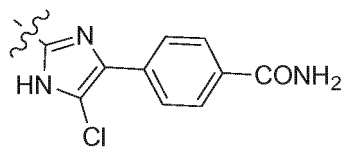
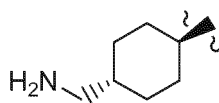


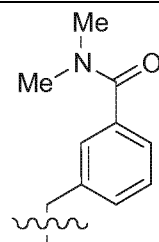
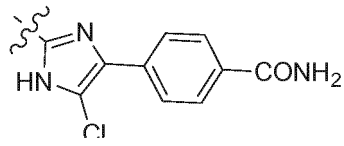
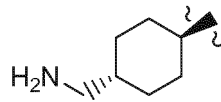
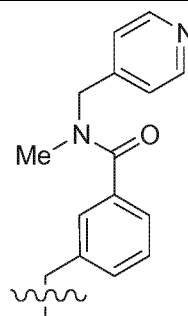
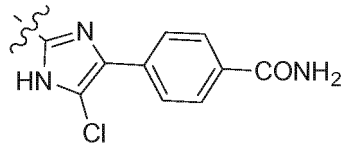
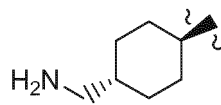
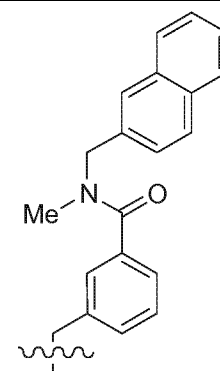
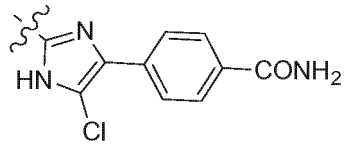
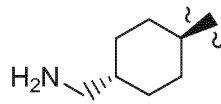
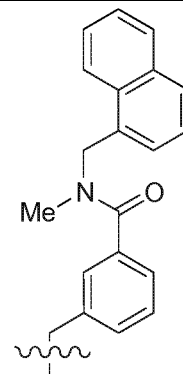
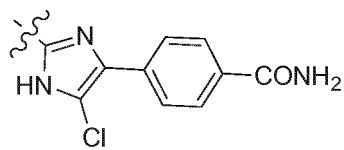
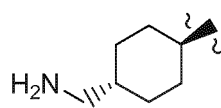
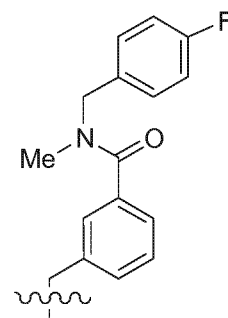
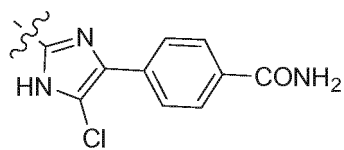
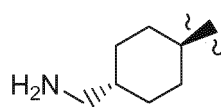


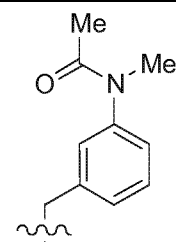
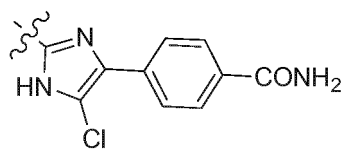
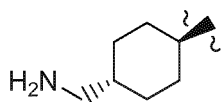
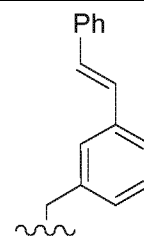
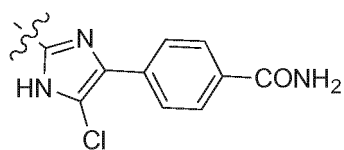
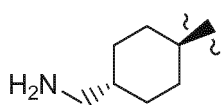
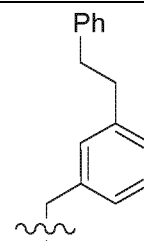
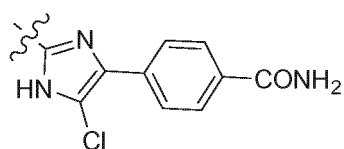
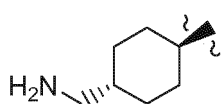
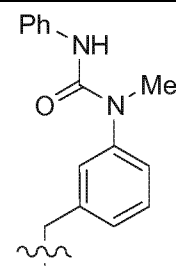
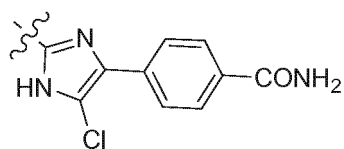
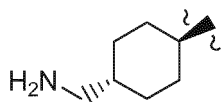
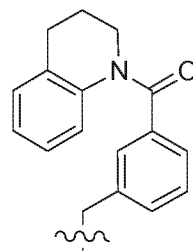
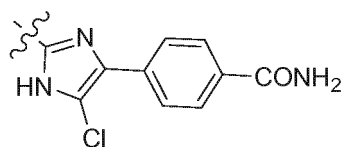
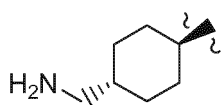
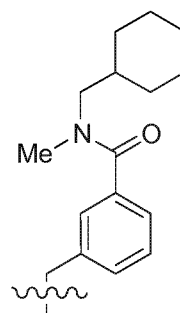
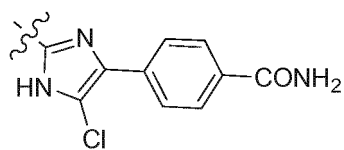
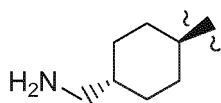


