

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 669**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012** **PCT/GB2012/053217**
87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13093484**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012** **E 12813423 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017** **EP 2794597**

54 Título: **Derivados de piridinona y pirimidinona como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

21.12.2011 GB 201122139
27.09.2012 GB 201217290

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es:

COURTNEY, STEVE;
YARNOLD, CHRIS;
FLANAGAN, STUART;
BRACE, GARETH;
BARKER, JOHN;
ICHIHARA, OSAMU;
GADOULEAU, ELISE;
RICHARDSON, ANTHONY;
KONDO, TAKASHI;
IMAGAWA, AKIRA;
NAKATANI, SHINGO;
SUZUKI, RYO y
KOUYAMA, SHO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 655 669 T3

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

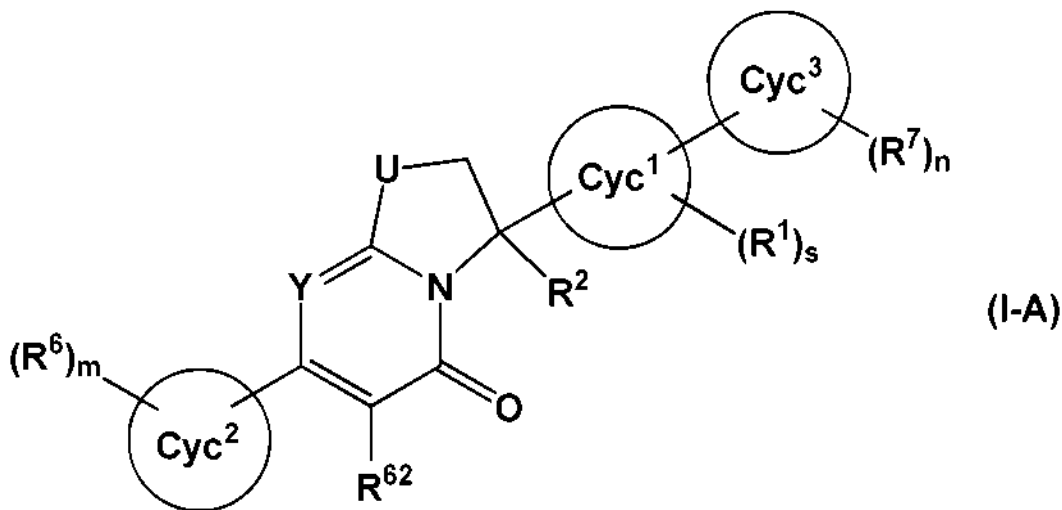
DESCRIPCIÓN

Derivados de piridinona y pirimidinona como inhibidores del factor XIa

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una serie de derivados de piridinona y pirimidinona que son útiles como inhibidores del factor XIa.

10 Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A):



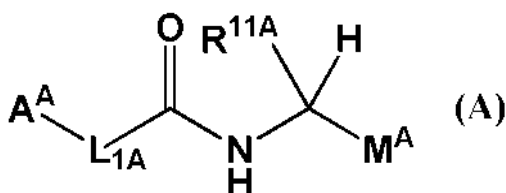
15 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados como se describen después en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, uso de tales compuestos en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad tromboembólica y procesos para la preparación de dichos compuestos.

20 Antecedentes de la invención

La tromboembolia es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Se produce cuando un coágulo de sangre se libera y es transportado por el torrente sanguíneo para obstruir un vaso sanguíneo en otro sitio. La enfermedad tromboembólica incluye tromboembolia venosa, por ejemplo, trombosis de venas profundas o embolia pulmonar, trombosis arterial, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

25 Las enfermedades tromboembólicas se pueden tratar usando anticoagulantes. Un enfoque ha sido apuntar a la inhibición del factor XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea. El factor XIa es una forma activada del factor XI, que es activado por el factor XIIa, la trombina, y también es autocatalítico. El FXIa es un miembro de la "vía de contacto" y activa el factor IX mediante la escisión selectiva de los enlaces peptídicos Arg-Ala y Arg-Val. El factor IX, a su vez, activa el factor X. La seguridad de este objetivo se ve respaldada por las observaciones de que la deficiencia de FXI en seres humanos (hemofilia C) da como resultado un trastorno hemorrágico leve. Además de esto, la eficacia y los efectos secundarios de este objetivo se han demostrado utilizando modelos de trombosis experimental y de hemorragia en ratones que carecen de FXI, y en mandriles y conejos tratados con anticuerpos neutralizantes anti-FXI. Estos resultados sugieren que los inhibidores de FXIa mostrarán un potente efecto antitrombótico sin hemorragia. Por lo tanto, el factor XIa es un objetivo atractivo para la terapia antitrombótica sin ningún efecto secundario hemorrágico.

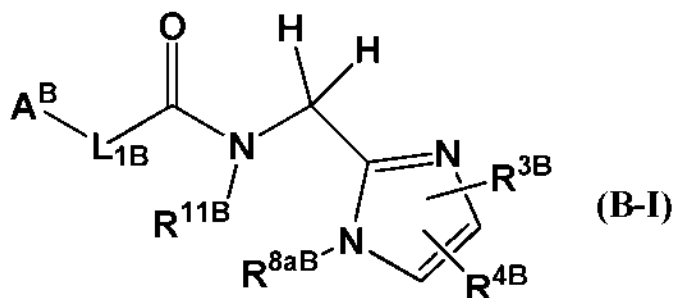
Se ha descrito en la literatura de patentes 1 que los compuestos de fórmula (A):



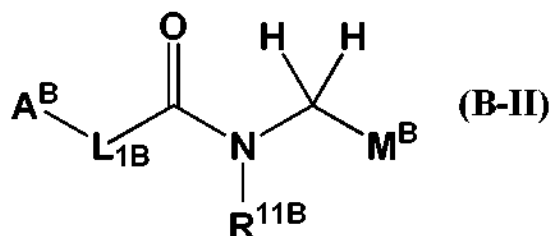
40 en la que A^A representa un heterociclo de 5 a 12 miembros, etc.; L^{1A} representa -CH=CH-, etc.; R^{11A} representa bencilo, etc.; M^A representa imidazolilo, etc.; son útiles como inhibidores selectivos del factor XIa o inhibidores dobles

de FXIa y calicreína plasmática.

Además, se ha descrito en la bibliografía de Patente 2 que un compuesto de fórmula (B-I):

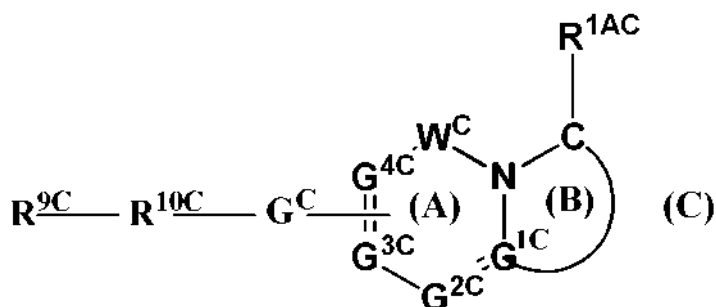


en la que A^B representa un heterociclo de 5 a 12 miembros, etc.; L_{1B} representa $-CH=CH-$, etc.; R^{11B} representa bencilo, etc.; R^{3B} representa fenilo, etc.; R^{4B} representa cloro, etc.; R^{8aB} representa hidrógeno, etc.; o fórmula (B-II):



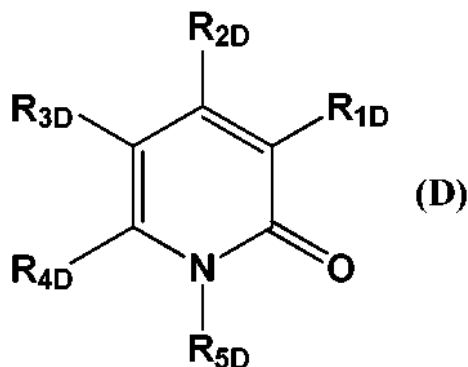
en la que M^B representa piridilo, etc.; y los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito anteriormente; inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

Además, se he descrito en la bibliografía de patente 3 que los compuestos de fórmula (C):



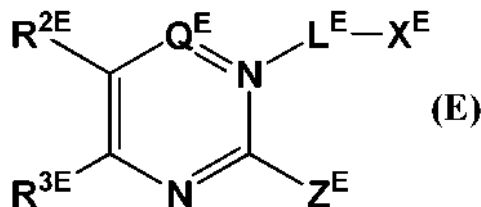
en la que W^C representa CO , etc.; G^C representa un enlace directo, etc.; G^{1C} , G^{2C} , G^{3C} y G^{4C} cada uno representa independientemente C o N , etc.; R^{9C} representa arilo, etc.; R^{10C} representa heteroarilo, etc.; R^{1AC} representa heteroarilalquilo, etc.; son útiles como moduladores de gamma secretasa, sin embargo, no se informa que el compuesto representado por la fórmula (C) tenga actividad inhibidora del factor XIa.

Además, se he descrito en la bibliografía de patente 4 que los compuestos de fórmula (D):



en la que R_{1D} representa hidrógeno, etc.; R_{2D} representa arilo, etc.; R_{3D} representa hidrógeno, etc.; R_{4D} representa hidrógeno, etc.; R_{5D} representa heteroarilalquilo, etc.; es útil como modulador de la quinasa MAP p38.

Además, se he descrito en la bibliografía de patente 5 que los compuestos de fórmula (E):



en la que L^E representa un engarce que proporciona 0-6 átomos, etc.; X^E representa heteroarilo, etc.; Z^E representa halógeno, etc.; Q^E representa CO, etc.; R^{2E} y R^{3E} cada una representa independientemente hidrógeno, arilo, etc.; son útiles como inhibidores de dipeptidil peptidasa.

[Bibliografía de Patente 1] WO2007070826

[Bibliografía de Patente 2] WO2008076805

[Bibliografía de Patente 3] WO2009076337

[Bibliografía de Patente 4] WO2003068230

[Bibliografía de Patente 5] EP1506967A1

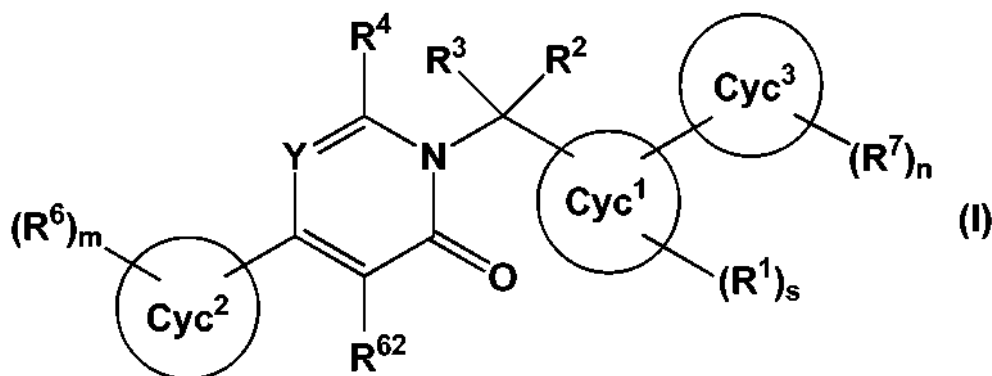
El documento WO 2012/046882 se refiere a derivados de 1,4-oxazepano que tienen una actividad inhibidora de la recaptación de monoaminas. El documento EP 0407342 se refiere a derivados de pirimidina que tienen propiedades antagonistas de angiotensina II.

Descripción de la Invención

Es deseable encontrar nuevos compuestos que puedan ser más eficaces en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Los compuestos ventajosos tienen deseablemente una buena actividad inhibidora y selectividad para el factor XIa (y preferentemente también para la calicreína en plasma) con una potente actividad anticoagulante y/o una buena biodisponibilidad oral.

Los presentes inventores han realizado amplios estudios para encontrar un compuesto que pueda convertirse en un agente terapéutico para enfermedades tromboembólicas. Como resultado, los inventores han encontrado que el objetivo se logra mediante un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, que puede abreviarse a los compuestos de la presente invención) con buena actividad inhibidora del factor XIa, selectividad para el factor XIa, potente actividad anticoagulante y/o buena biodisponibilidad oral, y después los inventores han completado la presente invención.

Concretamente, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I-A) como se describe a continuación que es un compuesto de fórmula general (I):



en el que Cyc^1 representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cyc^2 representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o heteroarilo 5 o 6 miembros; Cyc^3 representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R^1 representa (1) alquilo C1-8, (2) alquenilo C2-8, (3) alquinilo C2-8, (4) halógeno, (5) nitro, (6) ciano, (7) oxo, (8)

amidino, (9) -alquilen C1-8-OR⁸, (10) -OR⁹, (11) -COOR¹⁰, (12) -alquilen C1-4-COOR¹¹, (13) -NHC(O)-alquilo C1-4, (14) -alquilen C1-4-O-C(O)-alquilo C1-8 o (15) -NHC(O)O-R¹², en el que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros; s representa un número entero de 0 a 6, en el que s representa un número entero de 2 a 6, cada R¹ puede ser igual o diferente; R² representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) Cyc⁴ o (6) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, Cyc⁵, -NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵, -SR¹⁶, -NHC(O)-Cyc⁶, -NHC(O)-alquilo C1-8, -NHC(O)O-R¹⁷ y Cyc⁵ sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino y -OR¹⁸, en el que R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros; Cyc⁴, Cyc⁵ y Cyc⁶ cada uno representa independientemente cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; R³ representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) Cyc⁷ o (6) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, Cyc⁸, -NR¹⁹R²⁰, -OR²¹, -SR²², -NHC(O)-Cyc⁹, -NHC(O)-alquilo C1-8, -NHC(O)O-R²³ y Cyc⁸ sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino y -OR²⁴, en el que R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros; Cyc⁷, Cyc⁸ y Cyc⁹ cada uno representa independientemente cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; Y representa N o C(R⁵); R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C1-4, (4) cicloalquilo C3-C8, (5) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (6) arilo de C5-C10, (7) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (8) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros; R² y R³ pueden tomarse juntos para formar alqueno C2-8; o R³ y R⁴ pueden tomarse juntos para formar alqueno C2-8; en la que un carbono de la cadena de alqueno puede reemplazarse por oxígeno o azufre; R⁶ representa (1) alquilo C1-8, (2) alqueno C2-8, (3) alquino C2-8, (4) Cyc¹⁰, (5) halógeno, (6) nitro, (7) ciano, (8) oxo, (9) amidino, (10) -OR²⁵, (11) -COOR²⁶, (12) -alquilen C1-4-COOR²⁷, (13) -NHC(O)-alquilo C1-4, (14) -NHC(O)-H, (15) -NHC(O)O-R²⁸, (16) trifluorometilo, (17) -NHC(NH)NH₂, (18) -C(O)-alquilo C1-4 o (19) Cyc¹⁰ sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino, -OR²⁹, -SR³⁰, -NR³¹R³², -NHC(O)NR³³R³⁴, -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, -NH-S(O)-alquilo C1-4, 1-NH-S(O)₂-alquilo C1-4, -COOR³⁵, -NHC(O)-R³⁶, -NHC(O)O-R³⁷, -C(O)NH-R³⁸ y -OC(O)NH-R³⁹, en el que Cyc¹⁰ representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸ y R³⁹ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros; m representa un número entero de 0 a 6, en el que m representa un número entero de 2 a 6, cada R⁶ puede ser igual o diferente; R⁷ representa (1) alquilo C1-8, (2) alqueno C2-8, (3) alquino C2-8, (4) halógeno, (5) nitro, (6) trifluorometilo, (7) ciano, (8) oxo, (9) amidino, (10) -OR⁴⁰, (11) -SR⁴¹, (12) -NR⁴²R⁴³, (13) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (14) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (16) -NH-S(O)-alquilo C1-4, (17) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (18) -COOR⁴⁸, (19) -NHC(O)-R⁴⁹, (20) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (21) -NHC(O)O-R⁵¹, (22) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (23) -C(O)NH-R⁵³, (24) -OC(O)NH-R⁵⁴, (25) -OC(O)-R⁵⁵, (26) -C(O)-R⁵⁶, (27) -CH(OH)-R⁵⁷, (28) -alquilen C1-4-NH₂, (29) -alquilen C1-4-OH, (30) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (31) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (32) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (33) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (34) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (35) -CH=N-OR⁵⁸, (36) -C(O)N(alquilo C1-4)₂, (37) -C(O)NH-R⁶³, (38) -S(O)₂-NR⁶⁴R⁶⁵, (39) -T-COOR⁶⁶, (40) -B(OR⁶⁷)(OR⁶⁸), (41) cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, -COOH, -COO-alquilo C1-4, OH, oxo y ciano, (42) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, OH, oxo, -O-alquilo C1-4, NH₂ y ciano, (43) -N(OH)C(O)-alquilo C1-4, (44) -NHC(=N-OR⁶⁹)-alquilo

C1-4, (45) -NHC(S)-alquilo C1-4, (46) -C(S)-alquilo C1-4, (47) -S(O)NR⁷⁰R⁷¹, (48) -C(O)NH(CO)NR⁷², (49) -NHC(O)R⁷³, (50) -NHC(O)O-alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, NH₂ y OH, (51) -NHC(O)alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, NR⁷⁴R⁷⁵, oxo, OH, halógeno y -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4 sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados entre OH, oxo y halógeno, (52) -NH-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -O-alquilo C1-4, oxo, NR⁷⁶R⁷⁷, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 o 6 miembros, (53) cicloalquilo C3-C8, (54) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (55) arilo C5-C10 o (56) heteroarilo de 5 o 6 miembros;

en el que R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁶⁷, R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹, R⁷², R⁷³, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) trifluorometilo, (3) alquilo C1-8, (4) alqueno C2-8, (5) alquino C2-8, (6) cicloalquilo C3-C8, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (10) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

R⁶³ representa (1) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (2) -O-alquilo C1-4, (3) ciano, (4) -alquilen C1-4-O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4 o (5) -SO₂-alquilo C1-4;

R⁶⁴ y R⁶⁵ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (5) alquino C2-8, (6) -C(O)-alquilo C1-4 o (7) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro y ciano;

T representa (1) alquilen C1-4, (2) alquilen C2-4, (3) -O-alquilen C1-4-, (4) -O-alquilen C2-4-, (5) -S-alquilen C1-4-, (6) -S-alquilen C2-4-, (7) -NH-alquilen C1-4-, (8) -NH-alquilen C2-4-, (9) -NH-aril C5-C10- o (10) -NH-heteroaril de 5 a 10 miembros-;

R⁴⁸ y R⁶⁶ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre -NH₂, -NH-alquilo C1-4, -N(alquilo C1-4)₂, OH, oxo, -O-alquilo C1-4, -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros (6) cicloalquilo C3-C10, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (10) -alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (11) -alquilen C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno, (12) -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (13) -alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno o (14) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, arilo C5-C10, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8, -O-arilo C5-C10, -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, -O-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8, -O-alquilen C1-4-arilo C5-C10, -O-alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y -O-alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido;

n representa un número entero de 0 a 6,

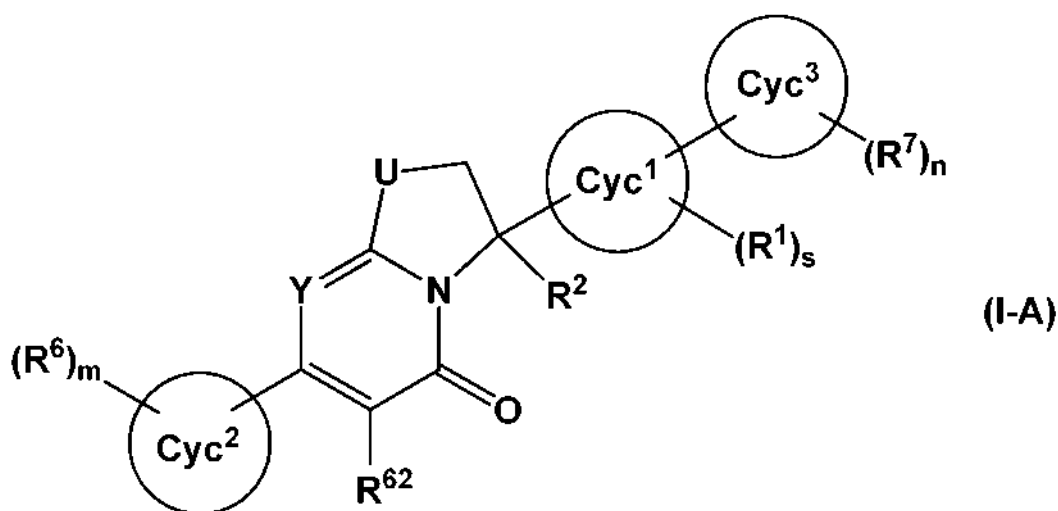
en el que n representa un número entero de 2 a 6, cada R⁷ puede ser igual o diferente; y

R⁶² representa hidrógeno o halógeno,

una sal del mismo, un N-óxido del mismo o, un solvato del mismo.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos.

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I-A):



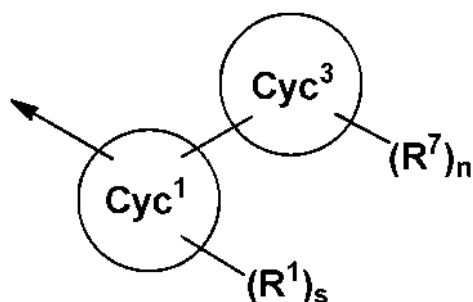
en la que U representa S o CH₂;

R² representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquenilo C2-8, (4) alquinilo C2-8, (5) Cyc⁴ o (6) alquilo C1-8, alquenilo C2-8 o alquinilo C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, Cyc⁵, -NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵, -SR¹⁶, -NHC(O)-Cyc⁶, -NHC(O)-alquilo C1-8, -NHC(O)O-R¹⁷ y Cyc⁵ sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino y -OR¹⁸,

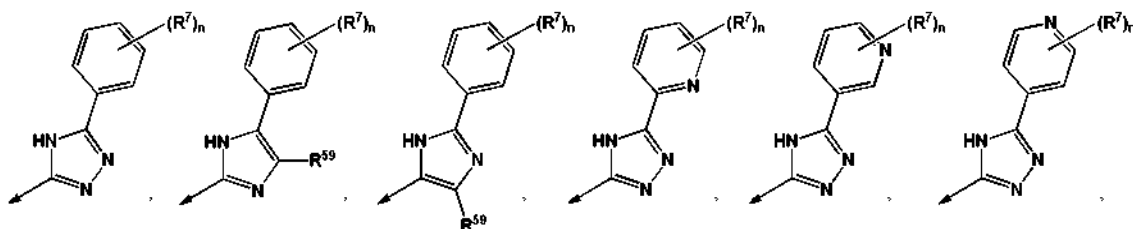
en el que R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquenilo C2-8, (4) alquinilo C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

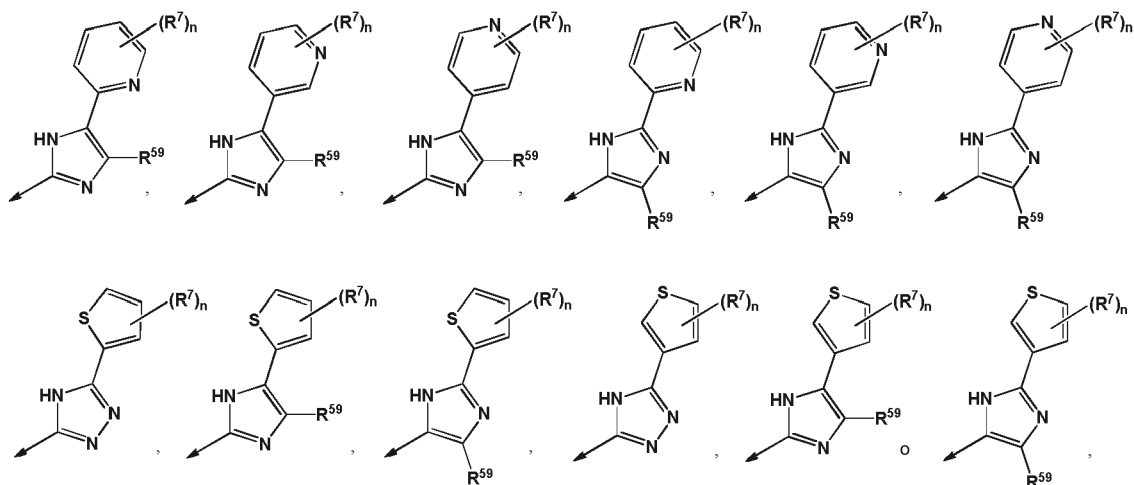
Cyc⁴, Cyc⁵ y Cyc⁶ cada uno representa independientemente cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y representa N o C(R⁵); en el que



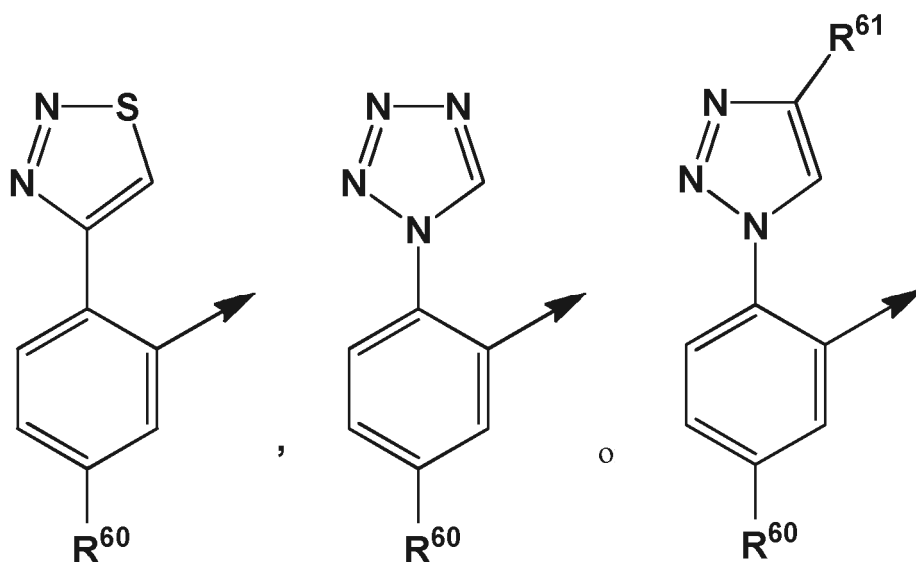
representa





en el que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno; y
la flecha representa una posición de unión;
-Cyc²-(R^6)_m representa

5



en el que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;
 R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) -COOH, (6) -COO-alquilo C1-4,
(7) ciano o (8) -CONH₂; y
la flecha representa una posición de unión;