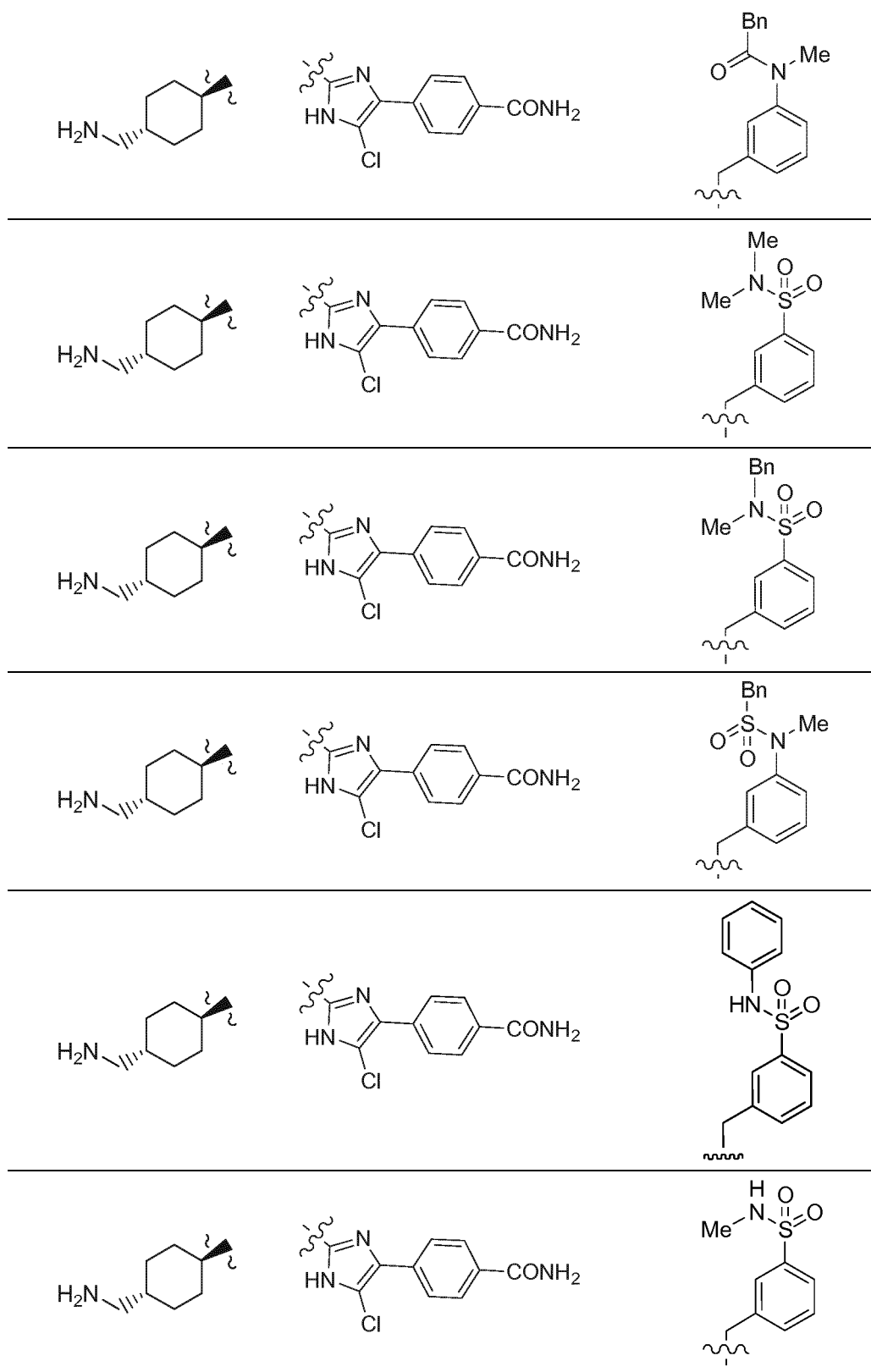
 R^{11}

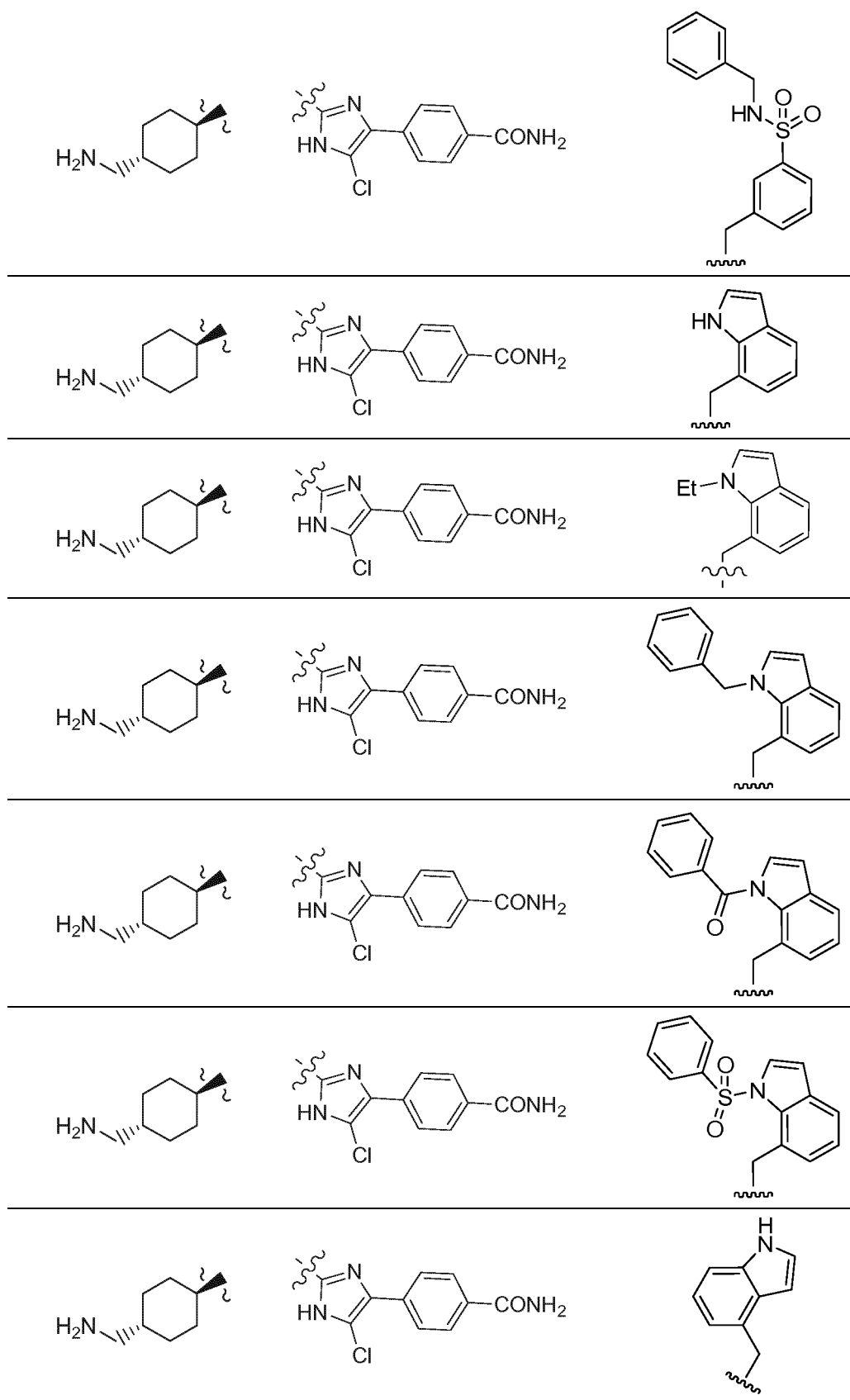


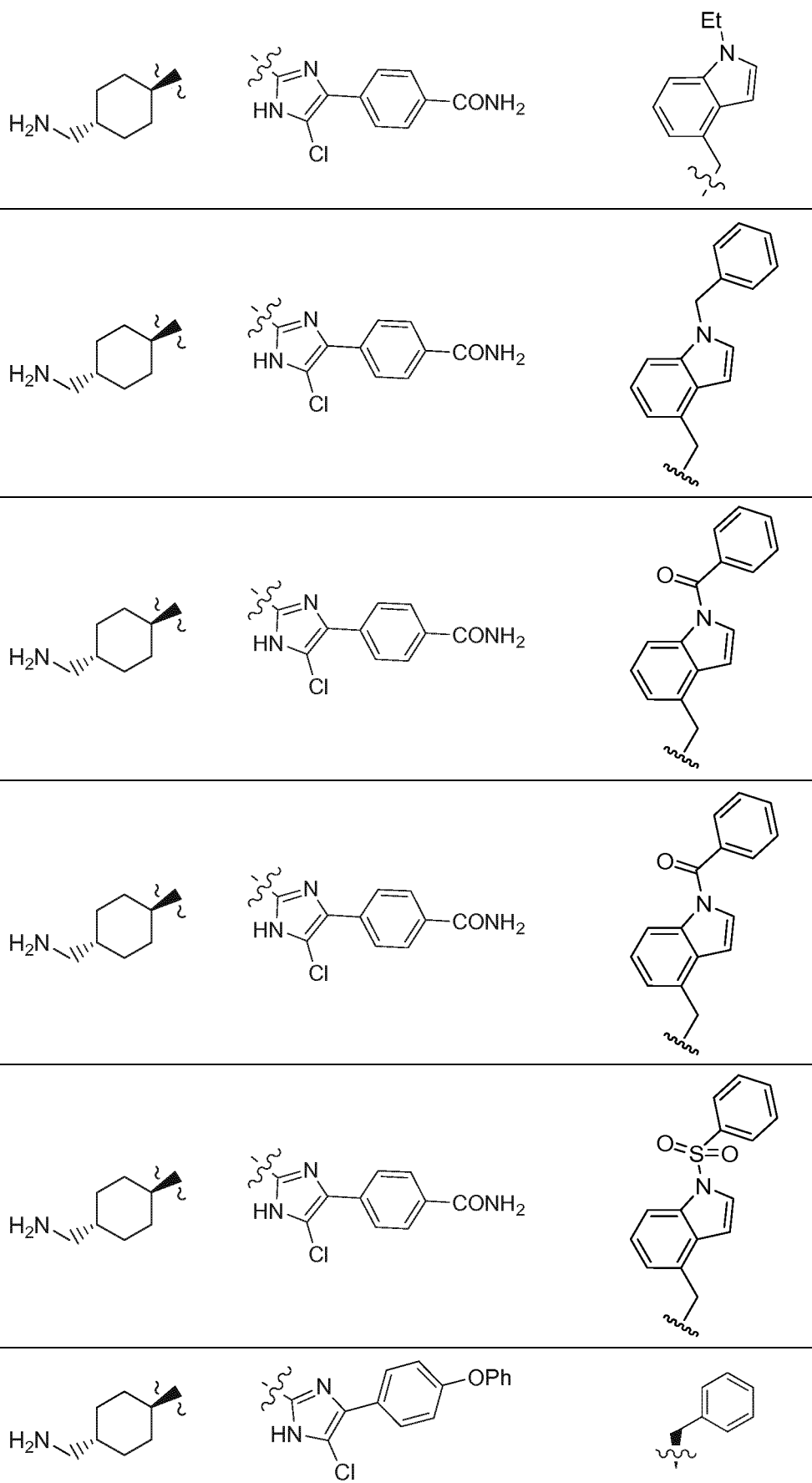


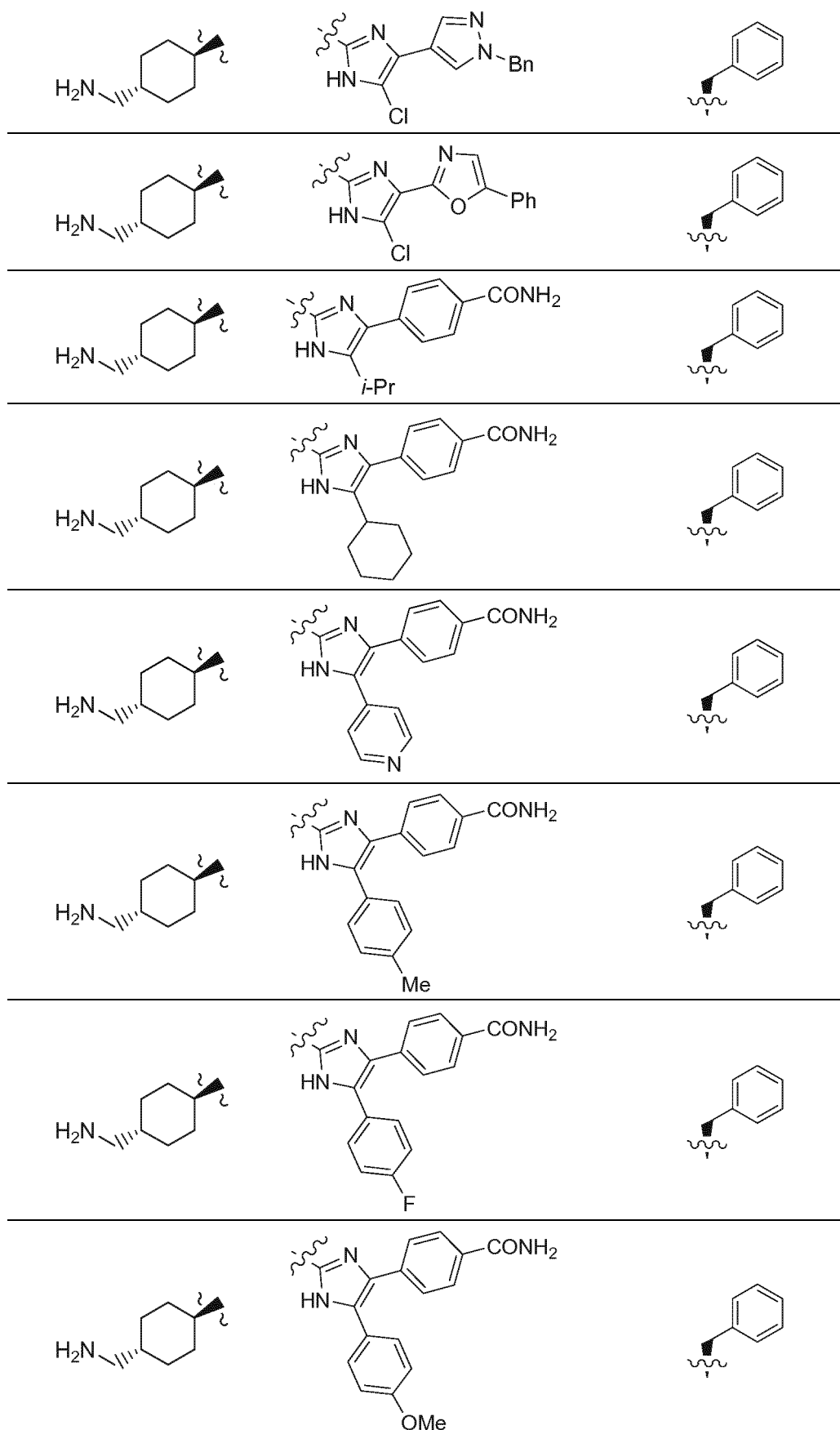