10

15

20

25

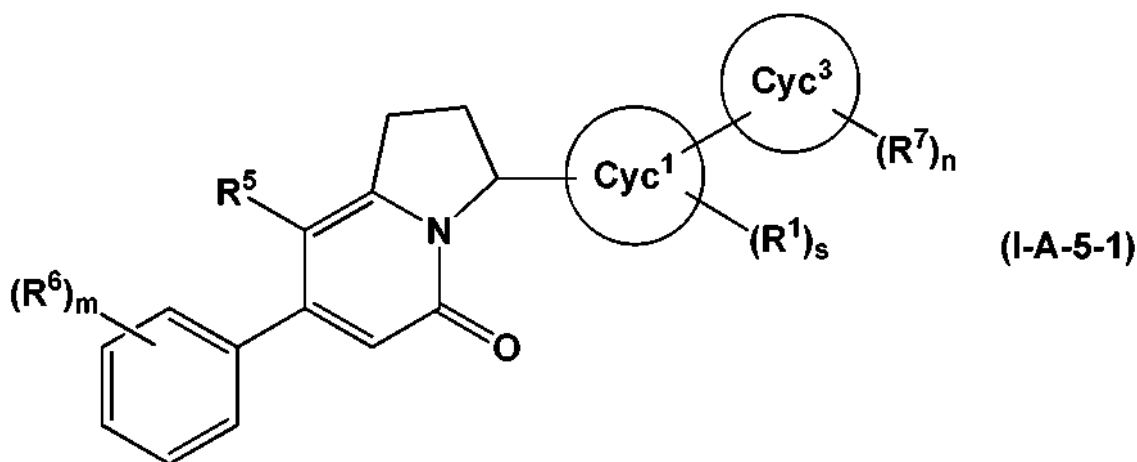
R^7 representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) -OR⁴⁰, (8) -NR⁴²R⁴³, (9) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (10) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (11) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (12) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (13) -COOR⁴⁸, (14) -NHC(O)-R⁴⁹, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (16) -NHC(O)O-R⁵¹, (17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶, en el que R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} , R^{53} , R^{55} , R^{56} , R^{57} y R^{58} cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) trifluorometilo, (3) alquilo C1-8, (4) alquilenilo C2-8, (5) alquilenilo C2-8, (6) cicloalquilo C3-C8, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (10) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;
T representa (1) alquilen C1-4, (2) alquilenilo C2-4, (3) -O-alquilen C1-4-, (4) -O-alquilen C2-4-, (5) -S-alquilen C1-4-, (6) -S-alquilen C2-4-, (7) -NH-alquilen C1-4-, (8) -NH-alquilen C2-4-, (9) -NH-aril C5-C10- o (10) -NH-heteroaril de 5 a 10 miembros-;

R^{48} y R^{66} cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C1-4, $-N$ (alquilo C1-4)₂, OH, oxo, $-O$ -alquilo C1-4, $-O$ -alqueno C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros (6) cicloalquilo C3-C10, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (10) -alqueno C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (11) -alqueno C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno, (12) -alqueno C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (13) -alqueno C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno o (14) -alqueno C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre OH, oxo, $-O$ -alquilo C1-4, $-O$ -alqueno C1-4- O -alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, arilo C5-C10, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, $-O$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-O$ -cicloalquilo C3-C8, $-O$ -arilo C5-C10, $-O$ -heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, $-O$ -heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-O$ -alqueno C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-O$ -alqueno C1-4-cicloalquilo C3-C8, $-O$ -alqueno C1-4-arilo C5-C10, $-O$ -alqueno C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y $-O$ -alqueno C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido;
 n representa un número entero de 0 a 6,
 en el que cuando n representa un número entero de 2 a 6, cada R^7 puede ser igual o diferente; y
 R^{62} representa hidrógeno o halógeno,

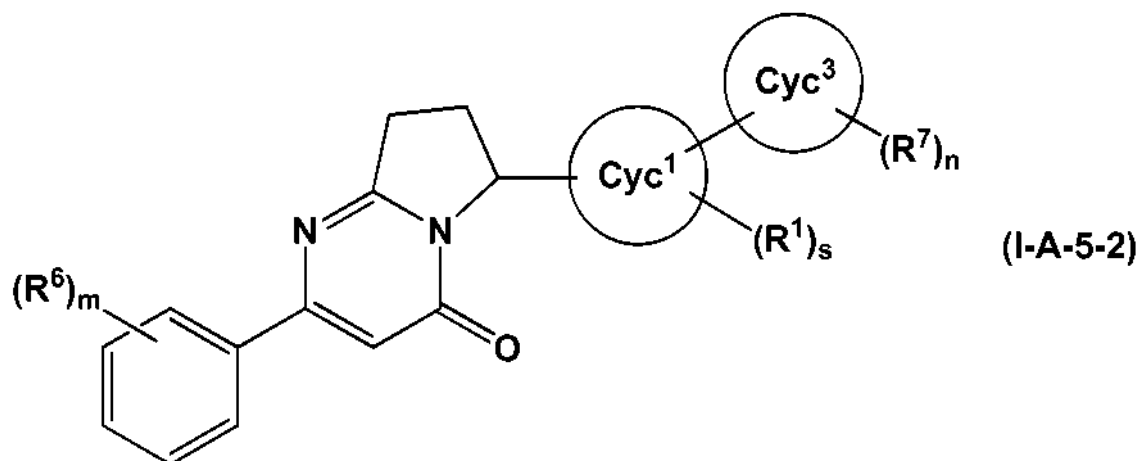
una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1), en el que n es 2 y un R^7 representa (1) $-NH_2$, (2) $-NHC(O)O$ -alquilo C1-4 o (3) $-NHC(O)O$ -alqueno C1-4-O-alquilo C1-4, (4) $-COOH$, (5) $-COO$ -alquilo C1-8, (6) $-COO$ -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) $-COO$ -arilo C5-C10 o (8) $-COO$ -alqueno C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno y el otro R^7 representa halógeno.

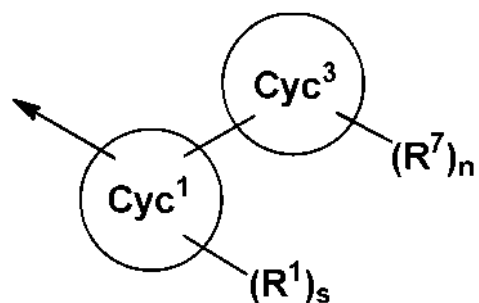
(3) El compuesto de acuerdo con (1), en el que el compuesto representado por la fórmula (I-A) es un compuesto representado por la fórmula (I-A-5-1):



en la que m representa un número entero de 0 a 5; o un compuesto de (I-A-5-2):

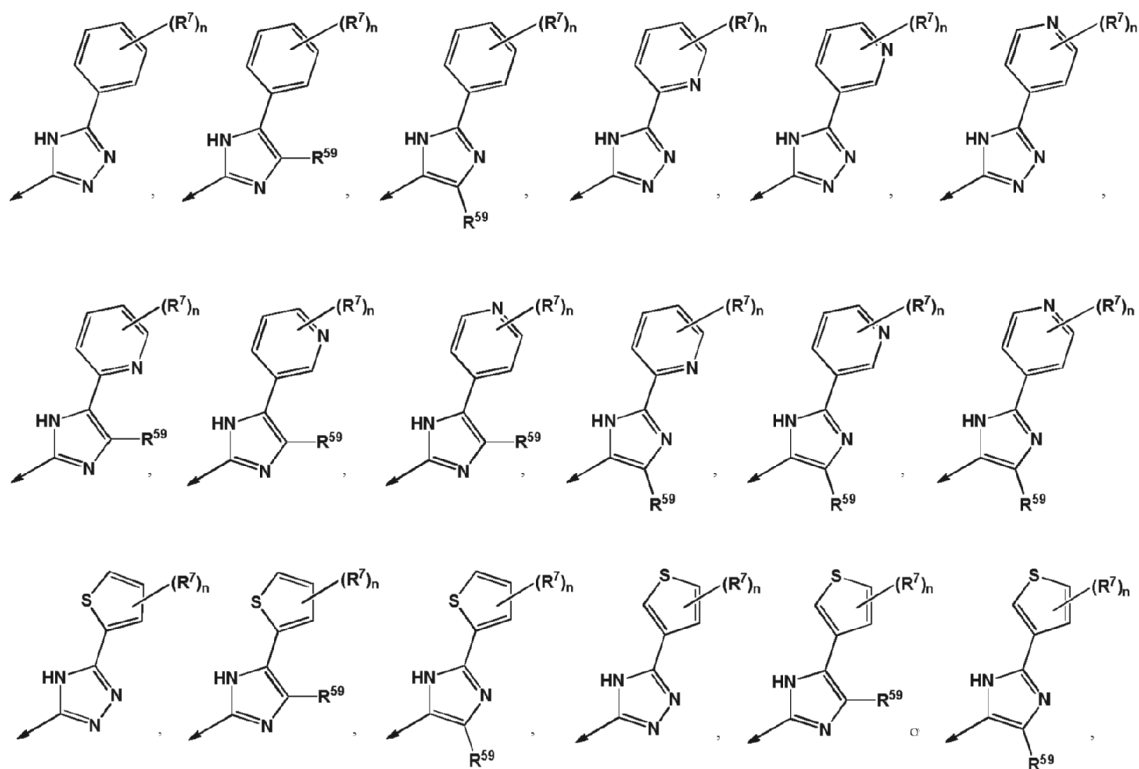


en la que m representa un número entero de 0 a 5; y en el que



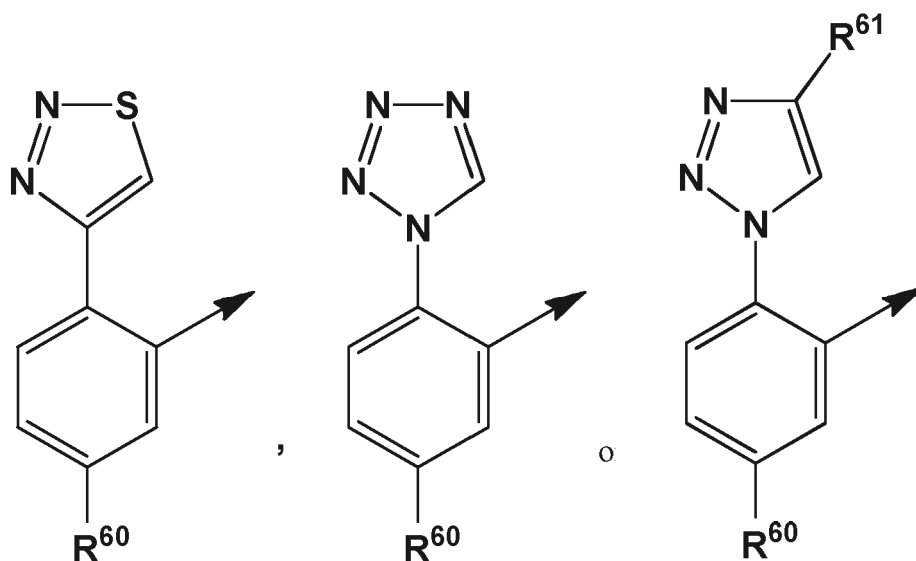
5

representa



10

en el que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno; y la flecha representa una posición de unión; $-Cyc^2-(R^6)_m$, representa



en el que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;

R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) -COOH, (6) -COO-alquilo C1-4, (7) ciano o (8) -CONH₂; y

la flecha representa una posición de unión;

R^7 representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) -OR⁴⁰, (8) -NR⁴²R⁴³, (9) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (10) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (11) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (12) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (13) -COOR⁴⁸, (14) -NHC(O)-R⁴⁹, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (16) -NHC(O)O-R⁵¹, (17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶; y los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito en (1) anteriormente.

(4) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de (1) a (3), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

(5) La composición farmacéutica de acuerdo con (4), que es un inhibidor del factor XIa o un factor XIa y un inhibidor dual de la calicreína del plasma.

(6) La composición farmacéutica de acuerdo con (5), que es un agente para el tratamiento o la prevención de la enfermedad tromboembólica.

(7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

(8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con (8), en el que la enfermedad tromboembólica se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

(10) El compuesto para su uso de acuerdo con (9), en el que la enfermedad tromboembólica se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

Definiciones:

Tal como se usa en el presente documento, un grupo o resto alquilo C1-8 es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono. Típicamente un grupo o resto alquilo C1-8 es un grupo o resto alquilo C1-4. Un grupo o resto alquilo C1-4 es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos y restos alquilo C1-8 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo e isómeros de los mismos. Ejemplos de grupos y restos alquilo C1-4 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. Para disipar cualquier duda, cuando

están presentes dos restos alquilo en un grupo, los restos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, el alquenilo C2-8 incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo e isómeros de los mismos.

5 En la presente memoria descriptiva, el alquinilo C2-8 incluye, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo e isómeros de los mismos.

10 En la presente memoria descriptiva, el alquilenilo C1-4 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno y similares.

En la presente memoria descriptiva, el alquilenilo C1-8 incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno y octametileno e isómeros de los mismos.

15 En la presente memoria descriptiva, el alquenileno C2-4 incluye, por ejemplo, vinileno, propenileno, butenileno e isómeros de los mismos.

20 En la presente memoria descriptiva, el átomo de halógeno incluye, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo, y es preferentemente flúor, cloro o bromo.

25 En la presente memoria descriptiva, el cicloalquilo C3-C10 incluye, por ejemplo, anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, pentaleno, perhidropentaleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno y similares.

30 "Cicloalquilo C3-C8" se refiere a un hidrocarburo cíclico C3-C8. Ejemplos de cicloalquilo C3-C8 incluyen anillos de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclobutadieno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno y similares.

35 "Heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un "anillo mono o biheterocíclico de 5 a 10 miembros no aromático que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como un heteroátomo(s)". Ejemplos de heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros incluyen anillos de pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidroxepina, tetrahidroxepina, perhidroxepina, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiequina, tetrahidrotiequina, perhidrotiequina, dihidroxazol, tetrahidroxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidroxadiazol, tetrahidroxadiazol (oxadiazolidina), dihidroxazina, tetrahidroxazina, dihidroxadiazina, tetrahidroxadiazina, dihidroxazepina, tetrahidroxazepina, perhidroxazepina, dihidroxadiazepina, tetrahidroxadiazepina, perhidroxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzimidazol, perhidrobenzimidazol, dioxolano, 1,3-dioxol, dioxano, diitolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditolano, benzoditiano, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]pirazina, 5H-ciclopenta[b]pirazina, 2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazina y similares.

60 "Arilo C5-C10" se refiere a un "anillo mono o bicarbocíclico aromático C5-10". Ejemplos de arilo C5-C10 incluyen anillos de benceno, azuleno, naftaleno y similares. Por lo tanto, el arilo C5-C10 puede ser, por ejemplo, un anillo de fenilo y similares.

65 "heteroarilo de 5 a 10 miembros" se refiere a un "anillo mono o biheterocíclico aromático de 5 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 o 2 átomos de azufre como un heteroátomo(s)". Ejemplos de heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen anillos de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina,

ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, isoxazolo[4,5-d]piridazina y similares.

Cyc⁴ y Cyc⁶ cada uno independientemente representan cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido.

El "cicloalquilo C3-C8" representado por Cyc⁴ o Cyc⁶ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "cicloalquilo C3-C8".

El "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" representado por Cyc⁴ o Cyc⁶ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros".

El "arilo C5-C10" representado por Cyc⁴ o Cyc⁶ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "arilo C5-C10".

El "heteroarilo de 5 a 10 miembros" representado por Cyc⁴ o Cyc⁶ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido".

Cyc⁵ representa cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, C5-C10 arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cualquiera de los cuales puede sustituirse opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alqueno C2-8, alquino C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino y -OR¹⁸.

El "cicloalquilo C3-C8" opcionalmente sustituido representado por Cyc⁵ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "cicloalquilo C3-C8".

El "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros" opcionalmente sustituido representado por Cyc⁵ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros".

El "arilo C5-C10" opcionalmente sustituido representado por Cyc⁵ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "arilo C5-C10".

El "heteroarilo de 5 a 10 miembros" opcionalmente sustituido representado por Cyc⁵ puede seleccionarse de cualquiera de los ejemplos proporcionados anteriormente para "heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido".

Preferentemente, R¹ representa alquilo C1-4 o halógeno (preferentemente cloro); y s representa un número entero de 0 o 1.

Preferentemente, R² representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) Cyc⁴ o (4) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre Cyc⁵ y -OR¹⁵, en el que Cyc⁴ y Cyc⁵ son preferentemente como se muestran anteriormente. Más preferentemente, R² representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-4, (3) Cyc⁴ o (4) alquilo C1-4 sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre Cyc⁵ y -OR¹⁵, en el que Cyc⁴ y Cyc⁵ son preferentemente como se muestran anteriormente y R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-4.

Preferentemente, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo C1-8, más preferentemente alquilo C1-4.

Preferentemente, R¹⁷ representa alquilo C1-8, más preferentemente alquilo C1-4.

Preferentemente, R⁷ representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) -OR⁴⁰, (8) -NR⁴²R⁴³, (9) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (10) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (11) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (12) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (13) -COOR⁴⁸, (14) -NHC(O)-R⁴⁹, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (16) -NHC(O)O-R⁵¹, (17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen C-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶. Más preferentemente, R⁷ representa (1) metilo, (2) etilo, (3) flúor, (4) cloro, (5) bromo, (6) nitro, (7) trifluorometilo, (8) ciano, (9) oxo, (10) -OR⁴⁰, (11) -NR⁴²R⁴³, (12) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (13) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (14) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (15) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (16) -COOR⁴⁸, (17) -NHC(O)-R⁴⁹, (18) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (19) -NHC(O)O-R⁵¹, (20) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (21) -C(O)NH-R⁵³, (22) -OC(O)-R⁵⁵, (23) -C(O)-R⁵⁶, (24) -CH(OH)-R⁵⁷, (25) -alquilen C1-4-NH₂, (26) -alquilen C1-4-OH, (27) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (29) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (30) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (31) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (32) -CH=N-OR⁵⁸ o (33) -T-COOR⁶⁶, en el que R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-4 y trifluorometilo;

R⁵¹ representa alquilo C1-8, más preferentemente alquilo C1-4;

R⁴⁸ y R⁶⁶ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, C5-C10

arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, (4) cicloalquilo C3-C10, (5) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (6) arilo de C5-C10, (7) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (8) -alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (9) -alquilen C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH y halógeno, (10) -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno o (12) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, halógeno, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8 y -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

T representa alquilen C1-4 o alquilen C2-4; y

n representa un número entero de 0 a 5,

en el que n representa un número entero de 2 a 5, cada R^7 puede ser igual o diferente.

Más preferentemente, R^7 representa (1) -NH₂, (2) -NHC(O)O-alquilo C1-4, (3) -NHC(O)O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) halógeno, (5) -COOH, (6) -COO-alquilo C1-8, (7) -COO-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) -COO-arilo C5-C10, (9) -COO-alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (10) -COO-alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, halógeno, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8 y -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (11) -alquilen C1-4-COOH, (12) -alquilen C1-4-COO-alquilo C1-8 o (13) -alquilen C1-4-COO-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

n representa un número entero de 0 a 3,

en el que n representa un número entero de 2 a 3, cada R^7 puede ser igual o diferente.

Preferentemente, R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{49} , R^{50} , R^{52} , R^{53} , R^{55} , R^{56} , R^{57} y R^{58} cada uno representa independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo C1-8, más preferentemente hidrógeno o alquilo C1-4.

Preferentemente R^{51} representa alquilo C1-8, más preferentemente alquilo C1-4.

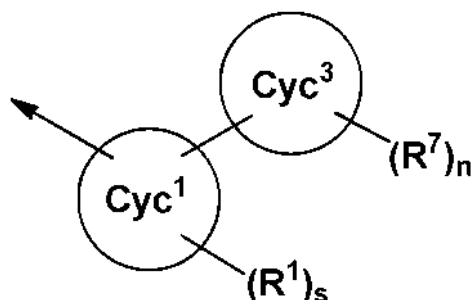
Preferentemente, R^{48} y R^{66} cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, C5-C10 arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, (4) cicloalquilo C3-C10, (5) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (6) arilo de C5-C10, (7) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (8) -alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (9) -alquilen C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH y halógeno, (10) -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (11) -alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH y halógeno o (12) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, halógeno, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8 y -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, más preferentemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y morfina, (4) fenilo, (5) indano, (6) alquilen C1-4-1,3-dioxol sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, o (7) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre oxo y -O-ciclohexano.

Preferentemente, T representa alquilen C1-4 o alquilen C2-4.

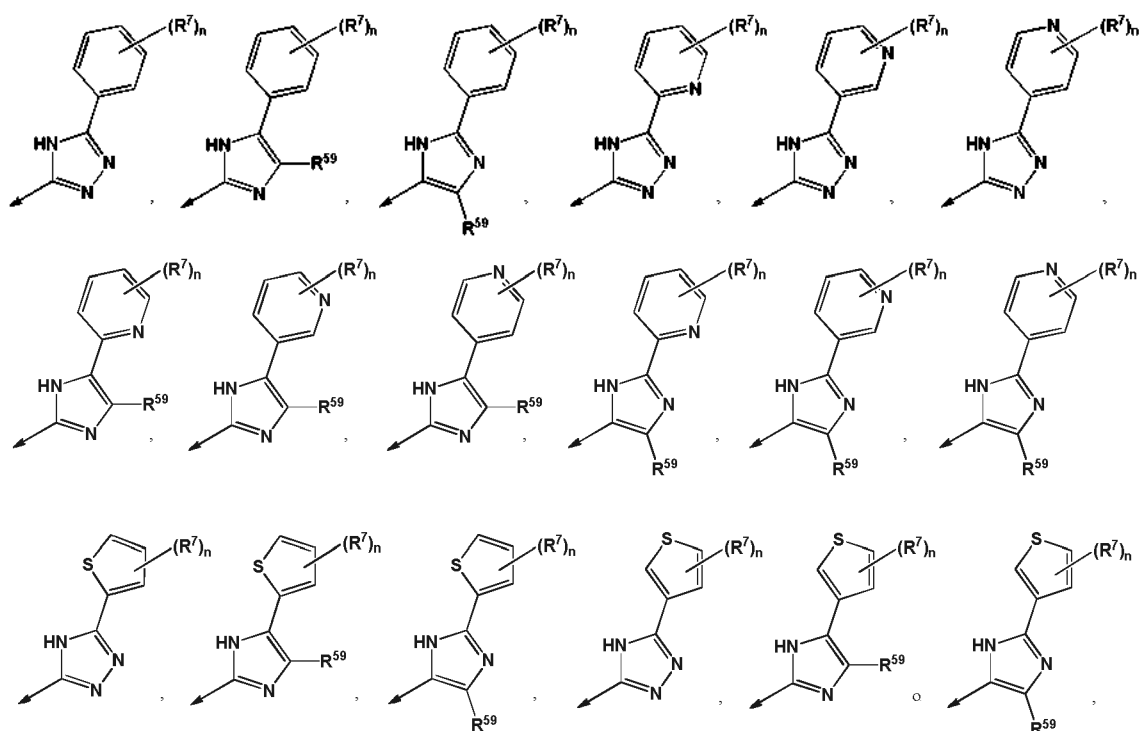
Preferentemente, n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3.

Preferentemente, R^{62} representa hidrógeno o cloro, más preferentemente hidrógeno.

De acuerdo con la presente invención



representa

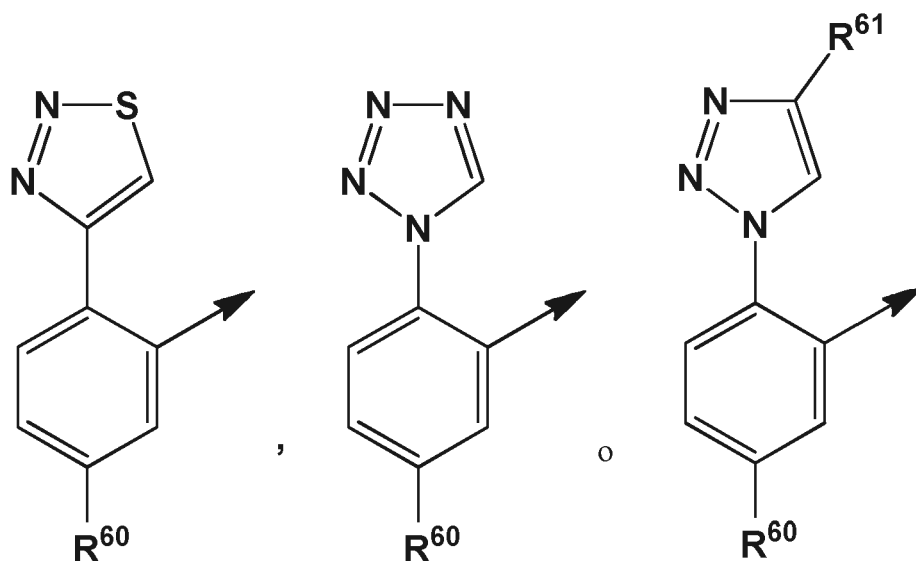


en el que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno;

la flecha representa una posición de unión; y

los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito anteriormente, preferentemente en el que n es 1 y R^7 representa (1) $-NH_2$, (2) $-NHC(O)O$ -alquilo C1-4, (3) $-NHC(O)O$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) $-COOH$, (5) $-COO$ -alquilo C1-8, (6) $-COO$ -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) $-COO$ -arilo C5-C10, (8) $-COO$ -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (9) $-COO$ -indano, (10) $-COO$ -alquilen C1-4-1,3-dioxol sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (11) $-COO$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre oxo y $-O$ -ciclohexano, (12) $-alquilen$ C1-4- $COOH$, (13) $-alquilen$ C1-4- COO -alquilo C1-8 o (14) $-alquilen$ C1-4- COO -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y 5 a 10 miembros heterocicloalquilo, o n es 2 y un R^7 representa (1) $-NH_2$, (2) $-NHC(O)O$ -alquilo C1-4 o (3) $-NHC(O)O$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) $-COOH$, (5) $-COO$ -alquilo C1-8, (6) $-COO$ -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) $-COO$ -arilo C5-C10 o (8) $-COO$ -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno y el otro R^7 representa halógeno.

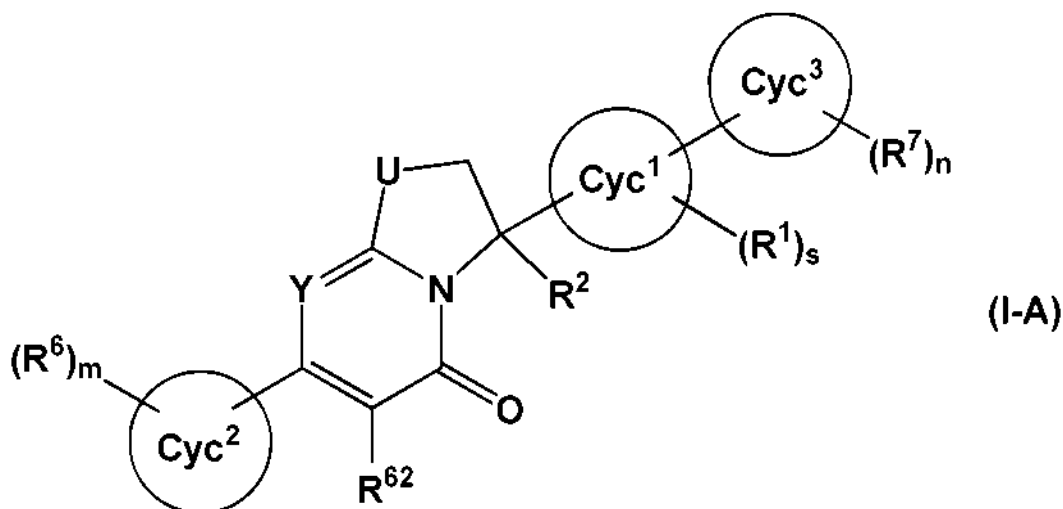
De acuerdo con la presente invención, $-Cyc^2-(R^6)_m$ representa



en el que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;

R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) $-COOH$, (6) $-COO$ -alquilo C1-4, (7) ciano o (8) $-CONH_2$; y la flecha representa una posición de unión.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son derivados de piridinona o pirimidinona representados por la fórmula (I-A):



en la que U representa S o CH_2 ; y

los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito anteriormente.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) son aquellos en los que:

R^1 representa alquilo C1-8 o halógeno;

s representa un número entero de 0 o 1;

R^2 representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) Cyc^4 o (4) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre Cyc^5 y $-OR^{15}$;

Cyc^4 representa arilo C5-C10;

Cyc^5 representa arilo C5-C10, por ejemplo arilo C5-C7 o un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

R^{15} se selecciona entre hidrógeno y alquilo C1-4;

Y representa N o $=CH-$;

U representa S o CH_2 ;

R^7 representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) $-NHC(O)$ -alquilen C1-4- $NR^{46}R^{47}$, (11) $-NHC(O)$ -alquilen C1-4- $COOH$, (12) $-NH-S(O)_2$ -alquilo C1-4, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) $-NHC(O)$ -alquilen C1-4- OR^{50} , (16) $-NHC(O)O-R^{51}$,

(17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶,
 5 R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ cada uno independientemente representan hidrógeno, alquilo C1-4 o trifluorometilo;

R⁵¹ representa alquilo C1-8;

T representa alquilen C1-4 o alquilen C2-4;

R⁴⁸ y R⁶⁶ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquilo C1-8 que está
 10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, C5-C10 arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, (4) cicloalquilo C3-C10, (5) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (6) arilo de C5-C10, (7) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (8) -alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (9) -alquilen C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH y halógeno, (10) -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (11) -alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH y halógeno o (12) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, halógeno, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8 y -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3,

en el que n representa un número entero de 2 a 3, cada R⁷ puede ser igual o diferente; y

R⁶² representa hidrógeno o cloro.

Los compuestos preferidos de fórmula (I-A) incluyen aquellos en los que:

R¹ representa metilo, etilo o cloro;

s representa un número entero de 0 o 1;

R² representa hidrógeno;

Y representa CH;

U representa CH₂;

R⁷ representa (1) metilo, (2) etilo, (3) flúor, (4) cloro, (5) bromo, (6) nitro, (7) trifluorometilo, (8) ciano, (9) oxo, (10) -OR⁴⁰, (11) -NR⁴²R⁴³, (12) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (13) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (14) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (15) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (16) -COOR⁴⁸, (17) -NHC(O)-R⁴⁹, (18) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (19) -NHC(O)O-R⁵¹, (20) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (21) -C(O)NH-R⁵³, (22) -OC(O)-R⁵⁵, (23) -C(O)-R⁵⁶, (24) -CH(OH)-R⁵⁷, (25) -alquilen C1-4-NH₂, (26) -alquilen C1-4-OH, (27) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (29) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (30) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (31) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (32) -CH=NOR⁵⁸, (33) -alquilen C1-4-COOH, (34) -alquilen C1-4-COO-alquilo C1-8 o (35) -alquilen C1-4-COO-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y un heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros;

R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-4 y trifluorometilo;

R⁴⁸ representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y morfina, (4) fenilo, (5) indano, (6) alquilen C1-4-1,3-dioxol sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno o (7) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre oxo y -O-ciclohexano;

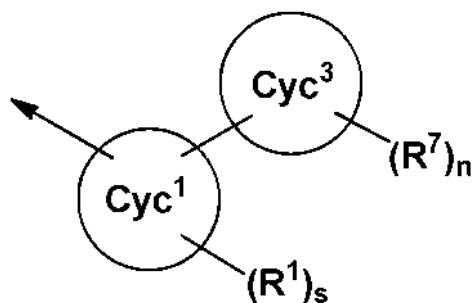
R⁵¹ representa alquilo C1-4;

n representa un número entero de 0, 1, 2 o 3,

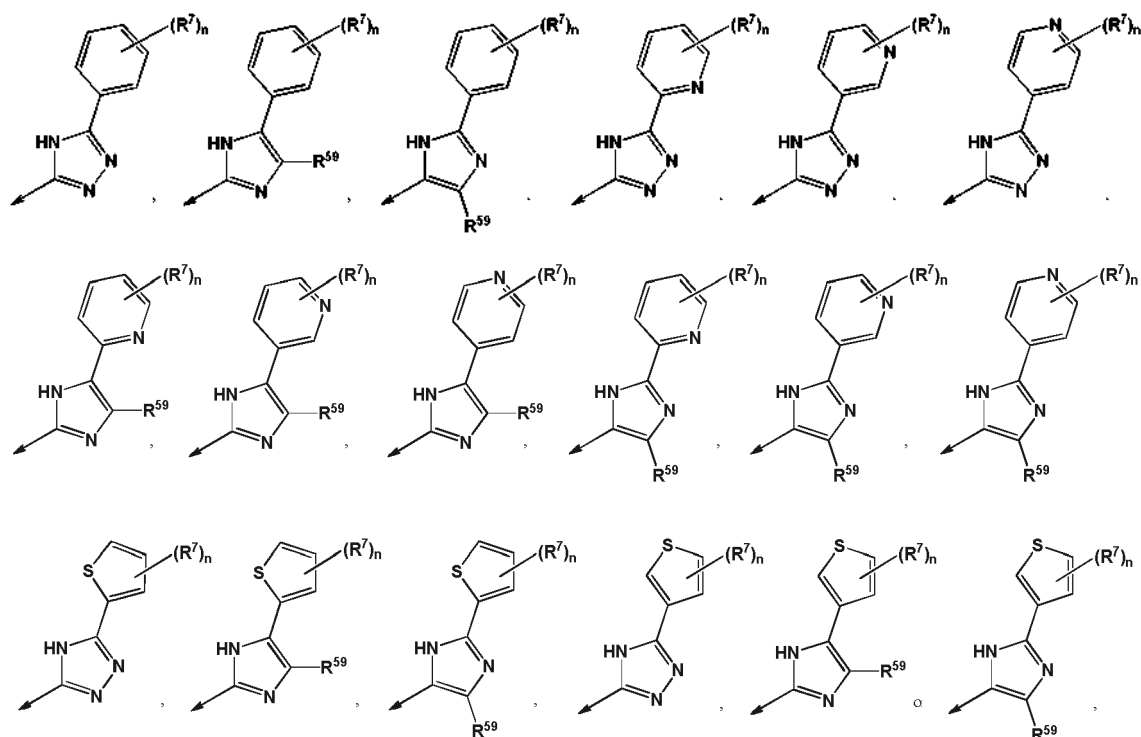
en el que n representa un número entero de 2 a 3, cada R⁷ puede ser igual o diferente; y

R⁶² representa hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I-A),



representa

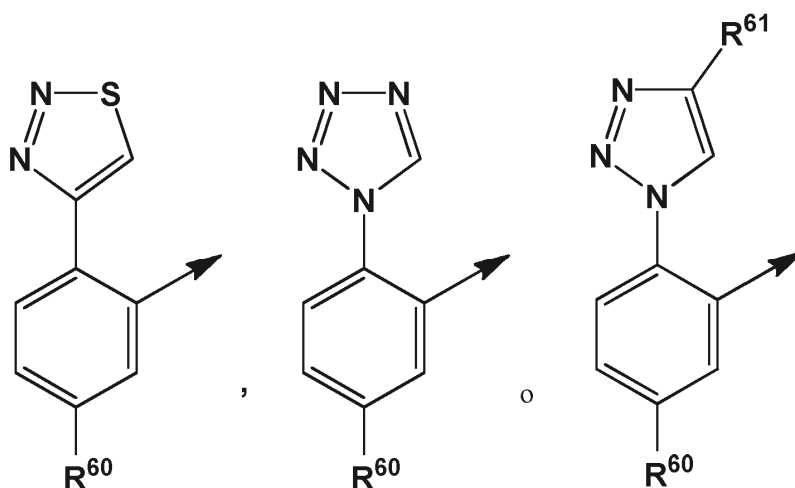


en el que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno;

la flecha representa una posición de unión; y

los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito anteriormente, preferentemente en el que n es 1 y R^7 representa (1) $-NH_2$, (2) $-NHC(O)O$ -alquilo C1-4 o (3) $-NHC(O)O$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) $-COOH$, (5) $-COO$ -alquilo C1-8, (6) $-COO$ -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) $-COO$ -arilo C5-C10, (8) $-COO$ -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (9) $-COO$ -indano, (10) $-COO$ -alquilen C1-4-1,3-dioxol sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno, (11) $-COO$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre oxo y $-O$ -ciclohexano, (12) $-alquilen$ C1-4- $COOH$, (13) $-alquilen$ C1-4- COO -alquilo C1-8 o (14) $-alquilen$ C1-4- COO -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y 5 a 10 miembros heterocicloalquilo, o n es 2 y un R^7 representa (1) $-NH_2$, (2) $-NHC(O)O$ -alquilo C1-4 o (3) $-NHC(O)O$ -alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) $-COOH$, (5) $-COO$ -alquilo C1-8, (6) $-COO$ -alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre $-N$ (alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) $-COO$ -arilo C5-C10 o (8) $-COO$ -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno y el otro R^7 representa halógeno.

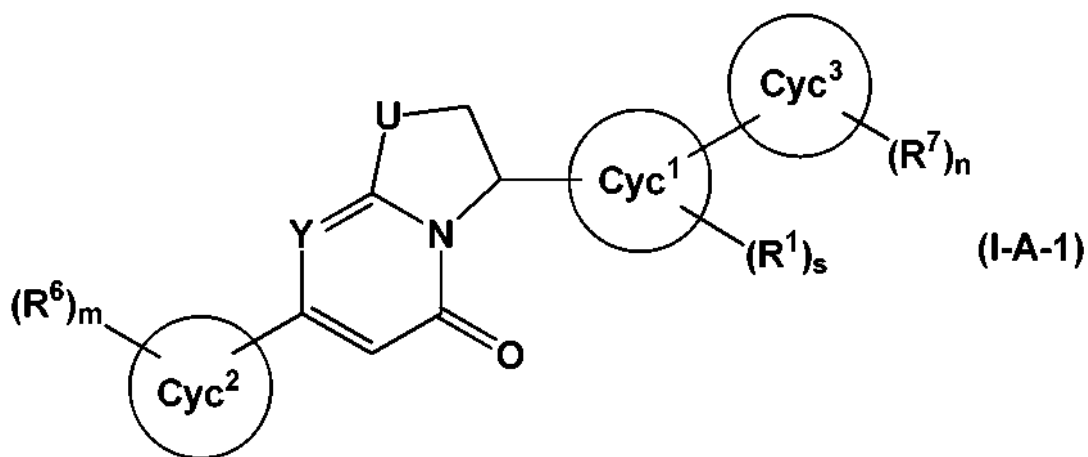
En los compuestos de fórmula (I-A), $-Cyc^2-(R^6)_m$ representa



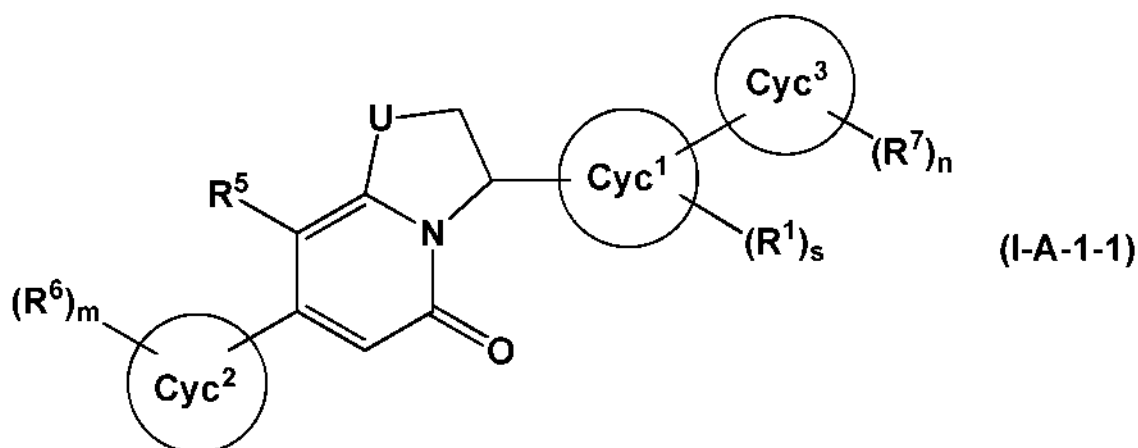
en el que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;

R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitró, (4) trifluorometilo, (5) -COOH, (6) -COO-alquilo C1-4, (7) ciano o (8) -CONH₂; y la flecha representa una posición de unión.

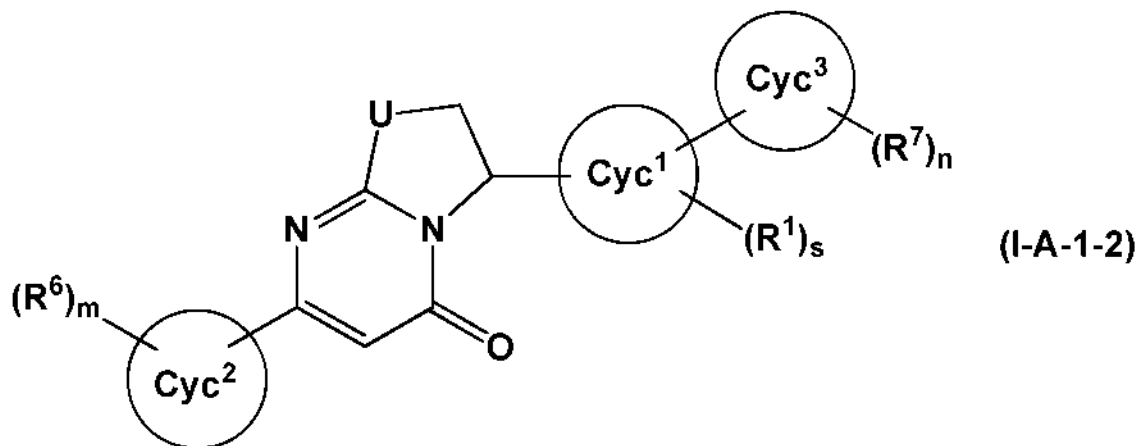
- 5 Además, los compuestos preferidos de fórmula (I-A) incluyen un compuesto de (I-A-1):



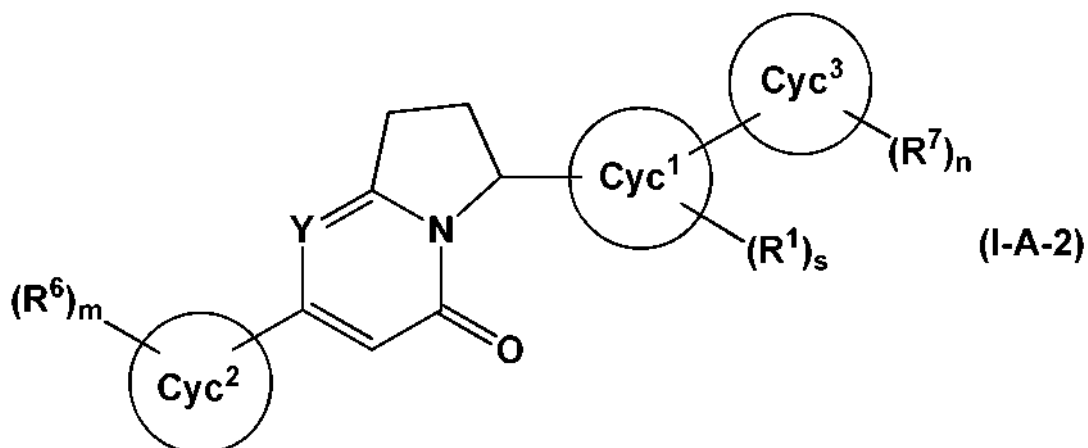
- 10 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-1-1):



- 15 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-1-2):

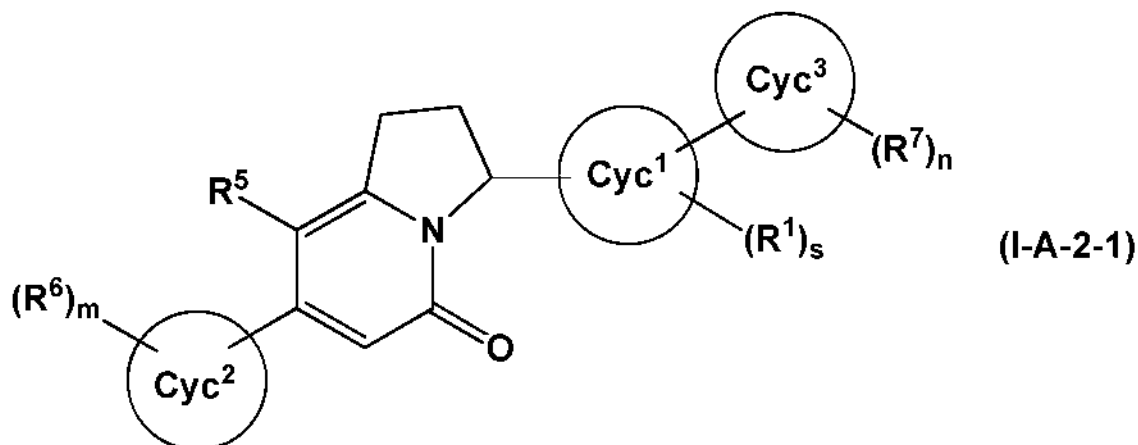


- 20 en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-2):



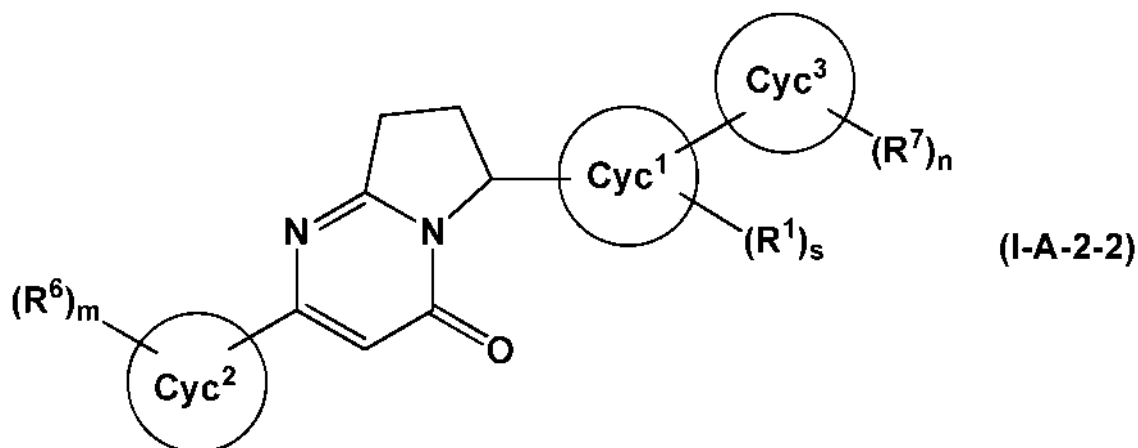
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-2-1):

5



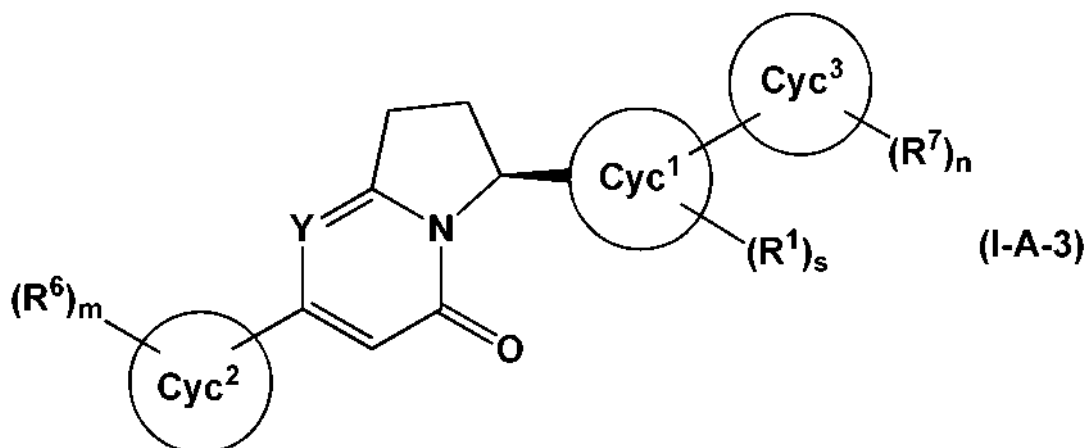
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-2-2):

10



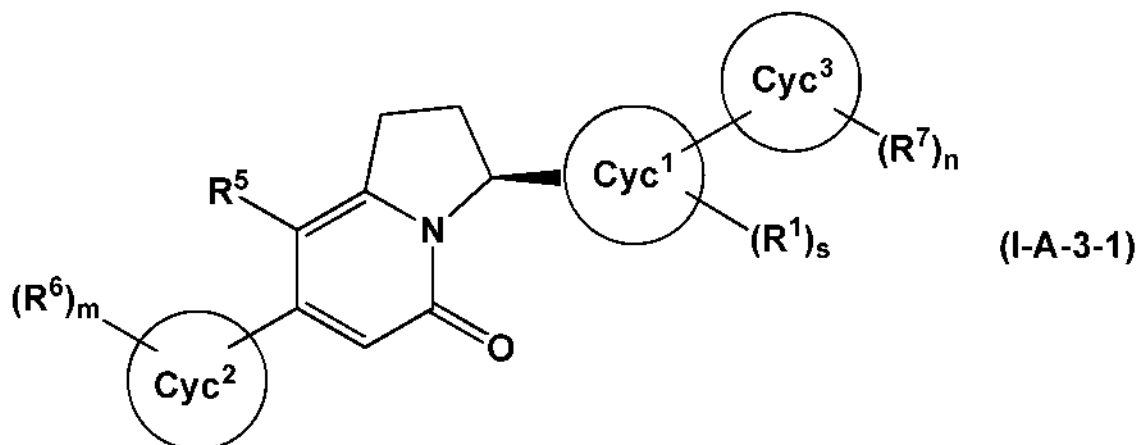
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-3):

15



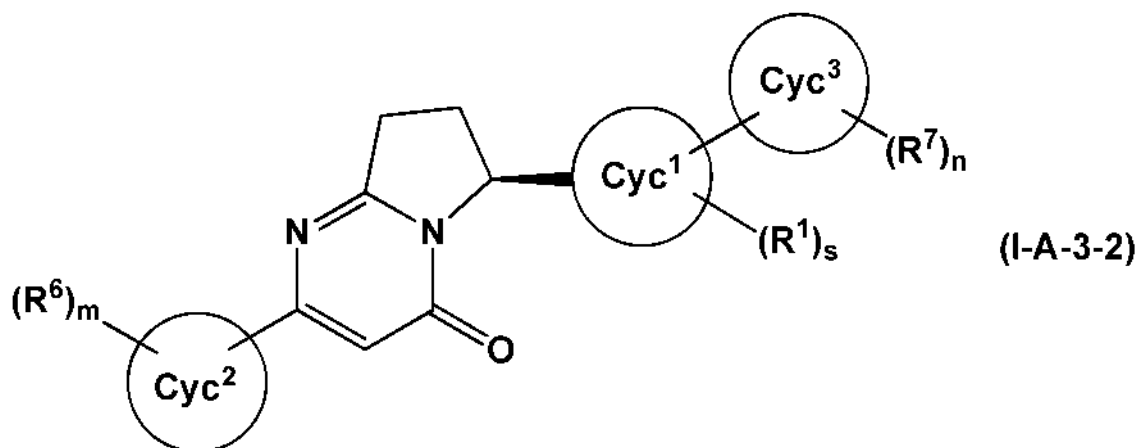
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-3-1):

5



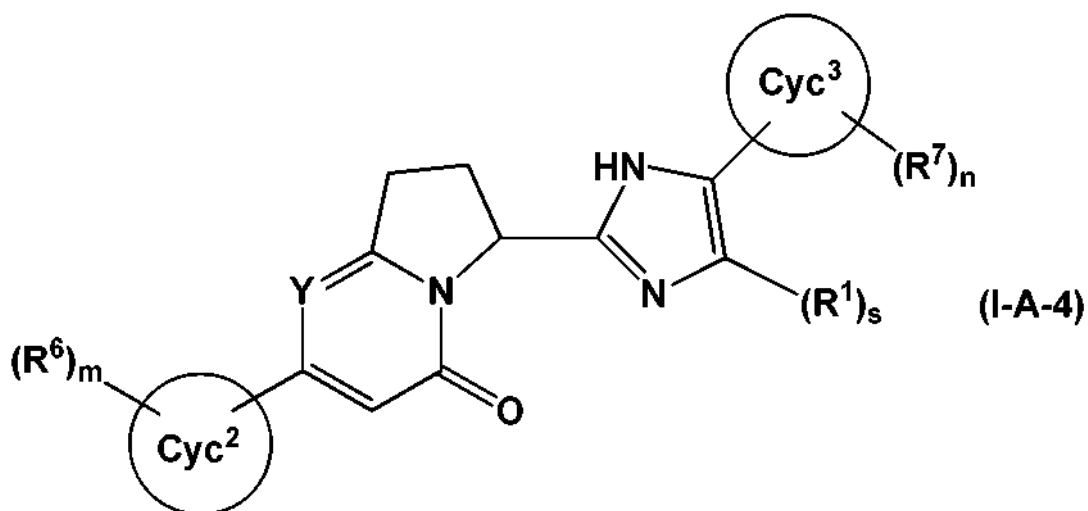
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-3-2):