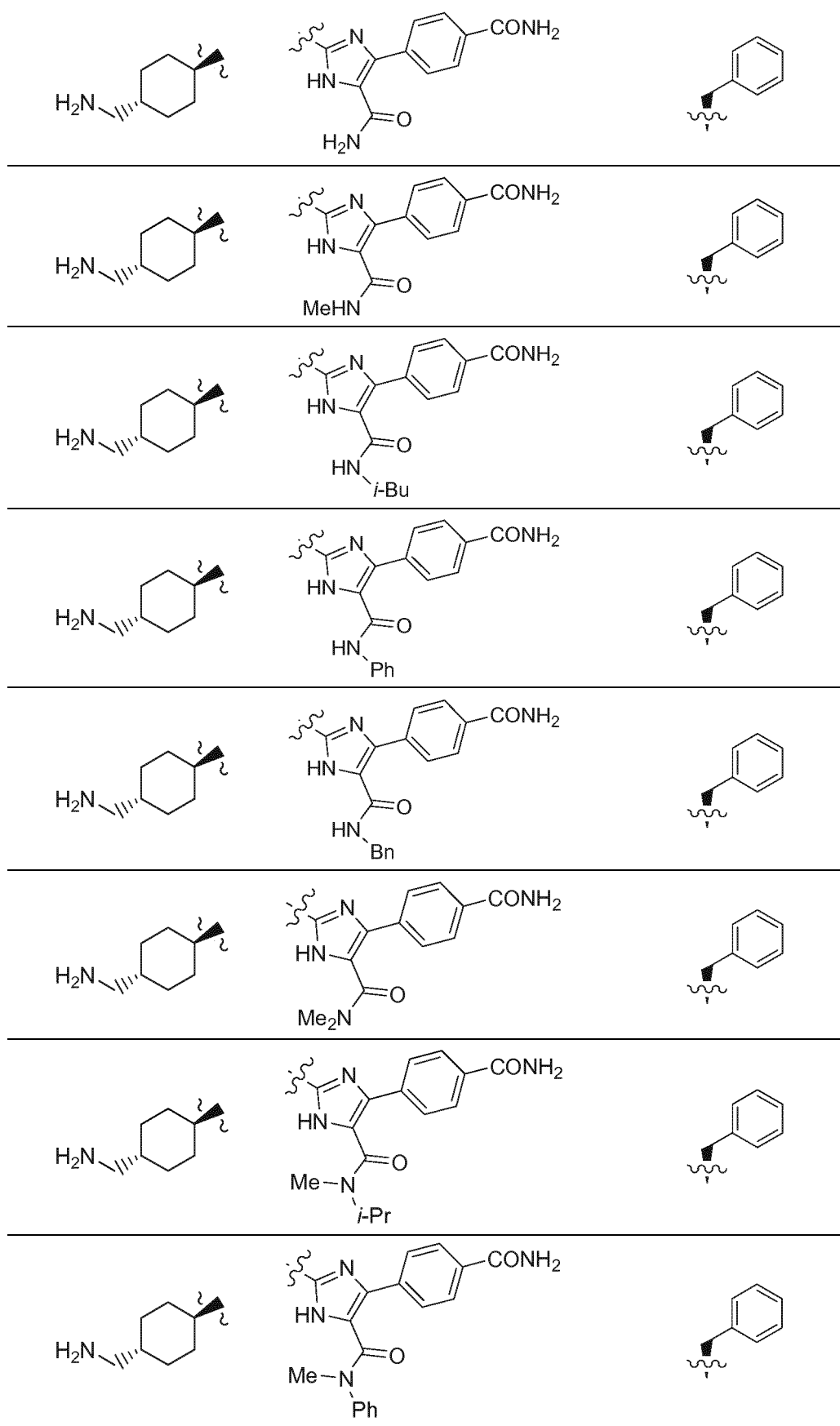


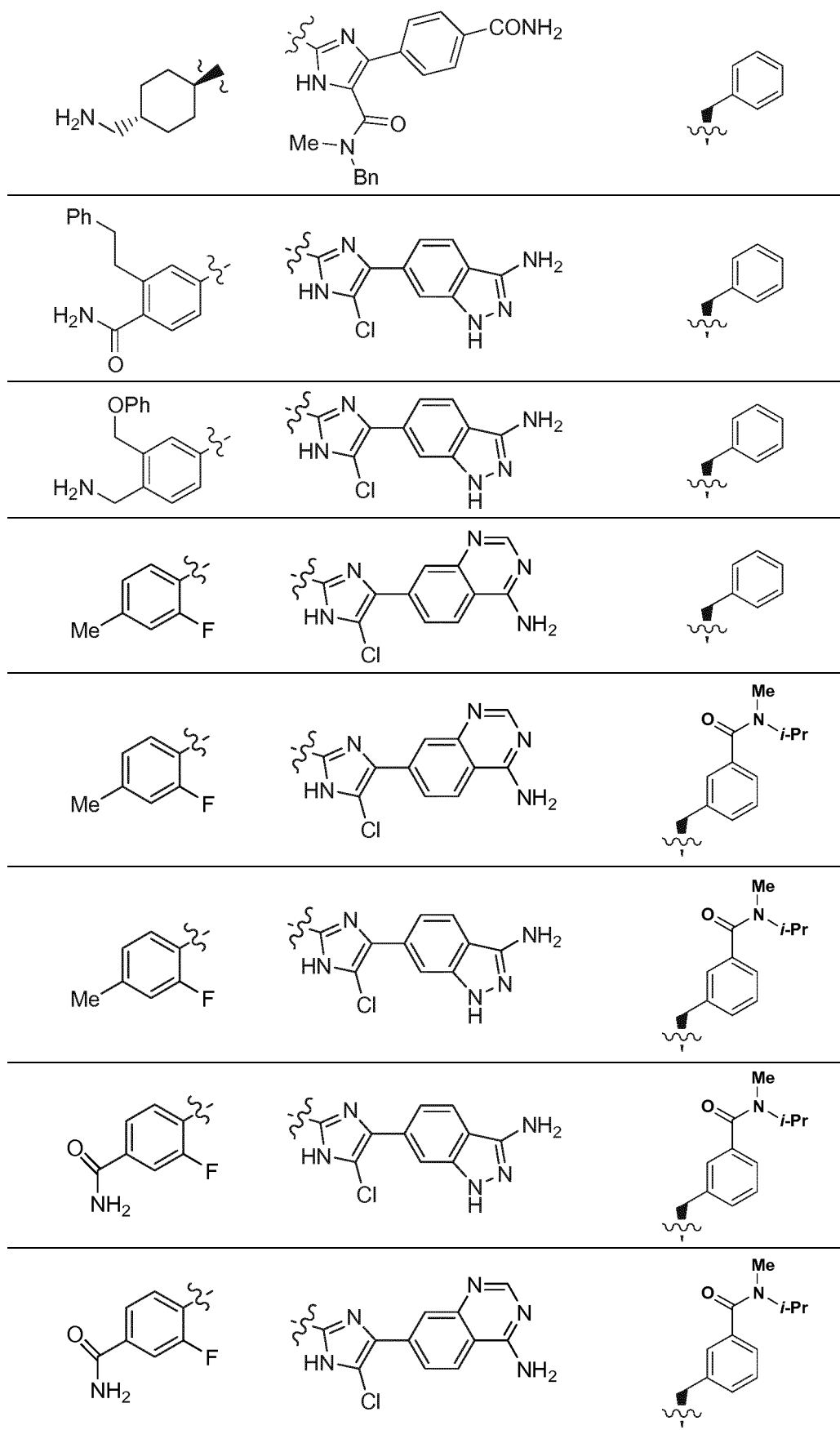


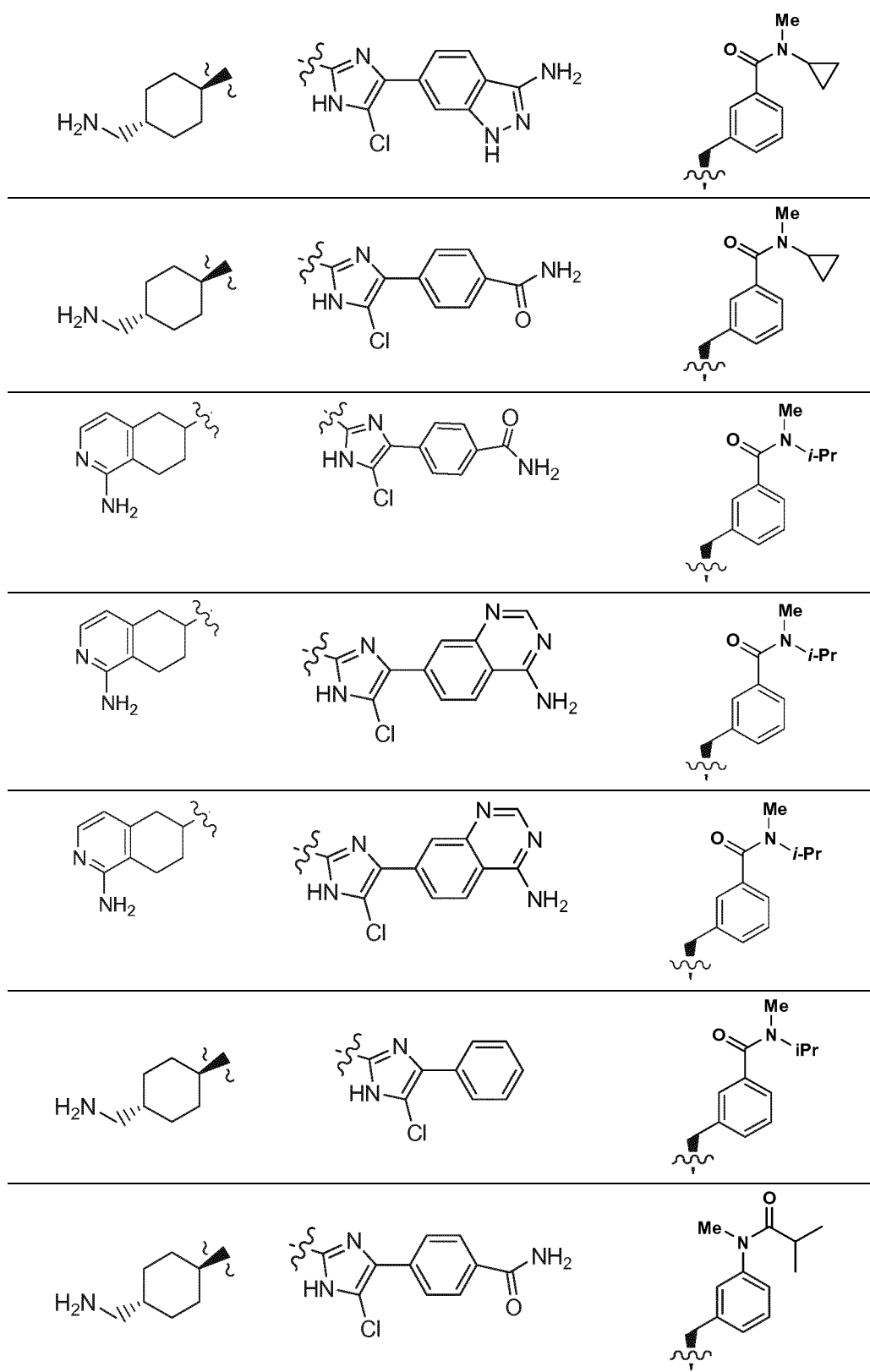


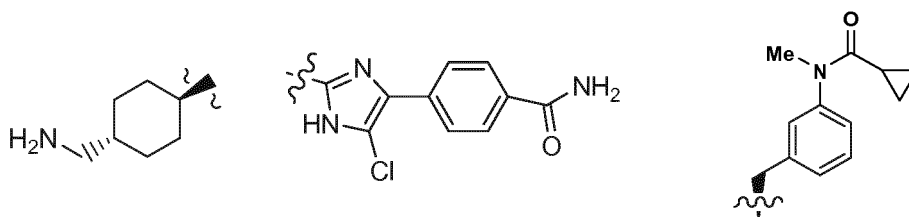












15. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

5 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en terapia.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

10 18. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico.

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 o un uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17 o un uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis arterial coronaria, trombosis arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis resultante de (a) válvulas protésicas u otros implantes, (b) catéteres permanentes, (c) endoprótesis vasculares, (d) derivación cardiopulmonar, (e) hemodiálisis o

20 (f) otros procedimientos en los que la sangre se expone a una superficie artificial que promueve la trombosis.

25