10



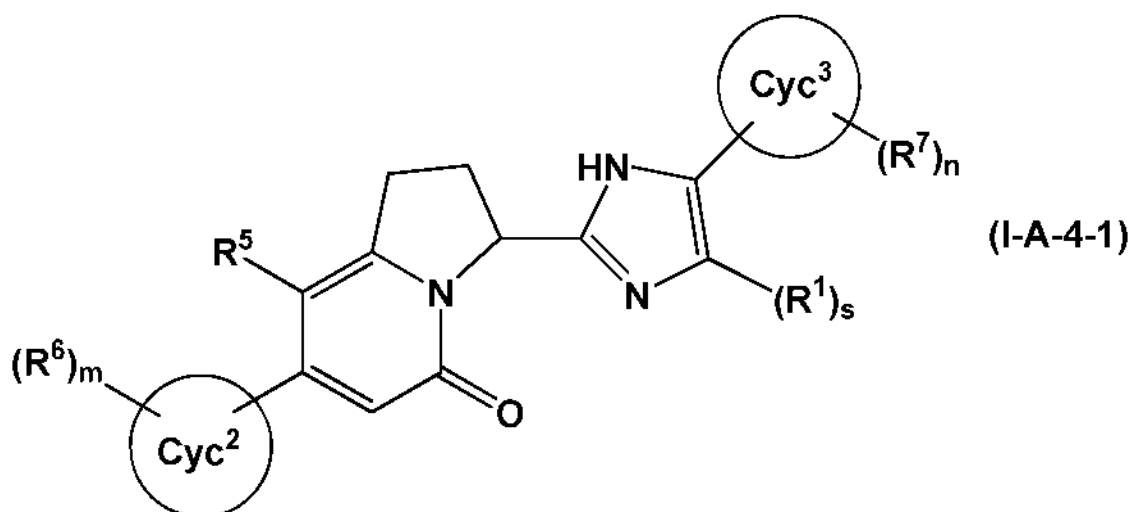
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-4):

15



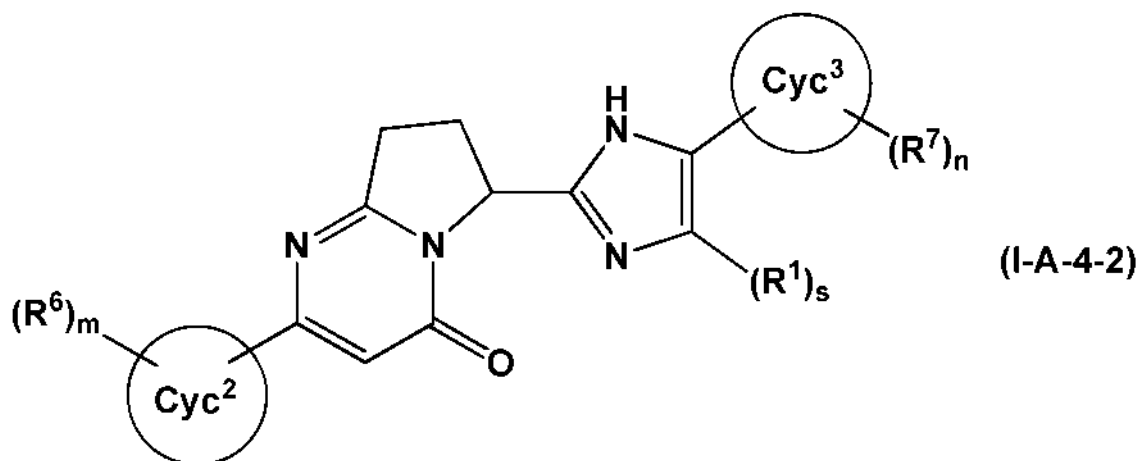
en la que s representa un número entero de 0 a 1; y

los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-4-1):



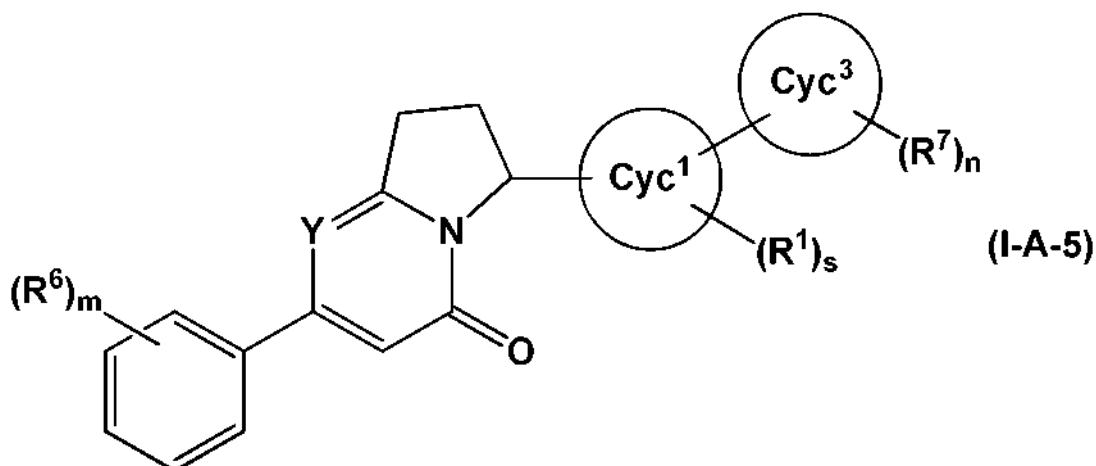
en la que s representa un número entero de 0 a 1; y

10 los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-4-2):

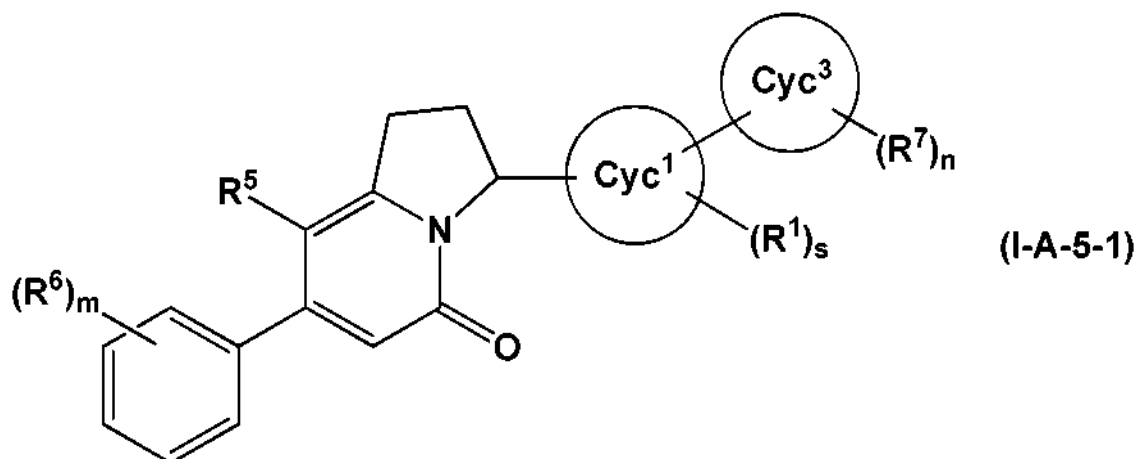


15 en la que s representa un número entero de 0 a 1; y

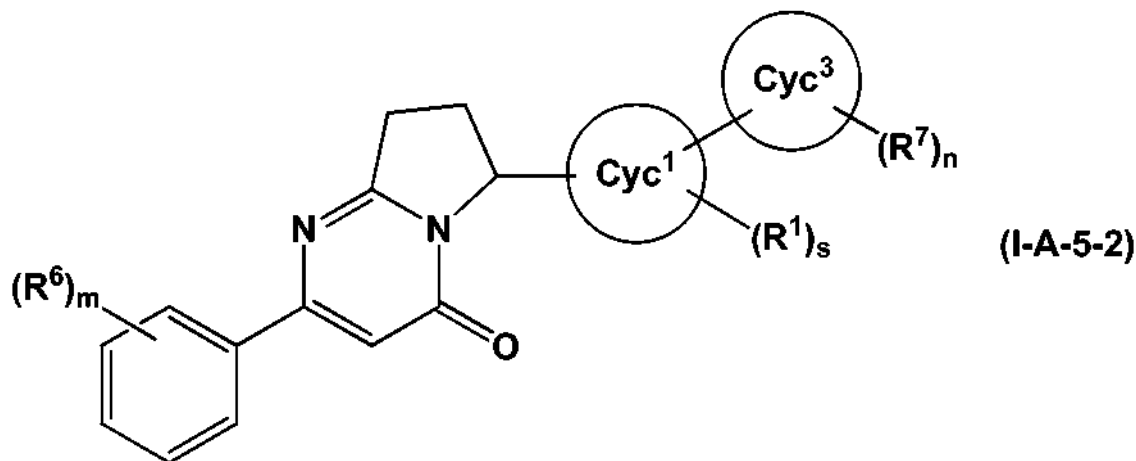
los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-5):



5 en la que m representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-5-1):

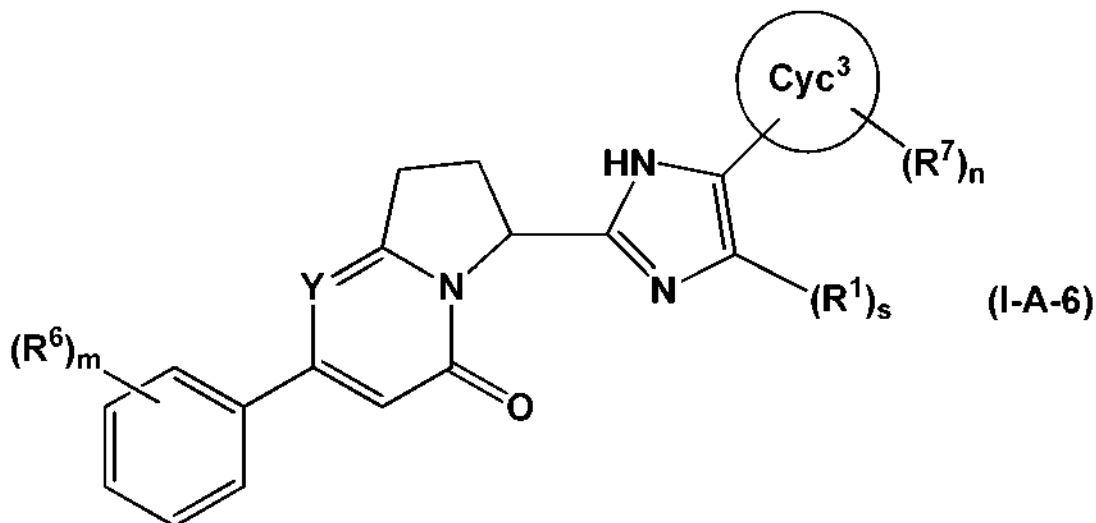


10 en la que m representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-5-2):

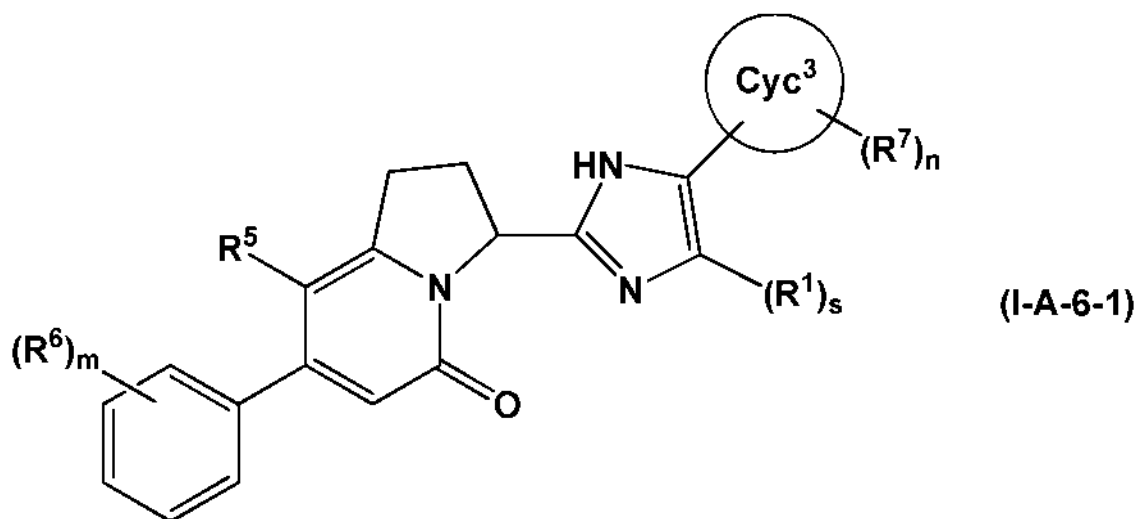


15 en la que m representa un número entero de 0 a 5; y
los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones

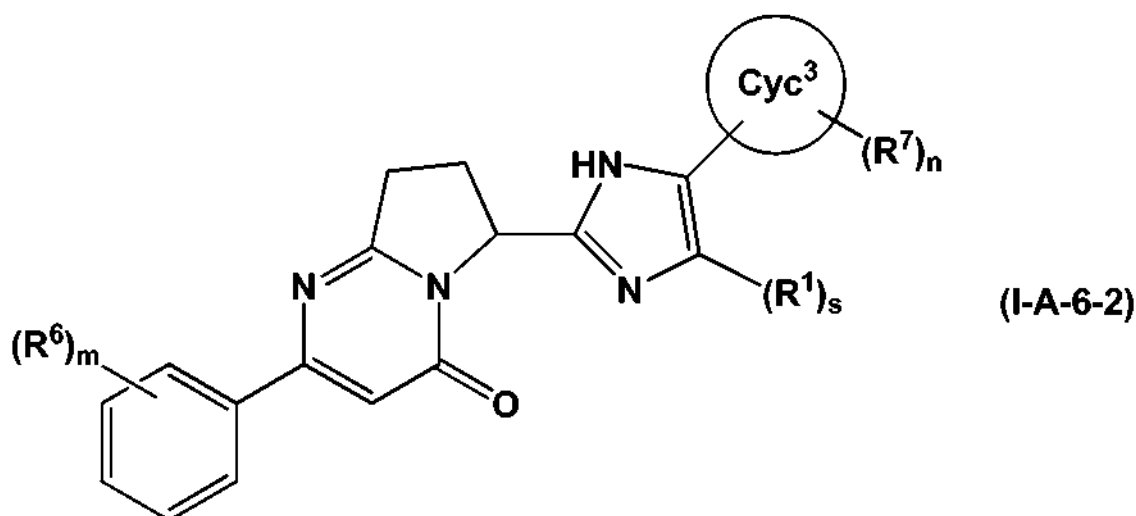
preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-6):



- 5 en la que s representa un número entero de 0 a 1;
 m representa un número entero de 0 a 5; y
 los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones
 preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-6-1):



- 10 en la que s representa un número entero de 0 a 1;
 m representa un número entero de 0 a 5; y
 los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones
 15 preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación), un compuesto de (I-A-6-2):



en la que s representa un número entero de 0 a 1;

m representa un número entero de 0 a 5; y

- 5 los otros símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente y las mismas definiciones preferidas como se han mostrado anteriormente (solos o en combinación) y similares.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I-A) incluyen:

- 10 [4-(2-[2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo,
15 [4-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
ácido 3-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)benzoico,
(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
20 [4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-etil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-2-fluorofenil]carbamato de metilo,
25 [4-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-2-fluorofenil]carbamato de metilo,
[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-fluorofenil]carbamato de metilo,
30 [4-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-fluorofenil]carbamato de metilo,
[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-metilfenil]carbamato de metilo,
[4-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-metilfenil]carbamato de metilo,
35 [4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-etilfenil]carbamato de metilo,
[4-(4-cloro-2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-etilfenil]carbamato de metilo,
[3-cloro-4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
40 [4-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-metoxifenil]carbamato de metilo,
[2-bromo-4-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-5-metoxifenil]carbamato de metilo,
45 [4-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo,
[4-(4-cloro-2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo,

ácido 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-4-il)benzoico,
 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-4-il)benzamida,
 4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)benzamida,
 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzamida,
 5 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-4-il)-N-metil-benzamida,
 4-(5-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-4-il)-N-
 metilbenzamida,
 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-4-il)-N-etilbenzamida,
 4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)-N-
 10 etilbenzamida,
 7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 3-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, [4-(2-{7-[5-
 cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de etilo,
 15 [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de
 isopropilo,
 [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de
 2-metoxietilo,
 N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida,
 N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-2-
 20 metoxiacetamida,
 N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-3-
 metoxipropanamida,
 N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)fenil]metanosulfonamida,
 25 [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de etilo,
 [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de isopropilo,
 N-[4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 30 il)fenil]acetamida,
 N-[4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)fenil]metanosulfonamida,
 1-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-3-etilurea,
 3-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-1,1-
 35 dimetilurea,
 N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-2-
 (dimetilamino)acetamida,
 ácido 3-[[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 40 il)fenil]amino]-3-oxopropanoico,
 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo,
 7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 acetato de 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)bencilo,
 oxima 4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 45 il)benzaldehído,
 O-metiloxima 4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)benzaldehído,
 (3S)-3-[5-(4-acetilfenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 50 [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)bencil]carbamato de 2-metil-2-propanilo,
 (3S)-3-[5-[4-(aminometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 il)bencil]carbamato de metilo,
 N-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-
 55 il)bencil]acetamida,
 N-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)bencil]-
 2,2,2-trifluoroacetamida,
 1-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-1H-imidazol-5-il)bencil]-3-
 60 etilurea,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 65 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, [5-(2-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]carbamato de metilo,

(3S)-3-[5-(2-amino-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, 3-[4-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,

[5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,

[5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de etilo,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

[5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

[5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]carbamato de metilo,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, (3S)-3-[4-cloro-5-(6-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

[6-(2-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo,

3-[5-(5-amino-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, 3-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

[6-(2-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,

[6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,

[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de isopropilo,

[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de isobutilo,

N-[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]acetamida,

(3S)-3-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

N-[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]acetamida,

[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,

[4-(5-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-2-il)fenil]carbamato de metilo,

[4-(4-cloro-5-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-2-il)fenil]carbamato de metilo,

3-[5-(4-aminofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,

[4-(5-(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbamato de metilo,

[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo,

[4-(2-((3R)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,

[3-cloro-4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo,

[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de etilo,

4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzamida,

4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,

il)benzamida,
 [4-(2-((3R)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-5-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo,
 5 2-metil-2-propanil]-[4-cloro-2-((3S)-3-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato,
 1-{4-cloro-2-((3S)-3-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo,
 10 ácido 1-{4-cloro-2-((3S)-3-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini)fenil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico,
 [4-(2-((3S)-7-[2-(4-carbamoil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 15 [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 20 [4-(2-((3S)-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 (6S)-6-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolo[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolo[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 25 (6S)-6-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolo[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 30 ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzoico,
 ácido 3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzoico,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetato de metilo,
 35 ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético,
 ácido [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético,
 40 ácido [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético,
 ácido [3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético,
 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,
 45 ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,
 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida,
 50 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-metil-2-tiofenocarboxamida,
 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-etil-2-tiofenocarboxamida,
 55 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-tiofenocarboxamida,
 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida,
 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-metil-2-tiofenocarboxamida,
 60 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-etil-2-tiofenocarboxamida,
 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-tiofenocarboxamida,
 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo,
 65 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-

- tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo,
 [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tienil]acetato de metilo,
 ácido [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tienil]acético,
 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tienil]acetato de metilo,
 ácido [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-
 2-tienil]acético,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de 2-metil-2-propanilo,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-
 2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-
 2-tiofenocarboxílico,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de etilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de isopropilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de 3-metilbutilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de fenilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de isobutilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de metilo,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-1H-imidazol-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,
 ácido 5-(2-{7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxílico,
 ácido 5-(4-cloro-2-{7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-
 piridincarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-
 2-piridincarboxílico,
 ácido 5-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-
 2-tiofenocarboxílico,
 ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-
 imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-6-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-
 imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido 5-(2-((3S)-6,8-dicloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-
 il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-
 2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-
 5-il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-8-bromo-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-
 il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido (2E)-3-[3-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-
 il]fenil]acrílico,
 ácido (2E)-3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-

il)fenil]acrílico,
 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-
 2-tiofenocarboxílico,
 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 5 tiofenocarboxilato de etilo,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(1-oxido-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(3-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 10 [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de metilo,
 N-[3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]acetamida,
 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzoato de
 15 metilo,
 (3S)-3-[5-(3-acetilfenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 O-metiloxima 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)benzaldehído,
 3-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzamida,
 20 3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)benzonitrilo,
 (3S)-3-[4-cloro-5-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 (3S)-3-[5-(2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 25 [2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de metilo,
 N-[2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]acetamida,
 ácido 2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 30 il)benzoico,
 [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetato
 de etilo,
 [3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]acetato de etilo,
 35 ácido 2-[3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]-
 2-metilpropanoico,
 ácido 2-[3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]-2-metilpropanoico,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-
 40 il)benzamida,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-
 metilbenzamida,
 4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-fluorobenzamida,
 5-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 45 piridincarboxamida,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 50 indolizina,
 (3S)-3-[5-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 55 (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 (3S)-3-[5-[2-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 60 il)fenil]acetamida,
 N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]tetrahidro-3-furancarboxamida,
 N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida,
 65 N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-fluoro-1H-imidazol-5-
 il)fenil]acetamida,

N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]formamida,
 N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]-3-
 hidroxi-3-metilbutanamida,
 5 ácido 3-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-3-oxopropanoico,
 ácido 4-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-4-oxobutanoico,
 ácido 4-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico,
 10 ácido 4-[[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico,
 ácido 5-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-5-oxopentanoico,
 15 ácido 5-[[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-5-oxopentanoico,
 5-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-5-oxopentanoato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 20 [4-(4-bromo-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 25 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 30 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de (2S)-2-metoxipropilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 1-metoxi-2-propanilo,
 35 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de tetrahidro-3-furanilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de tetrahidro-3-furanilmetilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de tetrahidro-2-furanilmetilo,
 40 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-hidroxietilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo,
 45 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo,
 3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]-1,1-dimetilurea,
 3-[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]-1,1-dimetilurea,
 50 ácido 2-amino-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzoico,
 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-hidroxibenzoico,
 55 ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-hidroxibenzoico,
 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoico,
 ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoico,
 60 (3S)-3-[5-(6-amino-2-metoxi-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 65 [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de metilo,

- N-[6-cloro-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]acetamida,
 [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
- 5 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
- 10 [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (3S)-3-[5-(6-amino-4-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- (3S)-3-[5-(6-amino-4-metil-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 15 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(5-hidroxi-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-(5-hidroxi-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 20 (3S)-3-[4-cloro-5-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-(metilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 25 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-fluoro-6-(metilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(2-cloro-6-(metilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-(dimetilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 30 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-(etilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 35 (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(etilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 40 N-[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]acetamida,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
- (3S)-3-[5-(2-amino-3-cloro-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 45 (3S)-3-[5-(2-amino-5-cloro-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(2-amino-5-cloro-4-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 50 (3S)-3-[5-(2-amino-4-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-(metilamino)-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- (3S)-3-[4-cloro-5-[2-(metilamino)-4-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 55 (3S)-3-[5-(3-amino-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[4-cloro-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 60 (3S)-3-[5-(6-amino-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(6-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
- 65 [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,

(3R)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3R)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)benzamida,
 5 4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 il)benzamida,
 (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 10 [5-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-
 piridinil]carbamato de metilo,
 [6-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-3-
 piridinil]carbamato de metilo,
 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-
 15 il)fenil]carbamato de metilo,
 (3S)-3-[2-(4-aminofenil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[2-(4-aminofenil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 20 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 il)fenil]carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo,
 N-[4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 il)fenil]acetamida,
 [4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 25 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-
 il)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 30 (3S)-3-[2-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-
 35 5(1H)-indolizinona,
 [5-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-
 piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [5-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-
 piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 40 [5-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-
 piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 45 il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 N-[4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil]acetamida,
 50 [3-cloro-4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-(5-fenil-1H-pirrol-2-il)-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 55 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-nitrofenil)-1H-pirrol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizinona,
 (6S)-6-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-
 60 4(6H)-ona,
 [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 65 [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,

[4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 5 (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 (6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-6-[5-(6-(metilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 10 [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,
 [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de metilo,
 15 [5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 20 [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 25 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 (6S)-6-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 30 [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 35 (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 [4-(5-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-2-il)]fenil]carbamato de metilo,
 [4-(4-cloro-5-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-2-il)]fenil]carbamato de metilo,
 40 (3S)-3-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-metil-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de metilo,
 45 [4-(4-metil-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato 2-etoxietilo,
 50 [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(6-(metilamino)-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 55 (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 60 [6-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)]--piridinil]carbamato de metilo,
 [6-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [5-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 65 [5-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,

[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 5 [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 10 [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 15 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 20 [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 25 [4-(4-metil-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo,
 [4-(4-metil-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 30 (6S)-6-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 (6S)-6-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 35 [6-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,
 [6-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 40 [5-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo,
 45 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 50 (6S)-6-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 55 [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo,
 60 (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 65 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,

[illegible]

- [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato 2-metoxietilo,
 5 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 [5-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 10 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 15 (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo,
 [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo,
 20 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acetato de etilo,
 ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acético,
 25 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acetato de etilo,
 ácido [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acético,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(trifluoroacetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-
 30 indolizinona,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 ácido [3-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético,
 35 {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acetato de 2-metil-2-propanilo,
 ácido {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acético,
 ácido {[3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acético,
 40 ácido {[3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acético,
 {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino acetato de 2-metil-2-propanilo,
 45 ácido {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}acético,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarbonitrilo,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-
 50 2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-piridincarboxílico,
 ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-tiofenocarboxílico,
 55 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo,
 4-(4-cloro-5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo,
 ácido 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico,
 60 ácido 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico,
 ácido 4-(4-cloro-5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico,
 65 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,
 (3S)-3-[5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,

(3S)-3-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-3-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzonitrilo,
 5 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzonitrilo,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 10 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-
 imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 1-(2-((3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini)-4-clorofenil)-1H-
 1,2,3-triazol-4-carbonitrilo,
 15 [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 piridinil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo,
 (3S)-3-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 (6S)-6-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-
 20 a]pirimidin-4(6H)-ona,
 [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-
 imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo,
 [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de metilo,
 25 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-3-
 metilfenil]carbamato de metilo,
 [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo,
 (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina,
 30 (3S)-3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-
 indolizina,
 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tiofenocarboxilato de etilo,
 [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-
 35 imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 3-metoxipropilo,
 (3S)-3-[5-(6-amino-5-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-
 5(1H)-indolizina,
 ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 fluorobenzoico,
 40 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 fluorobenzoico,
 ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 metilbenzoico,
 ácido 2-cloro-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 45 il)benzoico,
 ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2,6-
 difluorobenzoico,
 ácido 2-cloro-3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)benzoico,
 50 ácido (2E)-3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tienil]acrílico,
 ácido 3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 tienil]propanoico,
 ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 55 il)nicotínico,
 ácido 6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-
 piridincarboxílico,
 ácido 4-cloro-3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)benzoico,
 60 ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenoxi]acético,
 ácido [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-
 il)fenoxi]acético,
 ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-4-
 65 fluorobenzoico,
 ácido 2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-

il)isonicotínico,

ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-tiofenocarboxílico,

ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino)acético,

ácido 5-(2-((3S)-6-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,

ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico,

ácido 4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico,

ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico,

ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico,

ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,

ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isobutilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(dietilamino)-2-oxoetilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)-2-oxoetilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isopropilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 1-((ciclohexiloxi)carbonil)oxi)etilo,

4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo,

ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-tiofenocarboxílico,

ácido 5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico,

ácido 5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico y

[6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-




piridinil]carbamato de metilo,

sales de los mismos, N-óxidos de los mismos y solvatos de los mismos.

Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más centros quirales pueden usarse en forma enantiomérica o diastereoméricamente puras o en forma de una mezcla de isómeros. Para disipar cualquier duda, los compuestos de la invención pueden usarse en cualquier forma tautomérica.

A menos que se mencione específicamente de otra manera, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi y alquiltio pueden ser de cadena lineal o ramificada. Además, todos los isómeros debido se deben a doble enlace, anillo y anillo condensado (formas E, Z, cis y trans), isómeros debido a la presencia de carbono (s) asimétrico (s), etc. (configuración R, S, α y β , enantiómero y diastereómero), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D, L, d y l), compuestos polares

por separación cromatográfica (compuestos más polares y compuestos menos polares), compuestos de equilibrio, rotacionales isómeros, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica se incluyen en la presente invención.

5 De acuerdo con la presente invención, símbolo  representa configuración α , símbolo  representa configuración β y símbolo  representa configuración α , configuración β o una mezcla de los mismos. No existe una limitación particular para la relación de configuración α y configuración β en la mezcla.

SALES:

10 La sal del compuesto de fórmula (I) incluye todas las sales no tóxicas o sales farmacéuticamente aceptables. Con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren aquellas que son de baja toxicidad y solubles en agua. Ejemplos de sales apropiadas del compuesto de fórmula (I) son sal con metal alcalino (tal como potasio, sodio y litio), sal con metal alcalino térreo (tal como calcio y magnesio), sal de amonio (tal como sal de amonio, sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutilamonio), sal con amina orgánica (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y sal de adición de ácido (tal como, sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sal de ácido orgánico (por ejemplo, formiato, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isotionato, glucuronato y gluconato), etc.). La sal del compuesto de la presente invención también incluye solvatos y también solvatos con la sal de metal alcalino (tierra) mencionada anteriormente, sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido. El solvato es preferentemente poco tóxico y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato apropiado son solvatos con agua y con disolvente alcohólico (tal como etanol). Los compuestos de la presente invención se convierten en sales de baja toxicidad o sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos.

Además, la sal incluye una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario del compuesto representado por la fórmula (I) es el compuesto en el que el nitrógeno de los compuestos representados por la fórmula (I) se cuaterniza por R^0 (R^0 es alquilo C1-8 o alquilo C 1-8 sustituido con fenilo.).

La sal también incluye un N-óxido. El compuesto de la presente invención puede convertirse en un N-óxido por métodos conocidos. El N-óxido es el compuesto en el que el nitrógeno del compuesto representado por la fórmula (I) se oxida.

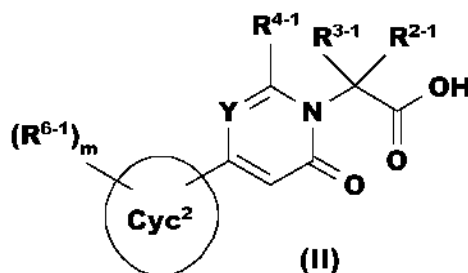
PROCESOS PARA LA PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE LA PRESENTE INVENCION:

Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, se preparan de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción. Los siguientes esquemas (1) a (7) se incluyen como referencia y se refieren a un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente, que abarca el compuesto de fórmula (I-A) de la presente invención.

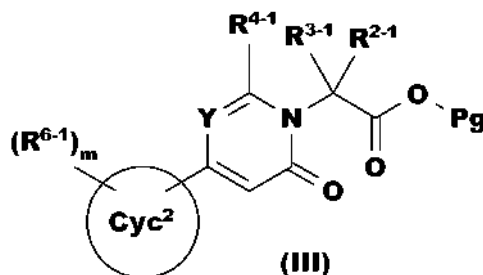
El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse por métodos conocidos, por ejemplo, un método que combina los siguientes métodos, el método de acuerdo con estos métodos, los métodos descritos en los ejemplos y/o métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), etc., que se modifican adecuadamente en cada uno de los siguientes métodos para la preparación. Se pueden usar sales de los materiales de partida.

También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Las reacciones de protección pueden llevarse a cabo mediante los métodos, por ejemplo, descritos en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula (II):

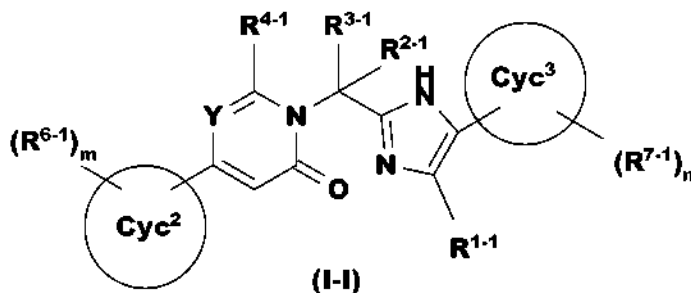


en la que R^{2-1} , R^{3-1} , R^{4-1} y R^{6-1} tienen los mismos significados como R^2 , R^3 , R^4 y R^6 respectivamente, con la condición de que carboxilo, hidroxilo, amino o tiol en R^{2-1} , R^{3-1} , R^{4-1} y R^{6-1} pueden protegerse, si fuese necesario, o un compuesto representado por la fórmula (III):

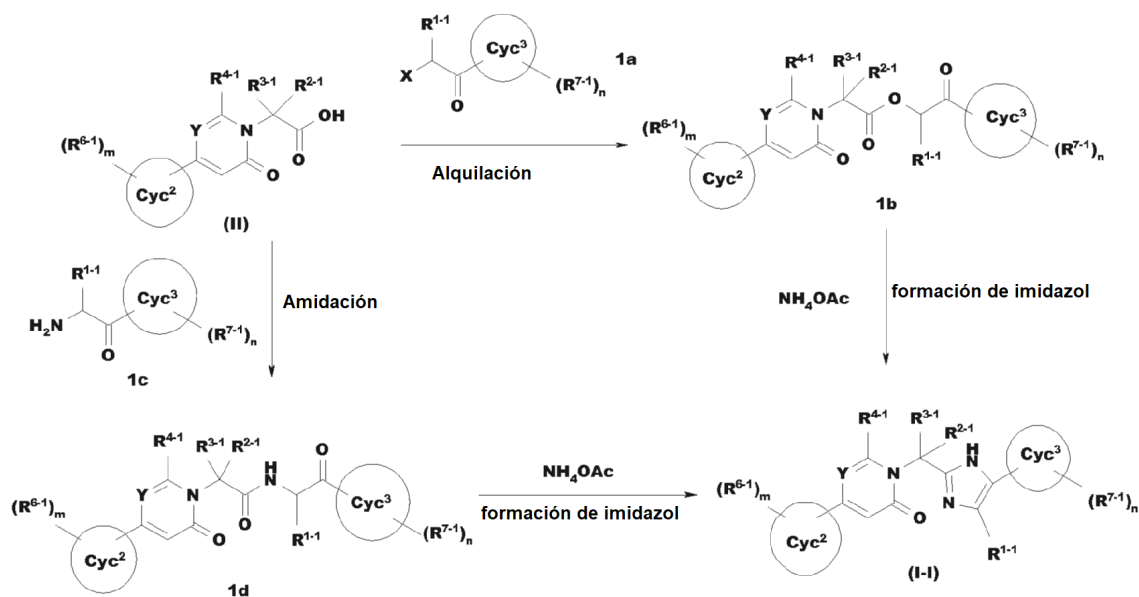


en la que Pg representa un grupo protector de carboxilo, tal como alquilo C1-4, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, mediante las reacciones de formación de anillo Cyc^1 que se describen a continuación.

1) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de imidazol que se une a Cyc^3 en la posición 4 y tiene un R^{1-1} , es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-I):

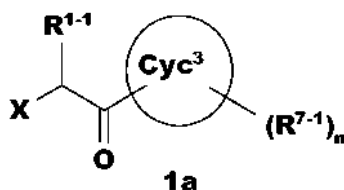


en la que R^{1-1} y R^{7-1} tienen los mismos significados como R^1 y R^7 respectivamente, con la condición de que, carboxilo, hidroxilo, amino o tiol en R^{1-1} y R^{7-1} puedan protegerse, si fuese necesario, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción 1

En el Esquema de Reacción 1, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 1b es una reacción de alquilación.

- 5 La reacción de alquilación es bien conocida. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula 1a:



- 10 en la que X representa flúor, cloro, bromo o yodo, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden realizarse en un disolvente, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, acetona o acetonitrilo en presencia de una base, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina de $-20^\circ C$ a temperatura de reflujo para formar un compuesto representado por la fórmula 1b en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.
- 15

La reacción del compuesto representado por la fórmula 1b al compuesto representado por la fórmula (I-I) es una reacción de formación de imidazol.

- 20 La reacción de formación de imidazol es bien conocida. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula 1b y acetato de amonio o trifluoroacetato de amonio en un disolvente adecuado, tal como xileno, tolueno o ácido acético, en calentamiento y/o irradiación de microondas, pueden formar compuestos de fórmula (I-I).

- 25 Como alternativa, el compuesto representado por la fórmula 1d puede prepararse a partir del compuesto representado por la fórmula (II). La reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 1d es una reacción de amidación.

- La reacción de amidación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) con el compuesto representado por la fórmula 1c en la que todos los símbolos tienen el mismo significado descrito anteriormente se ejemplifica por:
- 30

- (1) Un procedimiento de reacción con el uso de un haluro de ácido,
- (2) Un procedimiento de reacción con uso de anhídrido de ácido mixto, y
- (3) Un procedimiento de reacción con uso de un agente de condensación.

35

En referencia específicamente a estos procedimientos de reacción,

(1) El procedimiento de reacción que emplea un haluro de ácido se lleva a cabo en la práctica, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un agente halogenante de ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano, etc.) a una temperatura de aproximadamente -20 °C a la temperatura de reflujo, seguido de la reacción del haluro de ácido resultante con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, etc.) o libre de disolvente en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C. Como alternativa, el procedimiento puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el haluro de ácido resultante con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, diclorometano, etc.) en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase (por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trietilbencilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, cloruro de tetrametilamonio, cloruro de trimetildecilamonio, cloruro de tetrametilamina, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C, mientras usa una solución alcalina acuosa (por ejemplo, una solución acuosa de bicarbonato sódico o hidróxido sódico, etc.).

(2) El procedimiento de reacción que emplea un anhídrido de ácido mixto se lleva a cabo en la práctica, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con un haluro de ácido (cloruro de pivalilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo, etc.) o un derivado de ácido (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o libre de disolvente en presencia de base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C, seguido de la reacción del anhídrido de ácido mixto resultante con una amina en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, dicloroetano, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C.

(3) El procedimiento de reacción con el uso de un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un ácido carboxílico con una amina en un solvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) o libre de disolvente en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina, dimetilanilina, dimetilaminopiridina, etc.), con uso de un agente de condensación (por ejemplo, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido de ácido 1,1'-propilfosfónico (anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, PPA), etc.) y con o sin uso de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), a una temperatura de aproximadamente 0 a 40 °C.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 1d al compuesto representado por la fórmula (I-I) es una reacción de formación de imidazol. La reacción de formación de imidazol se puede llevar a cabo mediante el mismo método que el descrito anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

En el curso de la síntesis del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I-I), la reacción de desprotección puede llevarse a cabo en una etapa sintética apropiada, cuando existen grupos protectores del grupo carboxi, hidroxi, amino o mercapto.

La reacción de desprotección de los grupos protectores del grupo carboxi, hidroxi, amino o mercapto es bien conocida e incluye, por ejemplo,

- (1) una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina,
- (2) una desprotección en condiciones ácidas,
- (3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis,
- (4) una reacción de desprotección del grupo sililo,
- (5) una reacción de desprotección usando un metal,
- (6) una reacción de desprotección usando un complejo de metal, etc.

Para explicar estos métodos en detalle:

(1) La reacción de desprotección por hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.) usando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.), carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.) o una solución del mismo o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40 °C.

(2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (ácido bromhídrico/ácido acético, etc.) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol a una temperatura de 0 a 100 °C.

(3) La reacción de desprotección por hidrogenólisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo, éteres, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.; alcoholes, tales como metanol, etanol, etc.; bencenos, tales como benceno, tolueno, etc.; cetonas, tales como acetona, metil etil

cetona, etc.; nitrilos, tales como acetonitrilo etc.; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc.; agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más de los mismos, etc.) en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o aumentada, o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 a 200 °C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.) usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40 °C.

(5) La reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una mezcla de la solución del mismo y un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano etc.) en presencia de polvo de cinc a una temperatura de 0 a 40 °C opcionalmente sometido a sonicación.

(6) La reacción de desprotección usando un complejo de metal se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfina, dietilamina, pirrolidina, ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanocarboxílico, etc.) y/o una sal de un ácido orgánico (2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico, etc.) en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (trifenilfosfina, etc.) usando un complejo metálico (tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), etc.) a una temperatura de 0 a 40 °C.

Además de lo anterior, las reacciones de desprotección pueden realizarse por los métodos, por ejemplo, descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Un grupo protector para carboxi incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un vehículo sólido que contiene estas estructuras, etc.

Un grupo protector para hidroxilo incluye, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirranilo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butiidifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivalilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Alloc) o 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), etc.

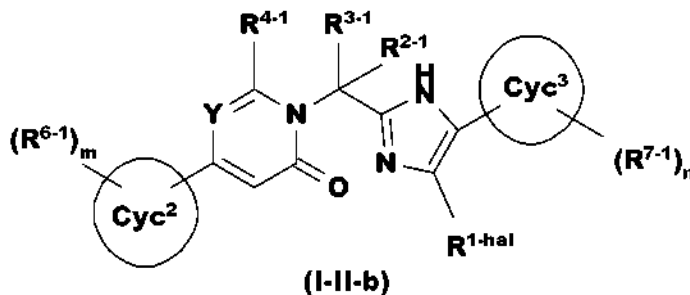
Un grupo protector para amino incluye, por ejemplo, benciloxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (FMoc), bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

Un grupo protector para mercapto incluye, por ejemplo, bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropirranilo (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac), etc.

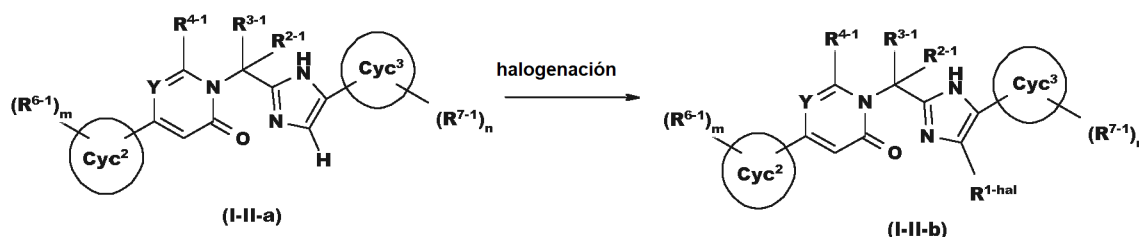
Grupos protectores para grupo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto no se limitan a los descritos anteriormente, pero incluyen grupos que se desprotegen fácil y selectivamente. Por ejemplo, los grupos descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Como entenderán fácilmente los expertos en la materia, el compuesto objetivo de la presente invención puede prepararse fácilmente seleccionando estas reacciones de desprotección.

2) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de imidazol que se une a Cyc^3 en la posición 4 y posee R^{1-hal} , es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-II-b):



en la que R^{1-hal} representa flúor, cloro, bromo o yodo, y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 2:

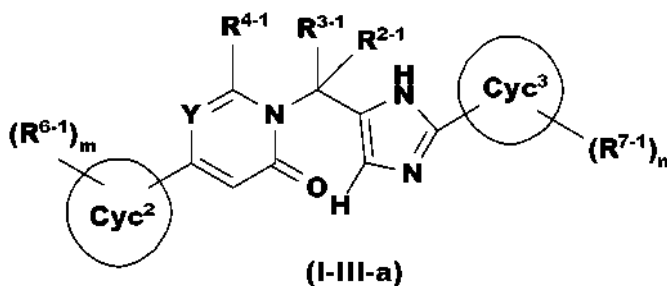
Esquema de Reacción 2

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

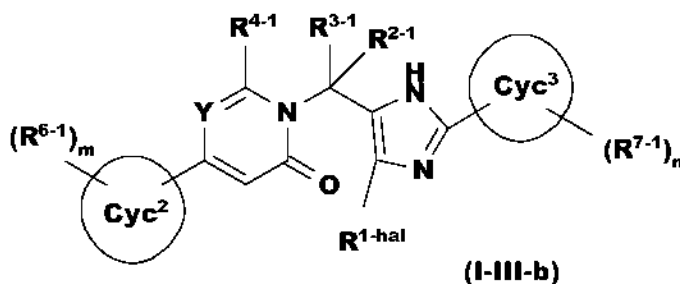
En el Esquema de Reacción 2, la reacción del compuesto representado por la fórmula (I-II-a) al compuesto representado por la fórmula (I-II-b) es una reacción de halogenación.

La reacción de halogenación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción del compuesto representado por la fórmula (I-II-a) con un agente de bromación o cloración, tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, cloroformo o tetrahidrofurano de -20 °C a la temperatura de reflujo proporciona el compuesto representado por la fórmula (I-II-b).

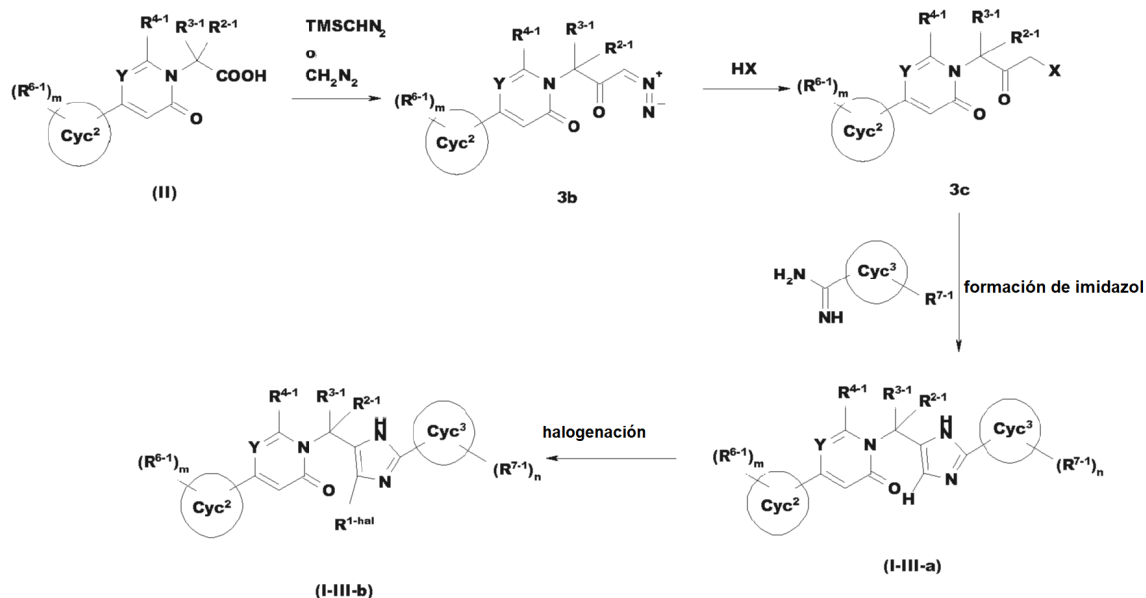
3) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de imidazol que se une a Cyc^3 en la posición 2, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-III-a):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, y un compuesto representado por la fórmula (I-III-b):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 3:

Esquema de reacción 3

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

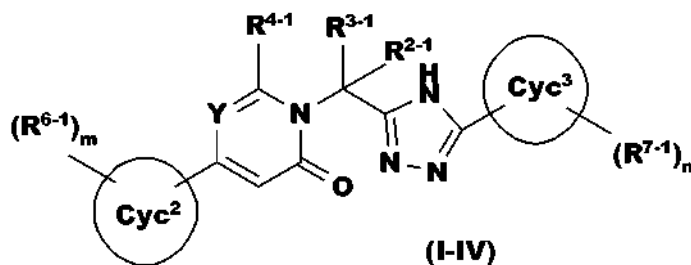
En el Esquema de Reacción 3, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 3c puede prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula 3b puede prepararse por tratamiento del compuesto funcionalizado apropiadamente representado por la fórmula (II) con agente halogenante ácido (por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahydrofurano, dimetoxietano, etc.) a una temperatura de aproximadamente -20°C a la temperatura de reflujo, seguido por la reacción del haluro de ácido resultante con diazometano o (trimetilsilil)diazometano en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, hexano, éter dietílico, tetrahydrofurano, acetonitrilo, etc.). El compuesto representado por la fórmula 3c puede prepararse por tratamiento del compuesto representado por la fórmula 3b con HX (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, hexano, éter dietílico, tetrahydrofurano, acetonitrilo, etc.).

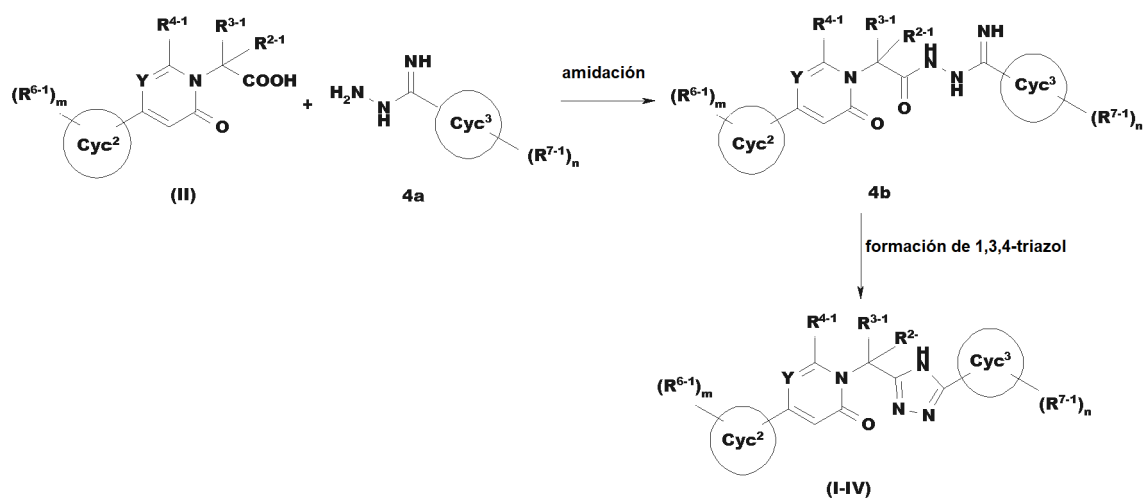
La reacción del compuesto representado por la fórmula 3c al compuesto representado por la fórmula (I-III-a) es una reacción de formación de imidazol. La reacción de formación de imidazol puede llevarse a cabo por el mismo método que se describe en el Esquema de reacción 1 anterior.

La reacción del compuesto representado por la fórmula (I-III-a) al compuesto representado por la fórmula (I-III-b) es una reacción de halogenación. La reacción de halogenación puede llevarse a cabo por el mismo método que se describe en el Esquema de reacción 2.

4) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de 1,3,4-triazol, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-IV):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 4:

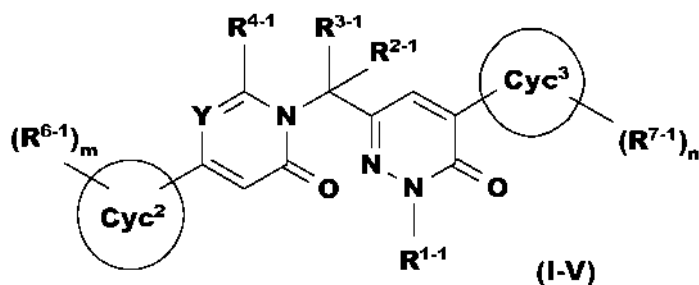
Esquema de Reacción 4

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

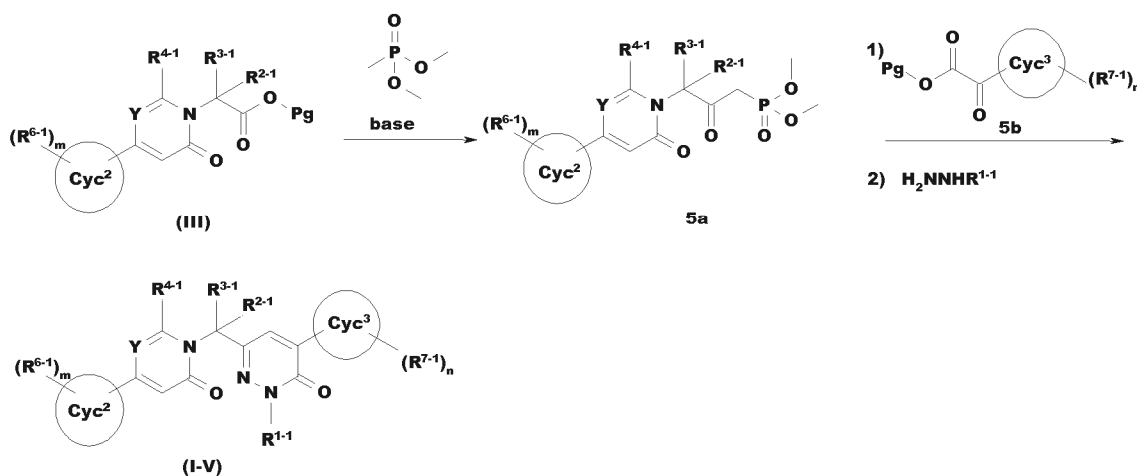
En el Esquema de Reacción 4, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 4b es una reacción de amidación. La reacción de amidación puede llevarse a cabo por el mismo método que se describe en el Esquema de reacción 1.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 4b al compuesto representado por la fórmula (I-IV) es una reacción de formación de 1,3,4-triazol. La reacción de formación de 1,3,4-triazol es bien conocida. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo calentando el compuesto representado por 4b en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, xileno o tolueno para dar el compuesto representado por la fórmula (I-IV).

5) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de piridazinona, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-V):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 5:

Esquema de Reacción 5

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

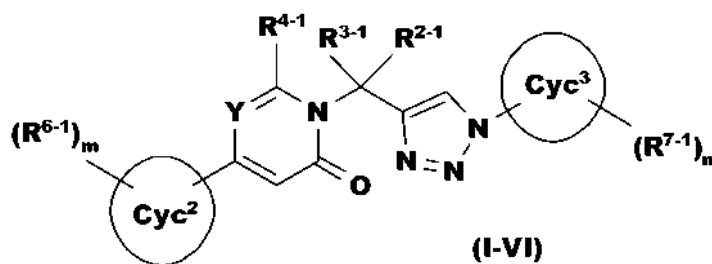
En el Esquema de Reacción 5, la reacción del compuesto representado por la fórmula (III) al compuesto representado por la fórmula 5a puede prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula 5a puede prepararse por tratamiento del compuesto apropiadamente funcionalizado representado por la fórmula (III) con dimetilmetilfosfonato en presencia de una base tal como n-butillitio en un disolvente tal como tetrahidrofurano.

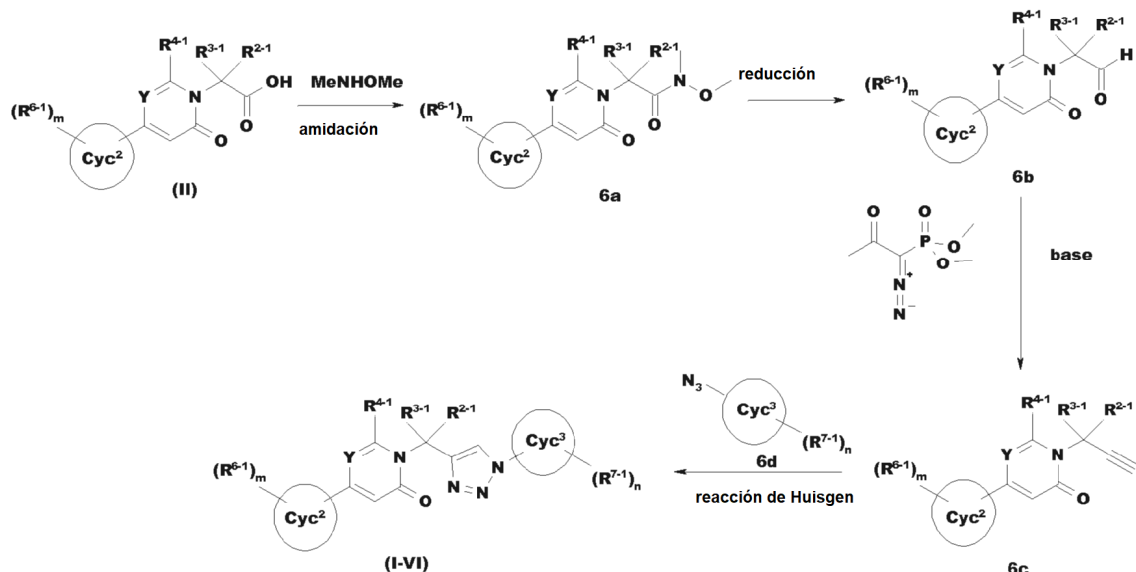
La reacción del compuesto representado por la fórmula 5a al compuesto representado por la fórmula (I-V) es una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons es bien conocida. Por ejemplo, el compuesto representado por la fórmula 5a y el compuesto representado por la fórmula 5b en presencia de una base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como etanol o tetrahidrofurano da un derivado de cetona α , β -insaturado que después puede condensarse con un derivado de hidrazina sustituido adecuadamente representado por H_2NNHR^{1-1} para dar el compuesto representado por la fórmula (I-V).

6) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de 1,2,3-triazol, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-VI):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 6:

Esquema de Reacción 6

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 6, la reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 6a es una reacción de amidación. La reacción de amidación se puede llevar a cabo por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 1 usando N, O-dimetilhidroxilamina en lugar del compuesto representado por la fórmula 1c.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 6a al compuesto representado por la fórmula 6b puede prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula 6b puede prepararse por tratamiento del compuesto funcionalizado apropiadamente representado por la fórmula 6a con hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio en tetrahidrofurano para dar el compuesto representado por la fórmula 6b.

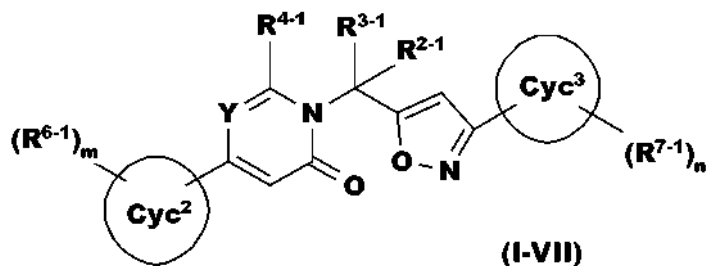
La reacción del compuesto representado por la fórmula 6b al compuesto representado por la fórmula 6c puede prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula 6c puede prepararse por tratamiento del compuesto funcionalizado apropiadamente representado por la fórmula 6b con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo en presencia de una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como metanol.

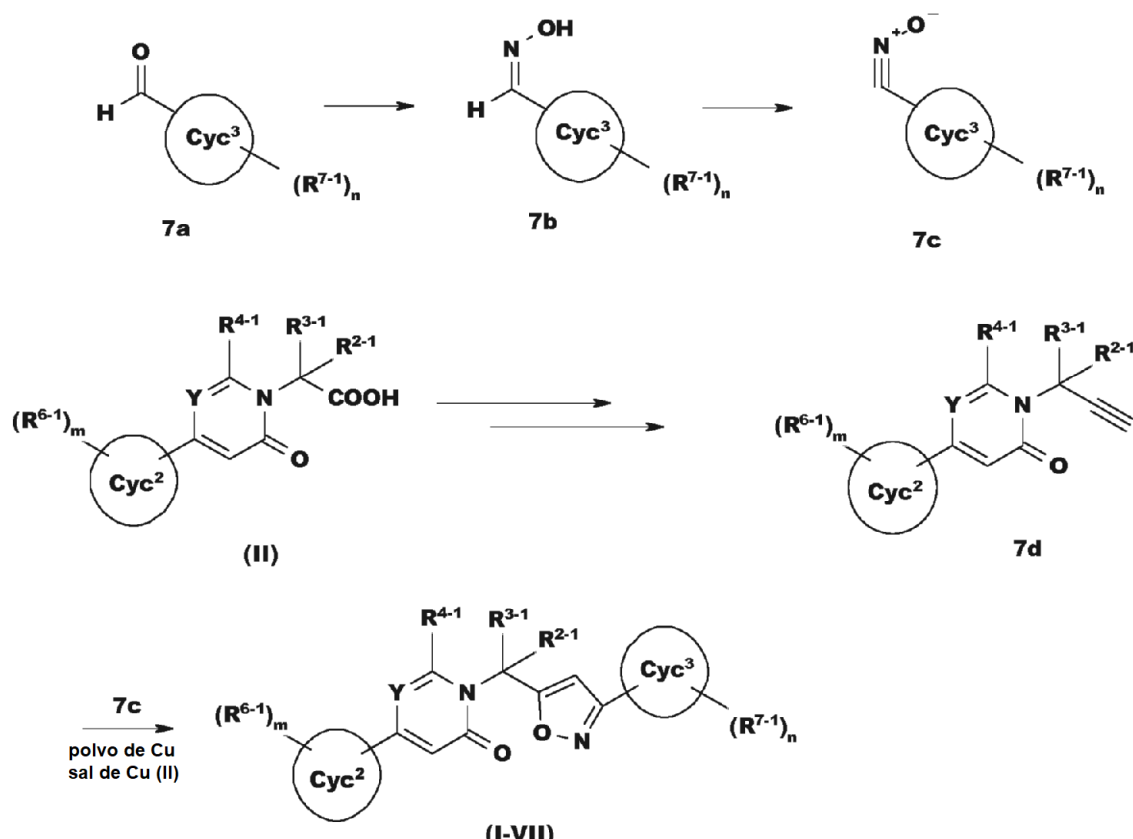
La reacción del compuesto representado por la fórmula 6c al compuesto representado por la fórmula (I-VI) es una reacción de Huisgen. La reacción de Huisgen puede prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula (I-VI) puede prepararse por tratamiento del compuesto funcionalizado apropiadamente representado por la fórmula 6c y un compuesto sustituido adecuadamente representado por la fórmula 6d en presencia de una sal de cobre (II), tal como sulfato de cobre (II), un ascorbato, tal como ascorbato sódico y una base tal como hidróxido sódico que en calentamiento y/o irradiación de microondas da el compuesto representado por la fórmula (I-VI).

7) El compuesto de fórmula (I) en la que R^{62} representa hidrógeno, Cyc^1 representa un anillo de 1,2-oxazol, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-VII):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 7:

Esquema de Reacción 7

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 7, la reacción del compuesto representado por la fórmula 7a al compuesto representado por la fórmula 7c puede prepararse como se describe a continuación.

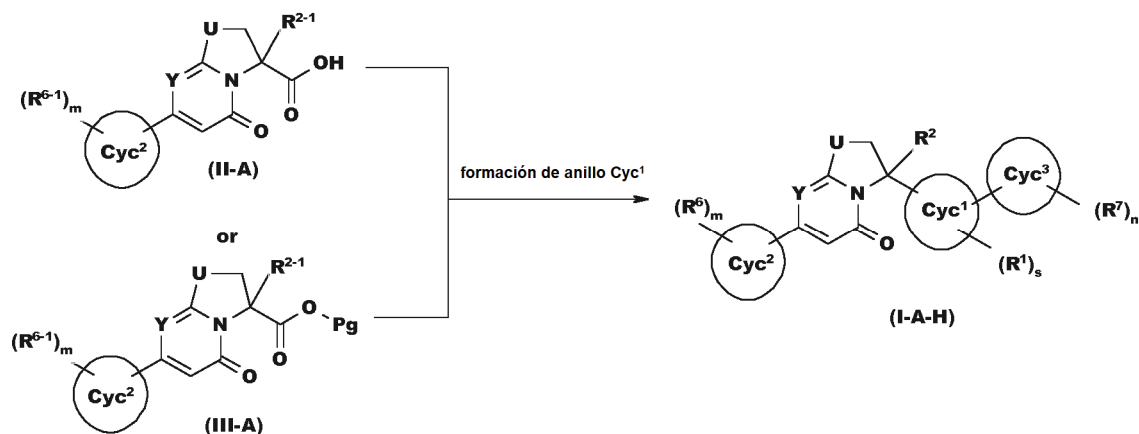
El compuesto representado por la fórmula 7c puede prepararse por tratamiento de un compuesto apropiadamente funcionalizado representado por la fórmula 7a con hidrocloreto de hidroxilamina en un disolvente tal como terc-butanol y agua para proporcionar el compuesto de oxima correspondiente representado por la fórmula 7b, que puede convertirse en un compuesto de óxido de nitrilo representado por la fórmula 7c por tratamiento con un oxidante, tal como trihidrato de cloramina-T.

La reacción del compuesto representado por la fórmula (II) al compuesto representado por la fórmula 7d se puede preparar mediante el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 6.

La reacción del compuesto representado por la fórmula 7d al compuesto representado por la fórmula (I-VII) prepararse como se describe a continuación.

El compuesto representado por la fórmula (I-VII) se puede preparar combinando el compuesto representado por la fórmula 7c y el compuesto representado por la fórmula 7d en presencia de una sal de cobre (II), tal como sulfato de cobre (II) y polvo de cobre en un disolvente, tal como terc-butanol y agua a una temperatura de aproximadamente 20 °C a la temperatura de reflujo con o sin irradiación de microondas.

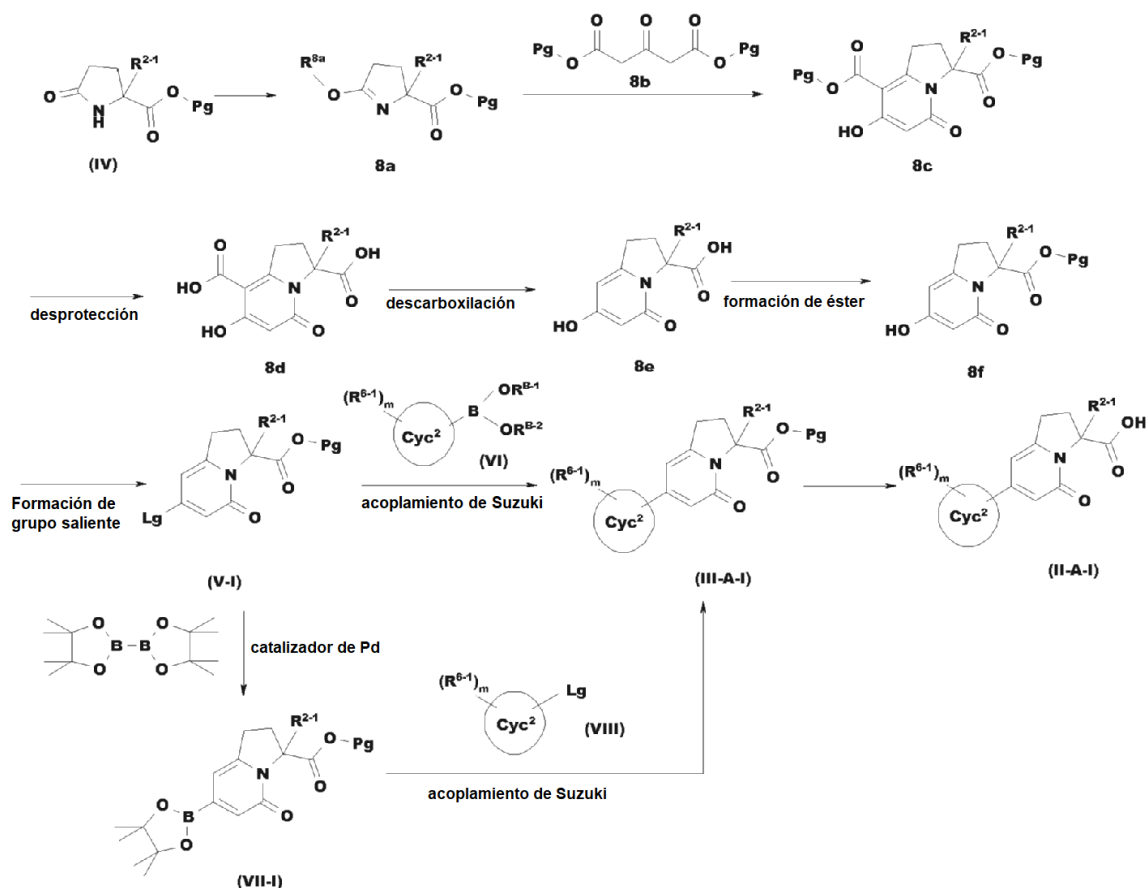
8) El compuesto de fórmula (I-A) en la que R^{62} representa hidrógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-H) puede prepararse a partir de un compuesto representado por la fórmula (II-A) o un compuesto representado por la fórmula (III-A) mediante reacciones de formación de anillo de Cyc^1 por los mismos métodos descritos en los Esquemas de reacción 1 a 7.



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

- 5 El compuesto representado por la fórmula (II-A) y la fórmula (III-A) en las que R^{62} es hidrógeno, Y es C(H) y U es CH_2 , es decir, un compuesto representado por la fórmula (II-A-I) y (III-A-I) respectivamente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 8:

Esquema de Reacción 8



- 10 en la que Lg representa triflato, tosilato, cloro o bromo, R^{8a} representa alquilo C1-4, R^{B-1} y R^{B-2} representa hidrógeno, o R^{B-1} y R^{B-2} pueden cogerse juntos para formar $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 8, la formación de imidato de un compuesto apropiadamente protegido representado por la fórmula (IV) puede realizarse usando un agente alquilante, tal como tetrafluoroborato de

trimetiloxonio, tetrafluoroborato de trietiloxonio o sulfato de dimetilo en un disolvente, tal como diclorometano, acetonitrilo o carbonato de dimetilo o sin un disolvente para formar un compuesto de imidato representado por la fórmula 8a.

Los compuestos imidatos representados por la fórmula 8a se pueden condensar con un ácido 1,3-acetonedicarboxílico adecuadamente protegido representado por la fórmula 8b en una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina a una temperatura de aproximadamente 20 °C a la temperatura de reflujo para proporcionar un compuesto de diéster representado por la fórmula 8c.

El compuesto de diéster representado por la fórmula 8c se puede convertir en el correspondiente ácido dicarboxílico representado por la fórmula 8d mediante el mismo método que el descrito anteriormente para la reacción de desprotección de carboxilo.

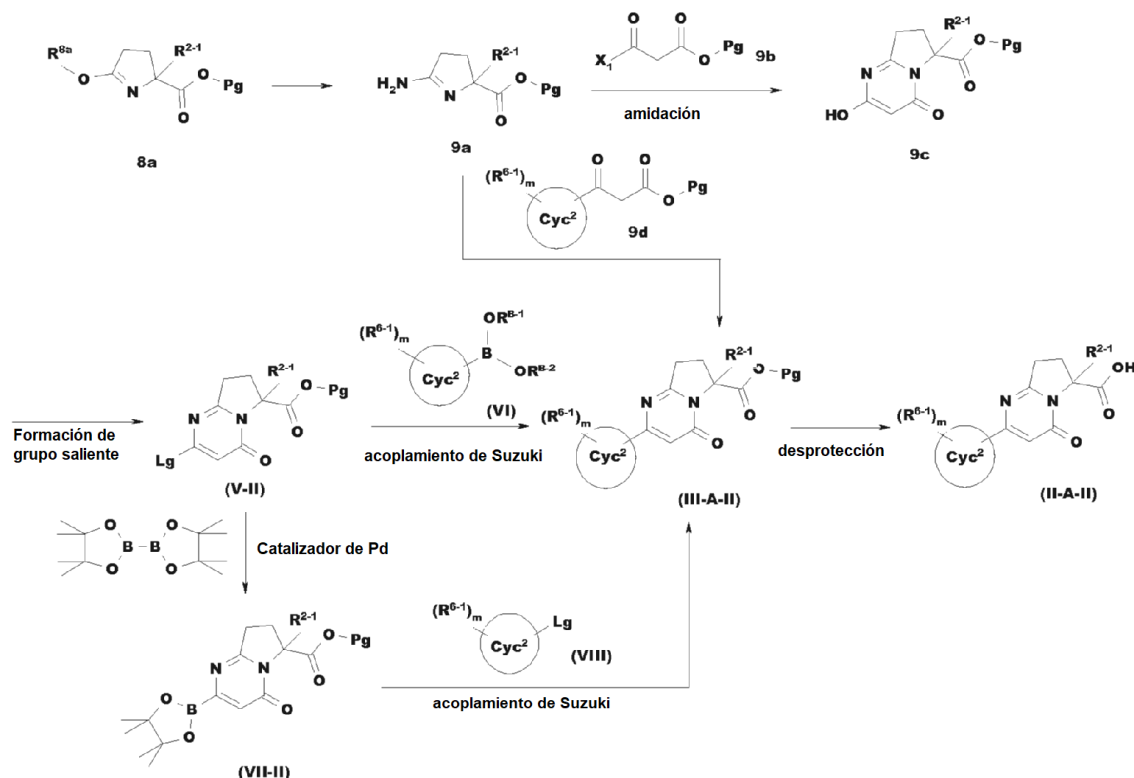
La descarboxilación de un ácido dicarboxílico representado por la fórmula 8d puede llevarse a cabo por tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico o 2,4,6-triclorofenol a reflujo para dar el ácido carboxílico representado por la fórmula 8e. La esterificación del compuesto representado por la fórmula 8e puede realizarse en un disolvente, tal como metanol o etanol en presencia de ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico a temperatura de reflujo para dar el compuesto éster representado por la fórmula 8f.

El compuesto de éster representado por la fórmula 8f puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (V-I) por tratamiento con anhídrido trifluorometanosulfónico, N-feniltrifluorometanosulfonimida, 2-[N,N-bis(trifluorometanosulfonil)amino]piridina, cloruro de p-toluenosulfonilo, oxiclورو de fósforo, oxibromuro de fósforo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo en un disolvente, tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano o libre de disolvente en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina o sin base.

El acoplamiento de Suzuki entre un compuesto representado por la fórmula (V-I) y un compuesto de ácido o éster aril borónico o éster apropiadamente funcionalizado representado por la fórmula (VI) en presencia de una base, tal como carbonato de cesio anhidro, fluoruro de cesio, carbonato sódico o fosfato potásico en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido usando un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II) o bis(dibencilidenacetona)paladio (0), con o sin un ligando fosfina, tal como trifenilfosfina, tri-t-butilfosfina o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno a una temperatura de aproximadamente 70 °C a la temperatura de reflujo proporcionó los compuestos representados por la fórmula (III-A-I). En los casos en que los ácidos o ésteres borónicos adecuadamente sustituidos no están disponibles comercialmente, el intermedio 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano puede prepararse a partir del correspondiente haluro de arilo o triflato de arilo mediante un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro usando el método de Ishiyama, T. et al. (J. Org. Chem. 1995, 60(23), 7508). Como alternativa, el ácido borónico correspondiente puede prepararse mediante intercambio de metalogenatos del haluro de arilo/heteroarilo, inactivando con un reactivo de trialcóxiborato y tratamiento acuoso para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Review, 1995, 95, 2457). Como alternativa, un compuesto representado por la fórmula (V-I) puede convertirse en el correspondiente compuesto intermedio 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano representado por la fórmula (VII-I) por los mismos métodos descritos anteriormente.

El acoplamiento de Suzuki entre un compuesto representado por la fórmula (VII-I) y un compuesto de haluro de arilo o aril triflato funcionalizado apropiadamente representado por la fórmula (VIII) proporcionó los compuestos representados por la fórmula (III-A-I). El compuesto representado por la fórmula (III-A-I) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (II-A-I) mediante la reacción de desprotección como se describió anteriormente.

9) El compuesto representado por la fórmula (II-A) y la fórmula (III-A) en las que Y es N y U es CH₂, es decir, un compuesto representado por la fórmula (II-A-II) y la fórmula (III-A-II) respectivamente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 9:

Esquema de Reacción 9

en el que X_1 representa hidroxilo, cloro o -O-alquilo C1-4 y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 9, el tratamiento de un compuesto imidato representado por la fórmula 8a con una sal de amonio, tal como cloruro de amonio en un disolvente tal como etanol a una temperatura de aproximadamente 20 °C a la temperatura de reflujo proporciona un compuesto de amidina representado por la fórmula 9a.

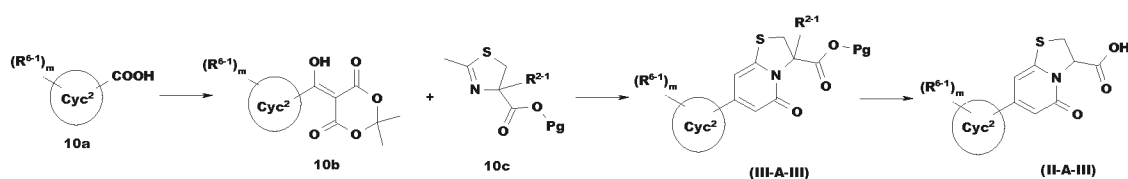
El compuesto de amidina representado por la fórmula 9a puede condensarse con derivados de ácido malónico representados por la fórmula 9b tales como malonato de monoetilo o cloruro de etilmalonilo por los mismos métodos que se describen anteriormente para la reacción de amidación para dar los intermedios de amidina acilada, que después se ciclan para proporcionar un compuesto de pirimidinona representado por la fórmula 9c.

El compuesto de pirimidinona representado por la fórmula 9c puede convertirse al compuesto representado por la fórmula (II-A-II) o la fórmula (III-A-II) por el mismo método descrito en el Esquema de Reacción 8.

Como alternativa, el compuesto de amidina representado por la fórmula 9a puede condensarse con un compuesto de betacetoéster sustituido adecuadamente representado por la fórmula 9d en presencia de una base, tal como trietilamina en un disolvente tal como tolueno a una temperatura de aproximadamente 20 °C a la temperatura de reflujo para dar el compuesto representado por la fórmula (III-A-II).

El compuesto representado por la fórmula (III-A-II) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (II-A-II) mediante la reacción de desprotección como se describió anteriormente.

10) El compuesto representado por la fórmula (II-A) y la fórmula (III-A) en las que Y es C(H) y U es S, es decir, un compuesto representado por la fórmula (II-A-III) y la fórmula (III-A-III) respectivamente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 10:

Esquema de Reacción 10

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 10, el compuesto representado por la fórmula (III-A-III) puede prepararse a partir de derivados de ácido de Meldrum acilados representados por la fórmula 10b, que se preparan a partir del

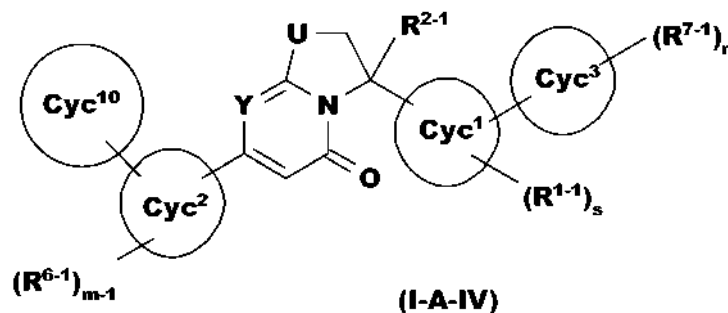
compuesto representado por la fórmula 10a usando el método de Hans, E. et al. (J. Org. Chem. 2001, 66, 6756).

El compuesto representado por la fórmula (III-A-III) puede convertirse en el compuesto representado por la

fórmula (II-A-III) mediante la reacción de desprotección como se describió anteriormente.

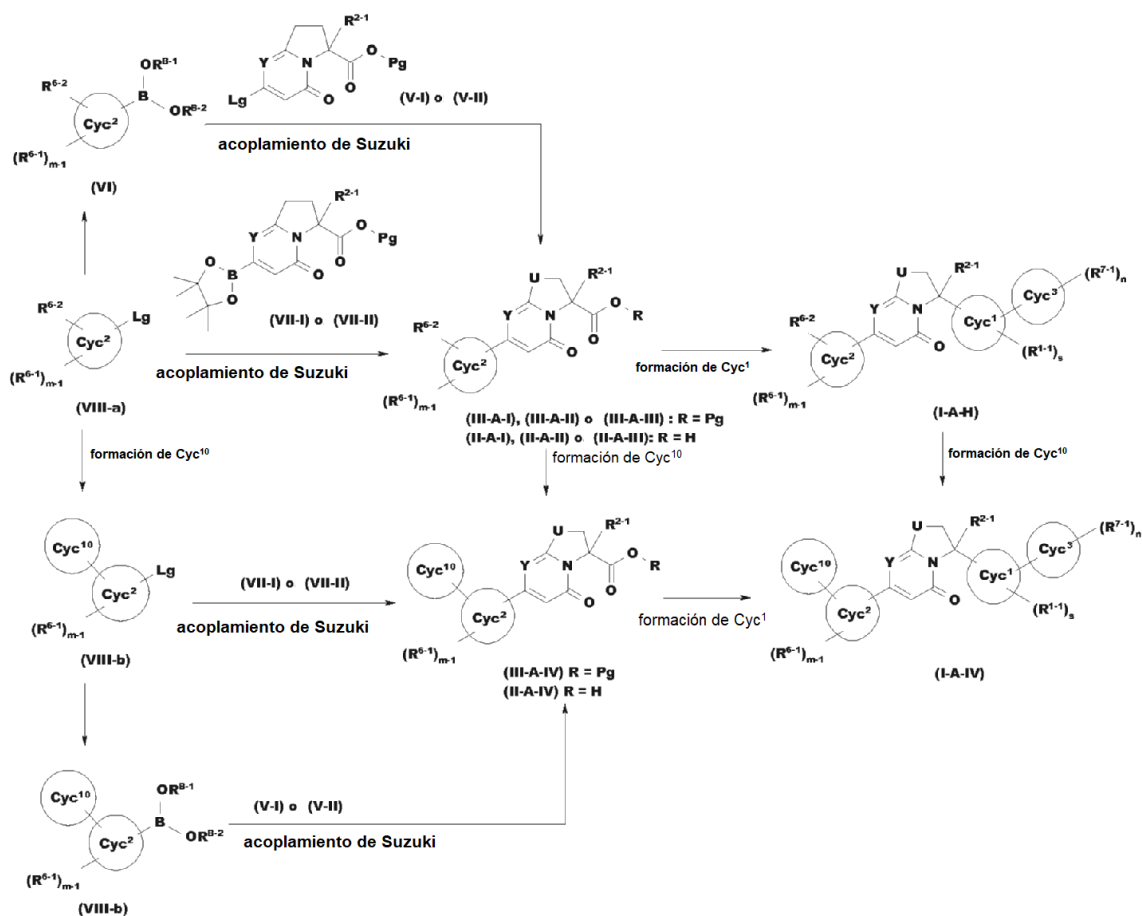
11) El compuesto representado por la fórmula (I-A) en la que R^{62} es hidrógeno, Y es C(H) o N, U es CH₂ o S y al

menos uno de los R^6 es Cyc¹⁰, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-IV):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 11:

Esquema de Reacción 11



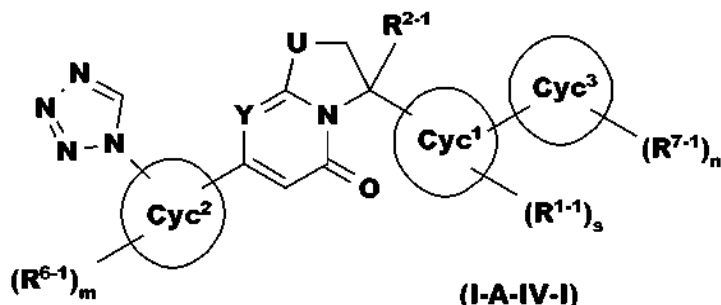
en la que R^{62} representa amina, flúor, cloro, bromo o yodo los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 11, Cyc¹⁰ puede construirse en la etapa sintética apropiada mediante la reacción de formación de Cyc¹⁰. La reacción de formación Cyc¹⁰ puede prepararse por el método descrito en los Esquemas

de Reacción 12 a 16 descritos a continuación.

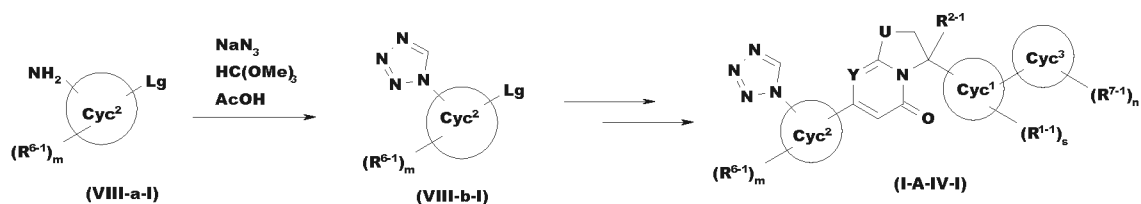
Las reacciones, tales como acoplamiento de Suzuki, formación de Cyc¹, etc. descritas en el Esquema de Reacción 11 pueden prepararse por los mismos métodos que se describen anteriormente.

12) El compuesto representado por la fórmula (I-A-IV) en la que Cyc² es arilo o heteroarilo y Cyc¹⁰ es un anillo de tetrazol que está unido a Cyc² en la posición 1, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-I):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 12:

Esquema de Reacción 12



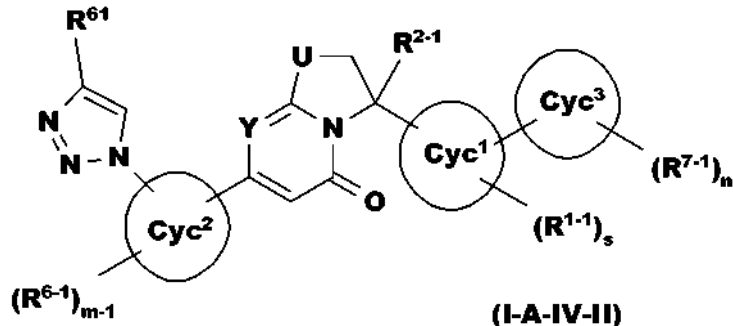
en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 12, una aril o heteroaril amina apropiadamente sustituida representada por la fórmula (VIII-a-I) puede convertirse en el compuesto de tetrazol representado por la fórmula (VIII-b-I) por tratamiento con azida sódica y trimetilortoformiato o trietilortoformiato en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 95 °C.

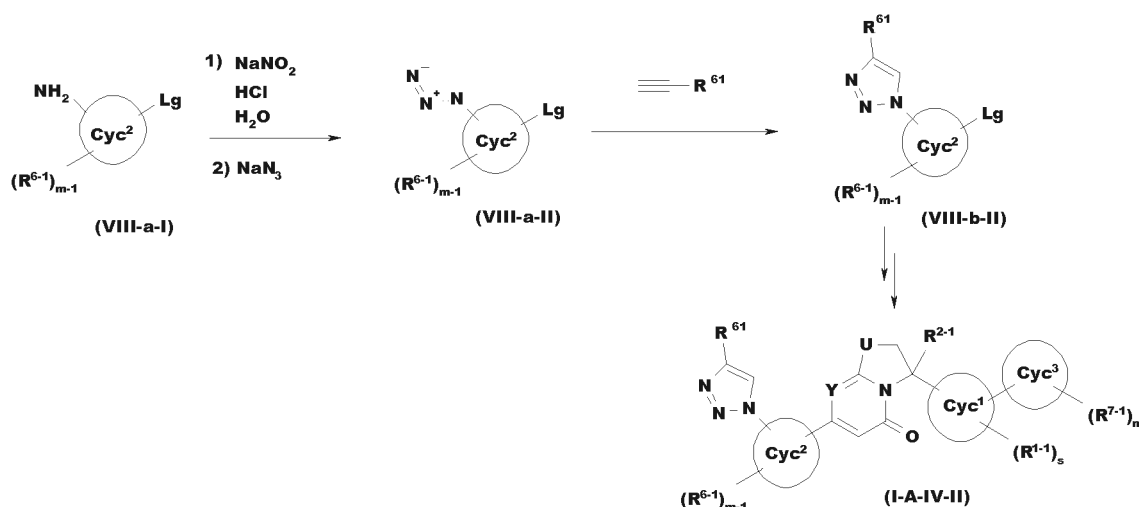
El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-I) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-I) por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 11.

Como alternativa, la formación del anillo tetrazol puede realizarse en la etapa sintética apropiada usando un intermedio que tiene un grupo amino arilo o heteroarilo como se muestra en el Esquema de reacción 11.

13) El compuesto representado por la fórmula (I-A-IV) en la que Cyc² es arilo o heteroarilo y Cyc¹⁰ es un anillo de 1,2,3-triazol que está unido a Cyc² en la posición 1, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-II):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 13:

Esquema de Reacción 13

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

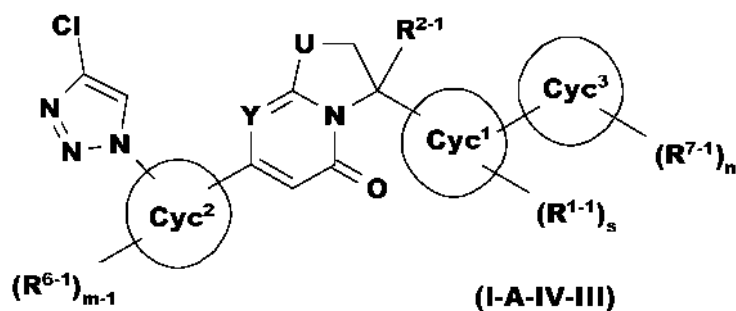
En el Esquema de Reacción 13, un compuesto de arilo o heteroarilamina apropiadamente sustituido representado por la fórmula (VNI-a-I) puede tratarse con nitrito de sodio en presencia de ácido, tal como ácido clorhídrico en agua para producir la sal de diazonio correspondiente, que puede tratarse con azida de sodio en agua para formar el compuesto de azida correspondiente representado por la fórmula (VIII-a-II). Como alternativa, un compuesto de arilo o heteroarilamina apropiadamente sustituido representado por la fórmula (VIII-a-I) puede convertirse en el compuesto de azida correspondiente representado por el tratamiento de fórmula (VIII-a-II) con trimetilsililazida y nitrito de terc-butilo en acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a 40 °C.

El compuesto de azida representado por la fórmula (VIII-a-II) puede tratarse con el alquino apropiadamente sustituido en un disolvente, tal como tolueno a la temperatura de reflujo para dar derivados de 1,2,3-triazol representados por la fórmula (VIII-b-II).

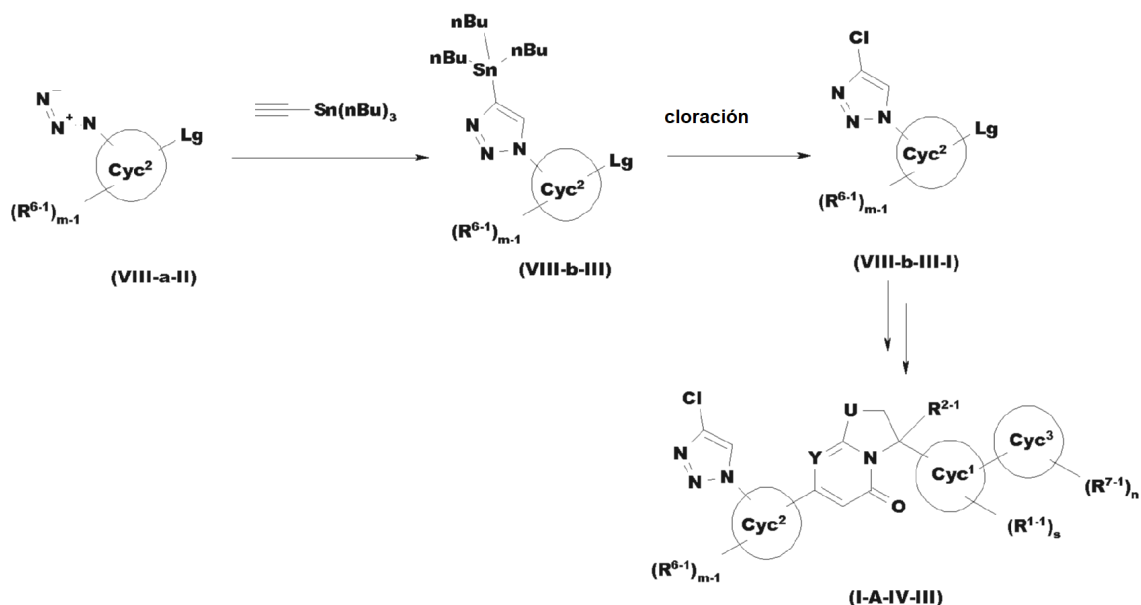
El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-II) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-II) por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 11.

Como alternativa, la formación del anillo 1,2,3-triazol puede realizarse en la etapa sintética apropiada usando un intermedio que tiene un grupo amino arilo o heteroarilo como se muestra en el Esquema de reacción 11.

14) El compuesto representado por la fórmula (I-A-IV) en la que Cyc^2 es arilo o heteroarilo y Cyc^{10} es 4-cloro-1,2,3-triazol unido a Cyc^2 en la posición 1, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-III):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 14:

Esquema de Reacción 14

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

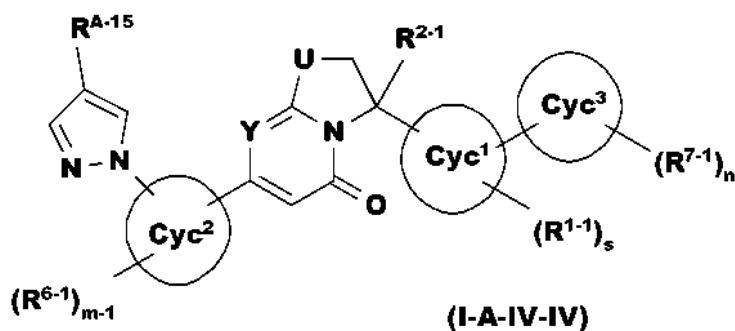
En el Esquema de Reacción 14, una aril o heteroarilazida apropiadamente sustituida representada por la fórmula (VIII-a-II) puede tratarse con etinil-tri-n-butilestaño en un disolvente, tal como tolueno a reflujo para dar el 4-tributylestannil-1,2,3-triazol representado por la fórmula (VIII-b-III).

El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-III-I) puede prepararse a partir del compuesto precursor representado por la fórmula (VIII-b-III) mediante tratamiento con N-clorosuccinimida o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 20 °C a reflujo.

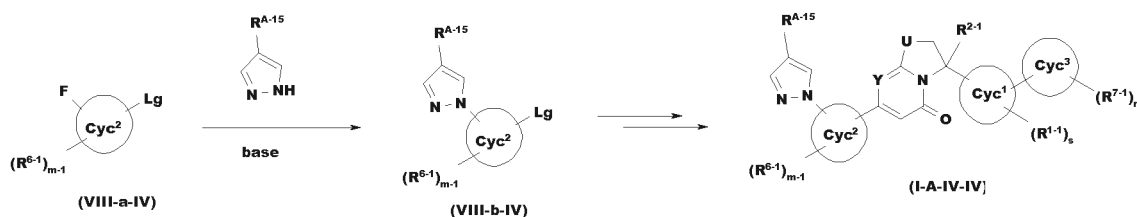
El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-III-I) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-III) por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 11.

Como alternativa, la formación del anillo de 4-cloro-1,2,3-triazol puede realizarse en la etapa sintética apropiada usando un intermedio que tiene un grupo amino arilo o heteroarilo como se muestra en el Esquema de reacción 11.

15) El compuesto representado por la fórmula (I-A-IV) en la que Cyc^2 es arilo o heteroarilo y Cyc^{10} es un anillo de 1,2-pirazol que está unido a Cyc^2 en la posición 1, es decir, el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-IV):



en la que R^{A-15} representa hidrógeno o alquilo C1-4 y los otros símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 15:

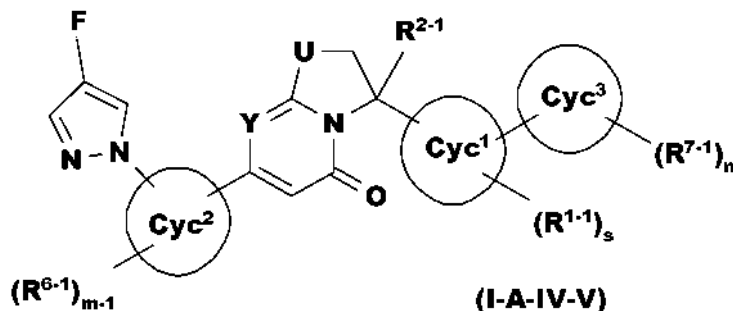
Esquema de Reacción 15

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

En el Esquema de Reacción 15, un fluoruro de arilo o heteroarilo apropiadamente sustituido representado por la fórmula (VIN-a-IV) puede convertirse en el compuesto de 1,2-pirazol representado por la fórmula (VIII-b-IV) por tratamiento con el 1,2-pirazol adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como carbonato de cesio en un disolvente, tal como N,N-dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 100 °C.

El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-IV) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-IV) por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 11.

16) El compuesto representado por la fórmula (I-A-IV) en la que Cyc^{10} representa 4-fluoro-1,2-pirazol, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-V):



en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 16:

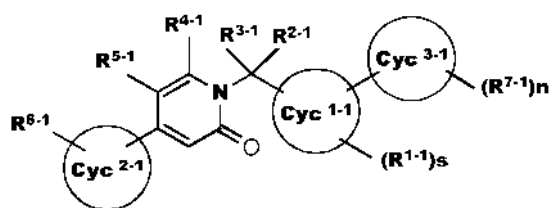
Esquema de Reacción 16

en la que todos los símbolos tienen los mismos significados descritos anteriormente.

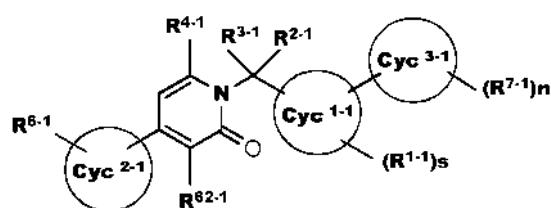
En el Esquema de Reacción 16, el compuesto representado por la fórmula (VIII-b-IV-I) puede convertirse en el compuesto de 4-fluoro-1,2-pirazol representado por la fórmula (VIII-b-IV-II) por tratamiento con un agente de fluoración, tal como bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano en un disolvente, tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 100 °C.

El compuesto representado por la fórmula (VIII-b-IV-II) puede convertirse en el compuesto representado por la fórmula (I-A-IV-V) por el mismo método que el descrito en el Esquema de reacción 11.

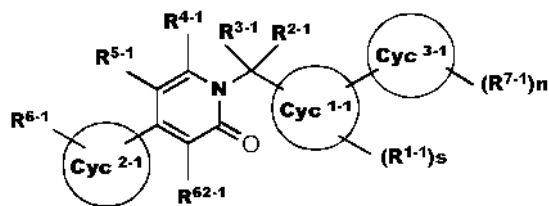
19) El compuesto representado por la fórmula (I) en la que Y representa $C(R^5)$ y al menos uno de los R^5 o R^{62} representan halógeno, es decir, un compuesto representado por la fórmula (I-II-1), (I-II-2) o (I-II-3):



(I-II-1)



(I-II-2)

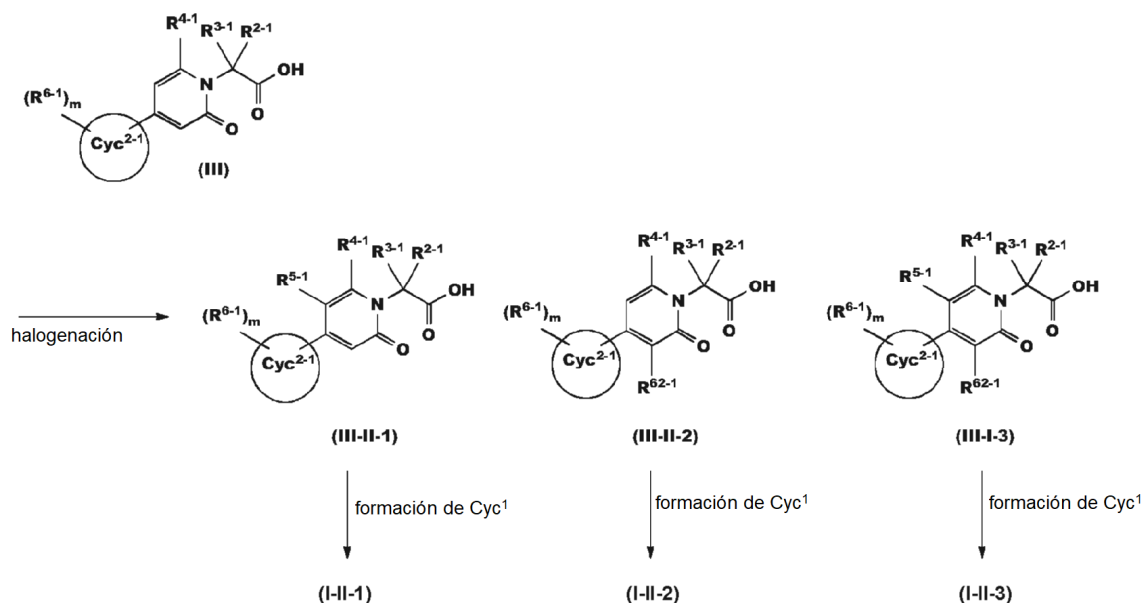


(I-II-3)

en las que R^{5-1} y R^{62-1} representan cloro o bromo y los otros símbolos tienen los mismos significados como se han descrito anteriormente, pueden prepararse como se reseñan en el Esquema de Reacción 19:

5

Esquema de Reacción 19



En el Esquema de Reacción 19, la reacción del compuesto representado por la fórmula (III) al compuesto representado por la fórmula (III-II-1), (III-II-2) y (III-II-3) es una reacción de halogenación.

La reacción de halogenación es bien conocida. Por ejemplo, la reacción del compuesto representado por la fórmula (III) con un agente de bromación o cloración, tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida o 1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, cloroformo o tetrahydrofurano de -20 °C a la temperatura de reflujo proporciona el compuesto representado por la fórmula (III-II-1), (III-II-2) y (III-II-3). El ácido carboxílico representado por la fórmula (III-II-1), (III-II-2) y (III-II-3) puede convertirse al compuesto representado por la fórmula (I-II-1), (I-II-2) y (I-II-3) respectivamente por el método como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por las reacciones o variantes modificadas de las reacciones descritas anteriormente.

Otros compuestos de partida o compuestos usados como reactivos son compuestos conocidos que pueden prepararse fácilmente mediante una combinación de métodos conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C.

Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o Elmer J. Rauckman et al., J. Org. Chem., vol. 41, n.º 3, 1976, pág. 564-565 etc.

En cada reacción de la memoria descriptiva, las reacciones con calentamiento, como será evidente para los expertos en la materia, puede realizarse usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena, un

bloque de calefacción o por microondas.

En cada reacción de la memoria descriptiva, puede usarse un reactivo de fase sólida que esté soportado por un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliácridamida, polipropileno o polietilenglicol etc.).

En cada reacción de la memoria descriptiva, los productos obtenidos pueden purificarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede llevarse a cabo por destilación a presión atmosférica o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento con gel de sílice o silicato de magnesio, por cromatografía de

capa fina, por resina de intercambio iónico, por resina scavenger, por cromatografía en columna, por lavado, trituración o recristalización. La purificación puede realizarse después de cada etapa de reacción o después de varias etapas de reacción.

En una reacción de la memoria descriptiva en la que se usa resina de poliestireno, los productos obtenidos

pueden purificarse mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación puede realizarse por lavado múltiple con un disolvente (por ejemplo, dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.).

TOXICIDAD:

La toxicidad del compuesto representado por la fórmula (I), la sal del mismo, el N-óxido del mismo o el solvato del mismo, o el profármaco del mismo es muy bajo y, por lo tanto, puede considerarse seguro para uso farmacéutico.

APLICACIÓN A SUSTANCIAS FARMACÉUTICAS:

Los compuestos de la presente invención son terapéuticamente útiles. Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Dicha composición farmacéutica típicamente contiene hasta un 85 % en peso de un compuesto de la invención. Más típicamente, contiene hasta un 50 % en peso de un compuesto de la invención. Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos. Además, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la invención típicamente contienen un compuesto de la invención que es un isómero óptico sustancialmente puro.

Los compuestos de la presente invención normalmente se pueden administrar sistémica o localmente, habitualmente mediante administración oral o parenteral.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se administra a un paciente. Las dosis a administrar se determinan dependiendo de, por ejemplo, la edad, el peso corporal, síntoma, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento. En los adultos humanos, las dosis por persona son, generalmente, de 1 mg a 1000 mg, mediante administración oral, hasta varias veces al día y de 1 mg a 100 mg, mediante administración parenteral (preferentemente administración intravenosa), hasta varias veces al día o administración continua de 1 a 24 horas al día de la vena.

Como se ha mencionado anteriormente, las dosis a usar dependen de varias condiciones. Por lo tanto, hay casos en los que se pueden usar dosis inferiores o superiores a los intervalos especificados anteriormente.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, en forma de sólido para administración oral, formas líquidas para administración oral, inyecciones, linimentos o supositorios para administración parenteral. Preferentemente, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía oral.

Las formas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

En dichas formas sólidas, uno o más de los compuestos activos se pueden mezclar con vehículos (tales como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón), aglutinantes (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona o aluminato metasilicato de magnesio), disgregantes (tal como glicolato de calcio celulosa), lubricantes (tal como estearato de magnesio), agentes estabilizantes, adyuvantes de solución (tal como ácido glutámico o ácido aspártico, agentes disgregantes, por ejemplo, almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes humectantes, tales como lecitina,

polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas y preparadas de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, por ejemplo, por medio de mezclado, granulación, formación de comprimidos, procesos de recubrimiento de azúcar de recubrimiento pelicular. Las formas sólidas pueden, si se desea, estar recubiertas por un agente de recubrimiento (tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) y pueden recubrirse con dos o más películas. Además, el recubrimiento puede incluir introducción en cápsulas de materiales absorbibles, tales como gelatina.

Las formas líquidas para administración oral incluyen soluciones farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En dichas formas, uno o más compuestos activos se pueden disolver, suspender o emulsionar en diluyentes de uso habitual en la técnica (tales como agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos). Además, tales formas líquidas también pueden comprender aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, aroma, conservantes o agentes tampón. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y / o manitol y / o sorbitol.

Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, por ejemplo, propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de hidrocloreto de lidocaína.

Las soluciones para inyección o infusión pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o, preferentemente, pueden estar en forma de soluciones salinas isotónicas estériles, acuosas.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen suspensiones, emulsiones y formas sólidas acuosas estériles que se disuelven o suspenden en disolvente o disolventes para inyección inmediatamente antes del uso. En inyecciones, uno o más de los compuestos activos pueden disolverse, suspenderse o emulsionarse en disolvente o disolventes. Los disolventes pueden incluir agua destilada para inyección, solución salina, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol tal como etanol o una mezcla de los mismos. Las inyecciones pueden comprender algunos aditivos, tales como agentes estabilizantes, adyuvantes en solución (tales como ácido glutámico, ácido aspártico o POLISORBATO 80 (marca registrada)), agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes calmantes, agentes tamponadores, conservantes. Se pueden esterilizar en una etapa final o se pueden preparar de acuerdo con métodos estériles. También se pueden fabricar en forma de formas sólidas estériles, tales como productos liofilizados, que se pueden disolver en agua estéril o en algún otro diluyente o diluyentes estériles para inyección inmediatamente antes del uso.

Otras formas para administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, ungüentos y linimentos endérmicos, inhalaciones, pulverizaciones, supositorios y supositorios vaginales, que comprenden uno o más de los compuestos activos y pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

Las pulverizaciones pueden comprender sustancias adicionales distintas de los diluyentes, usados habitualmente, estabilizantes, tales como hidrogenosulfato de sodio y tampones capaces de impartir isotonicidad, por ejemplo, tampones isotónicos, tales como cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico.

Efecto de la invención:

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-A) actúan como inhibidores potentes y selectivos del Factor XIa, con potente actividad anticoagulante y / o buena disponibilidad oral. En particular, los compuestos de la presente invención actúan como un inhibidor del Factor XIa o un inhibidor doble del factor XIa y la calicreína en plasma. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y / o tratar enfermedades tromboembólicas. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que pueden proporcionar una alta actividad inhibidora contra FXIa y una potente actividad anticoagulante y / o un alto nivel de exposición en plasma después de la administración oral.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica. También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar a un paciente que sufre o es susceptible de sufrir una enfermedad tromboembólica, comprendiendo el método administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con Fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo. También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica.

La enfermedad tromboembólica puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica.

Más específicamente, los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales pueden ilustrarse mediante enfermedad arterial coronaria, miocardiopatía isquémica, síndrome coronario agudo, trombosis de las arterias coronarias, complicaciones isquémicas de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratado médicamente o con la posterior intervención coronaria percutánea, angina de pecho, tal como angina de pecho estable durante el esfuerzo, angina de pecho variable, angina de pecho inestable, infarto de miocardio (por ejemplo, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente), infarto agudo de miocardio, reoclusión y reestenosis después de cirugía de revascularización coronaria, reoclusión y reestenosis después de angioplastia cardíaca transluminal percutánea / cirugía de colocación de endoprótesis de arteria coronaria transluminal o después de terapia trombolítica para la arteria coronaria, muerte súbita isquémica. Los trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos pueden ilustrarse con trombosis venosa profunda (TVP) y / o embolia pulmonar (EP) en cirugía general mayor, cirugía abdominal, cirugía de reemplazo de cadera, cirugía de reemplazo de rodilla, cirugía de fractura de cadera, fractura múltiple, lesión múltiple, traumatismo, lesión de la médula espinal, quemaduras, unidad de cuidados intensivos, TVP y / o EP en pacientes médicos con movilidad considerablemente restringida durante la enfermedad aguda, TVP y / o EP en pacientes con quimioterapia por cáncer, TVP y / o EP en pacientes con accidente cerebrovascular, TVP sintomática o asintomática con o sin EP, embolia pulmonar. Los trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales pueden ilustrarse por accidente cerebrovascular, ictus isquémico, accidente cerebrovascular agudo, accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular o valvular, trombosis de las arterias cerebrales, infarto cerebral, ataque isquémico transitorio (TIA), infarto lacunar, infarto cerebral trombótico aterosclerótico, embolia de la arteria cerebral, trombosis cerebral, trastorno cerebrovascular, infarto cerebral asintomático.

Los trastornos tromboembólicos venosos pueden ilustrarse con trombosis venosa intracraneal, embolia cerebral, trombosis cerebral, trombosis sinusal, trombosis sinusal venosa intracraneal, trombosis sinusal cavernosa. Los trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica pueden ilustrarse por trombosis venosa, tromboembolia venosa sistémica, tromboflebitis, fibrilación auricular no valvular o valvular, coagulación intravascular diseminada (CID), embolia renal, aterosclerosis, aterotrombosis, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas (EOAP), enfermedad de las arterias periféricas, embolia arterial y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial (tales como catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales o hemodializadores) que estimulan la trombosis.

Preferentemente, el trastorno tromboembólico se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio (por ejemplo, primer infarto de miocardio o infarto de miocardio recurrente), muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial (tales como catéteres, endoprótesis o válvulas cardíacas artificiales) que estimula la trombosis.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por tanto, en otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo, o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un segundo factor inhibidor de Xla, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, danaparoid, enoxaparina, bemiparina, dalteparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, ardeparina, adomiparina, semuloparina, RO-14, RO-16, GCC-4401C), pentasacárido sintético (por ejemplo, fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux, EP-42675, EP-217609, EP-224283), hexadecasacárido sintético (por ejemplo, SSR128428), inhibidor del factor Xa (por ejemplo, rivaroxabán, edoxabán, apixabán, betrixabán, otamixabán, darexabán, letaxabán, 813893, eribaxabán, AVE-3247, R-1663, BMS-344577, TAK-239), inhibidor de la trombina (argatrobán, melagatrán, ximelagatran, dabigatrán, tanogitrán, dermatán, hirudina, bivalirudina, desirudina, lepirudina, NU-172, DP-4088, RWJ-671818, BL-5030), antitrombina III (por ejemplo, antitrombina III humana concentrada liofilizada, KW-3357), trombomodulina (por ejemplo, trombomodulina alfa), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, acetaminógeno, codeína, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, indobufeno, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, fentanilo, ketorolaco, mefenamato, morfina, fenacetina, sufentanilo), antagonista del receptor P2Y₁₂ (por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel), inhibidor de la fosfodiesterasa III (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol), inhibidor de la fosfodiesterasa V (por ejemplo, sildenafil) antagonista 2 de serotonina (por ejemplo, sarpogrelato), agonista de la prostaglandina E₁ (por ejemplo, alprostadilo, limaprost, ecraprost), agonista de la prostaglandina I₂ (por ejemplo, ibudilast, iloprost, beraprost,

epoprostenol), inhibidor de la síntesis de tromboxano A (por ejemplo, ozagrel), antagonista del receptor A2 del tromboxano (por ejemplo, seratrodist, ramatroban, terutroban, ifetroban), bloqueante de la glucoproteína IIb / IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, integrilina), antagonista del receptor 1 activado por proteasa (por ejemplo, vorapaxar) y agente fibrinolítico (por ejemplo, activador del plasminógeno tisular, anistreplasa, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, desmoteplasa, amideplasa, THR-100, uroquinasa, ocriplasmina, narsuplase β , streptokinase). Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el (los) agente (s) antiplaquetario (s) son ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iroprost, dipyridamol, beraprost, limaprost, ozagrel, vorapaxar y/o aspirina o una combinación de los mismos. La presente invención proporciona también un compuesto de Fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de los enumerados anteriormente, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica. La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad tromboembólica.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I-A), como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, y un agente terapéutico adicional. Preferentemente, el o los agentes terapéuticos adicionales más se seleccionan de agentes de apertura de canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, inhibidores de la bomba de sodio-potasio, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.

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

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, danaparoid, enoxaparina, bemiparina, dalteparina, nadroparina, parnaparina, reviparina, tinzaparina, ardeparina, adomiparina, semuloparina, RO-14, RO-16, GCC-4401C), pentasacárido sintético (por ejemplo, fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux, EP -42675, EP-217609, EP-224283), hexadecasacárido sintético (por ejemplo, SSR128428), inhibidor del factor Xa (por ejemplo, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, betrixaban, otamixaban, darexaban, letaxaban, 813893, eribaxaban, AVE-3247, R-1663, BMS -344577, TAK-239), inhibidor de la trombina (argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, tanogitrán, dermatán, hirudina, bivalirudina, desirudina, lepirudina, NU-172, DP-4088, RWJ-671818, BL-5030), antitrombina III (por ejemplo, antitrombina III humana concentrada liofilizada, KW-3357), trombomodulina (por ejemplo, trombomodulina alfa), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, aspirina, acetaminógeno, codeína, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, doxicam, indobufeno, diclofenaco, sulfonpirazona, piroxicam, fentanilo, ketorolaco, mefenamato, morfina, fenacetina, sufentanilo), antagonista del receptor P2Y₁₂ (por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel), inhibidor de la fosfodiesterasa III (por ejemplo, dipyridamol, cilostazol), inhibidor de la fosfodiesterasa V (por ejemplo, sildenafil) antagonista 2 de serotonina (por ejemplo, sarpogrelato), agonista de la prostaglandina E₁ (por ejemplo, alprostadil, limaprost, ecraprost), agonista de la prostaglandina I₂ (por ejemplo, ibudilast, iloprost, beraprost, epoprostenol), inhibidor de la síntesis de tromboxano A (por ejemplo, ozagrel), antagonista del receptor A2 del tromboxano (por ejemplo, seratrodist, ramatroban, terutroban, ifetroban), bloqueante de la glucoproteína IIb / IIIa (por ejemplo, tirofiban, eptifibatida, abciximab, integrilina), antagonista del receptor 1 activado por proteasa (por ejemplo, vorapaxar) y agente fibrinolítico (por ejemplo, activador del plasminógeno tisular, anistreplasa, alteplasa, reteplasa, tenecteplasa, desmoteplasa, amideplasa, THR-100, uroquinasa, ocriplasmina, narsuplase β , streptokinase). Preferentemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferentemente, el (los) agente (s) antiplaquetario (s) son ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelato, iroprost, dipyridamol, beraprost, limaprost, ozagrel, vorapaxar y/o aspirina o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que el agente

terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina 1 (AT-1), antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas del receptor de endotelina A (ETA), antagonistas dobles del receptor ETA/AT-1 e inhibidores de la vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de IKur, un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor XIa, otros inhibidores de calicreína, inhibidores del activador de plasminógeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor XIIa e inhibidores del factor Xa o un agente antiagregante plaquetario seleccionado entre bloqueantes de glucoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa, antagonistas del receptor 4 activado por proteasa, inhibidores de la fosfodiesterasa III, inhibidores de la fosfodiesterasa V, agonistas de la prostaglandina E₁, agonistas de la prostaglandina I₂, inhibidores de la síntesis de tromboxano A, antagonistas del receptor del tromboxano A₂, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas del receptor P2Y₁₂, antagonistas del receptor del tromboxano, inhibidores de la ciclooxigenasa 1, antagonistas de la glucoproteína VI, antagonistas de la glucoproteína Ib, antagonistas del producto génico 6 específico de la detención del crecimiento y aspirina, o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos.

20 Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos y Ejemplos biológicos, pero no se limita a los mismos.

25 El tiempo de ejecución, los disolventes y las condiciones de columna usadas en el análisis de CL/EM de los siguientes Ejemplos se indica usando un superíndice a, b, c, d, e o f agregado a los resultados analíticos que corresponde a las siguientes condiciones:

- 30 a. tiempo de ejecución de 3 minutos; ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Waters Atlantis® dC18, 2,1 mm x 50 mm, columna de 3 µm
- b. tiempo de ejecución de 7 minutos; ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Waters Atlantis® dC18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 3 µm
- c. tiempo de ejecución de 4,5 minutos; ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Waters Atlantis® dC18, 3 mm x 50 mm, columna de 3 µm
- 35 d. tiempo de ejecución de 6 minutos; ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Waters Xterra® EM C18, 3 mm x 50 mm, columna de 5 µm
- e. tiempo de ejecución de 5,5 minutos; ácido fórmico al 0,1 % en agua y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Phenomenex® Kinetex-XB® C18, 2,1 mm x 100 mm, columna de 1,7 µm
- 40 f. tiempo de ejecución de 1,5 minutos; ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua y ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo como fases móviles, Waters ACQUITY UPLC® BEH C18, 2,1 mm x 30 mm, columna de 1,7 µm
- g. tiempo de ejecución de 7 minutos; bicarbonato de amonio 2 mM en agua como fase móvil A y acetonitrilo como fase móvil B, Phenomenex® Gemini® C18, 2,0 mm x 100 mm, columna de 3 µm

45 Los disolventes entre paréntesis descritos en la separación cromatográfica y TLC muestran los disolventes eluyentes o reveladores, y las proporciones de los disolventes usados se dan como mezclas porcentuales en separaciones cromatográficas o TLC. Cuando un compuesto se describe como secado, se usó sulfato de magnesio o sódico anhidro. Los solventes entre paréntesis en RMN muestran los disolventes usados en la medición. DMSO representa dimetilsulfóxido; CDCl₃ representa cloroformo deuterado. Las siguientes abreviaturas se usan para indicar los espectros de RMN ¹H: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuarto), a. (amplio), ap. (aparente), osc. (oscurecido).

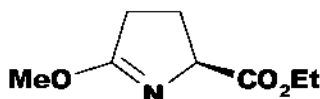
50 Incluyendo compuestos en los siguientes ejemplos, los compuestos usados en la presente especificación se nombraron comúnmente usando un programa informático capaz de nombrar de acuerdo con las reglas de la IUPAC; ACD/Name® fabricado por Advanced Chemistry Development Inc., JChem para Excel o MarvinSketch fabricado por ChemAxon Ltd., o nomenclatura de IUPAC. En cada uno de los siguientes Ejemplos, el nombre del compuesto objetivo del Ejemplo se describe posteriormente con el número del Ejemplo, y el compuesto a veces se denomina "compuesto del título".

Los siguientes Ejemplos son Ejemplos de Preparación/Referencia:

- 60 1-40, 43, 44, 46-49, 51, 54, 55, 58, 62-64, 68-70, 72, 73, 77, 78, 80, 84, 90, 91, 94, 97, 100-102, 105, 108 (1) y (2), 110, 116, 117, 119, 134, 139, 141, 149, 153, 158, 159, 161, 162, 174, 176-180, 182 (1) y (2), 187-189, 191, 193, 201-204, 208, 209, 212, 215, 219, 224, 225, 227, 228 (1) y (2), 234, 237, 238 (1) y (2), 239, 242, 243, 246-248, 250-253, 255, 257, 258, 267-269, 274 (1) y (2), 280-283, 287, 288, 291, 292, 294, 296, 297, 299, 300, 302, 304, 305, 307, 311, 313, 315, 316, 320-322, 324, 333-336, 339, 340, 361, 372, 374, 375, 378, 379, 381, 383 (1) a (3), 384, 393 (1) y (2), 406, 417-419, 421, 422, 440, 441, 448, 449, 452, 481, 485, 487, 489, 491, 497, 505-507, 511-513, 523, 524, 533, 534, 538, 541, 544, 550, 551, 553, 554, 559, 560, 565, 568, 569, 578(2), 580, 581, 583, 589, 595, 596, 599-602, 604, 606 (1) y (2), 609-611, 617, 619, 620, 622, 623, 637, 638, 640, 641, 644, 645, 648,

649, 653, 658, 659, 661, 662 (1) y (2), 663 (1) y (2), 665-667, 673, 674, 675 (1) y (2), 676-678, 680 (1) y (2), 681 (1) y (2), 682 (1) y (2), 687, 688, 691, 692, 704, 708, 712-715, 726, 743-746, 753-756, 762, 768, 774, 793, 802, 815-817, 838 (1) y (2), 839, 841-843, 853 (1) y (2), 868, 891, 895, 902, 904, 905, 907 y 916.

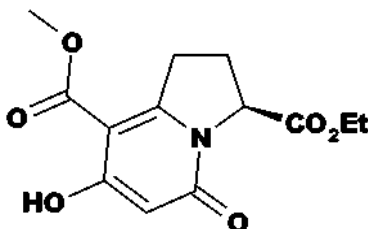
5 Ejemplo 1: (2S)-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol-2-carboxilato de etilo



10 A una solución de diclorometano (500 ml) de 5-oxo-L-prolinato de etilo (51,2 g) se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (50,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió secuencialmente una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (350 ml) y agua (50 ml) seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas (42,2 g).
TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo).

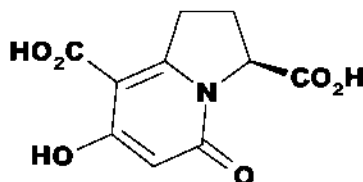
15

Ejemplo 2: 8-metil (3S)-7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3,8-dicarboxilato de 3-etilo



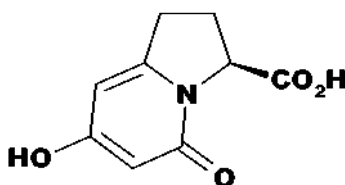
20 El compuesto preparado en el Ejemplo 1 (42,2 g) se combinó con 3-oxopentanoedioato de dimetilo (42,9 g) y trietilamina (2,40 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de la refrigeración, esta dio el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (85,6 g).
CL/EM t_R 1,55 minutos; EM (ES⁺) m/z 282 (M+H)^a.

25 Ejemplo 3: ácido (3S)-7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3,8-dicarboxílico



30 Al compuesto preparado en el Ejemplo 2 (150,9 g), se le añadió hidróxido sódico 2 M (1130 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 6 M y el sólido se retiró por filtración. La torta de filtro se lavó secuencialmente con agua y diclorometano, después se secó al vacío. El filtrado se concentró a 850 ml y el sólido se retiró por filtración. El lavado y el secado de la torta de filtro como se detalla anteriormente dio el compuesto del título en dos lotes que tenían las siguientes propiedades físicas (31,7 g).
35 CL/EM t_R 0,50 minutos; EM (ES⁺) m/z 240 (M+H)^a.

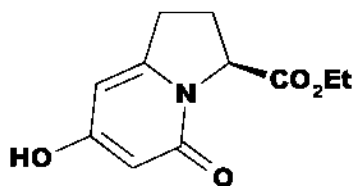
Ejemplo 4: ácido (3S)-7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico



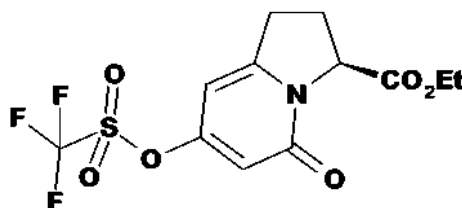
40

Al compuesto preparado en el Ejemplo 3 (31,7 g), se le añadieron secuencialmente ácido clorhídrico 6 M (1140 ml) y ácido clorhídrico 12 M (200 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno a sequedad dando el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29,1 g).

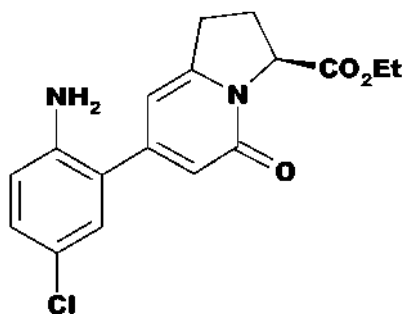
45 CL/EM t_R 0,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 196 (M+H)^a.

Ejemplo 5: (3S)-7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

- 5 A una suspensión de etanol (115 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 4 (29 g), ácido sulfúrico concentrado (0,96 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29,4 g).
CL/EM t_R 1,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 224 (M+H)^a.

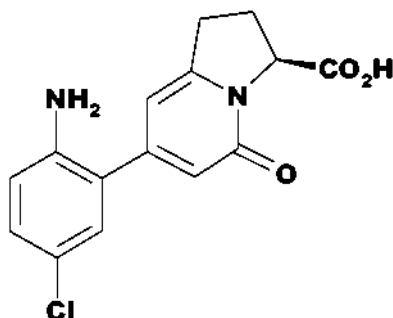
10 Ejemplo 6: (3S)-S-oxo-7-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

- 15 A una solución de N,N-dimetilformamida (190 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 5 (29,4 g), se le añadieron secuencialmente trietilamina (21,2 ml) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (49,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (400 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 al 50 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (31,3 g).
20 CL/EM t_R 1,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 356 (M+H)^a.

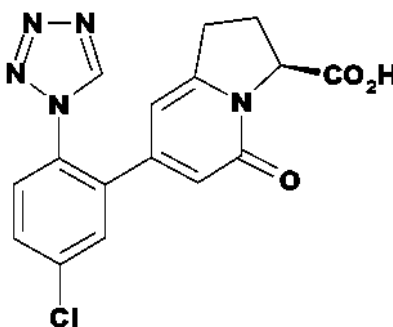
Ejemplo 7: (3S)-7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

- 25 A una solución de 1,4-dioxano (625 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 6 (31,3 g) se le añadieron 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (22,4 g) y fluoruro de cesio (33,5 g) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se añadió tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,6 g) y la mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (700 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 25% al 100 % en heptanos, después metanol del 1 al 5 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24,3 g).
30 CL/EM t_R 1,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 333 (M+H)^a.

35

Ejemplo 8: ácido (3S)-7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

- 5 A una solución de metanol (120 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 7 (12 g), se le añadió hidróxido sódico 2 M (72 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El metanol se retiró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 2 M hasta que la solución fue de pH 4. La solución se extrajo con acetato de etilo seguido de una mezcla 1:1 de 2-propanol y cloroformo y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (10,1 g).
- 10 CL/EM t_R 1,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 305 (M+H)^a.

Ejemplo 9: ácido (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

- 15 A una solución de ácido acético glacial (150 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 8 (9,3 g) se le añadió ortoformiato de trimetilo (10 ml) seguido después de 30 minutos por azida sódica (5,93 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadieron ortoformiato de trimetilo (1,7 ml) y azida sódica (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas 16 horas adicionales. A la mezcla de reacción enfriada
- 20 (0 °C), se le añadió gota una solución de nitrito sódico (5,32 g) en agua (50 ml) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a 0 °C durante una hora adicional seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (10,9 g).
- 25 CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 358 (M+H)^a.

Ejemplo 10: (3S)-7-(2-[bis[(terc-butoxi)carbonil]amino]-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

- 30 A una solución de tetrahidrofurano (220 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 7 (10 g) se le añadieron secuencialmente dicarbonato de di-*terc*-butilo dicarbonato (14,7 g), trietilamina (8,2 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,73 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenosulfato potásico (400 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (16,8 g).
- 35 CL/EM t_R 2,29 minutos; EM (ES⁺) m/z 555 (M+Na), 533 (M+H), 433 (M-CO₂C(CH₃)₃+H)^a.

Ejemplo 11: ácido (3S)-7-(2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

- 40 A una solución de metanol (80 ml) del compuesto en bruto preparado en el Ejemplo 10 (17,6 g) se le añadió hidróxido sódico 2 M (66 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (200 ml) seguido de la extracción con diclorometano. A la capa acuosa, se le añadió ácido clorhídrico 2 M (66 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (12,1 g).
- 45 CL/EM t_R 1,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 405 (M+H)^a.

Ejemplo 12: ácido 7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

A un fundido en agitación de 2,4,6-triclorofenol (98,2 g) a 100 °C se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 3 (29,7 g). La mezcla se calentó lentamente to 180 °C mientras se producía el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se mantuvo a 180 °C durante 48 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y suspender el residuo en diclorometano (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se añadió a un segundo fundido de 2,4,6-triclorofenol (98,2 g) a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó a 180 °C durante un adicional de 24 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente y suspendiendo el residuo en diclorometano (200 ml). El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24,3 g).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s a, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 5,43 (d, 1 H), 4,78 (dd, 1 H), 2,98 (dd, 2 H), 2,46 - 2,37 (m, 1 H), 2,16 - 2,05 (m, 1 H).

Ejemplo 13: etil-7-hidroxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato

El compuesto preparado en el Ejemplo 12 (18,9 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 5 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21,5 g).
CL/EM t_R 1,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 224 (M+H)^a.

Ejemplo 14: etil-5-oxo-7-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato

El compuesto preparado en el Ejemplo 13 (20 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (31,8 g).
CL/EM t_R 1,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 356 (M+H)^a.

Ejemplo 15: etil-7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato

El compuesto preparado en el Ejemplo 14 (25,1 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (23,8 g).
CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 333 (M+H)^a.

Ejemplo 16: ácido 7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 15 (2,0 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,83 g).
CL/EM t_R 1,56 minutos; EM (ES⁺) m/z 305 (M+H)^a.

Ejemplo 17: ácido 7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 16 (1,28 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,17 g).
CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 358 (M+H)^a.

Ejemplo 18: 7-(2-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 15 (21,8 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (32,9 g).
CL/EM t_R 2,30 minutos; EM (ES⁺) m/z 555 (M+Na), 533 (M+H), 433 (M-CO₂C(CH₃)₃+H)^a.

Ejemplo 19: ácido 7-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 18 (32,9 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 11 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20,5 g).
CL/EM t_R 1,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 405 (M+Na)^a.

Ejemplo 20: 2-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

A una solución de tetrahidrofurano (700 ml) de 4-benciloxipiridona (25 g), se le añadieron secuencialmente terc-butoxido potásico (15 g), bromuro de tetrabutilamonio (2 g) y bromoacetato de terc-butilo (18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (500 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (35 g).
CL/EM t_R 1,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 316 (M+H)^a.

Ejemplo 21: 2-[4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

A una solución de etanol (300 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 20 (20 g) se le añadió paladio al 5 %-

carbono (4,05 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (14,3 g).

CL/EM t_R 1,42 minutos; EM (ES⁺) m/z 226 (M+H)^a.

5

Ejemplo 22: 2-[2-oxo-4-[(trifluorometano)sulfonilo]-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 21 (14,3 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (16,2 g).

10 CL/EM t_R 1,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 301 (M-C(CH₃)₃+H)^a.

Ejemplo 23: 2-[4-(2-amino-5-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 22 (6,4 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 7 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (7,0 g).

15 CL/EM t_R 1,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 335 (M+H)^a.

Ejemplo 24: 2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

20 A una solución de ácido acético glacial (100 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 23 (7,0 g) se le añadió ortoformiato de trimetilo (6,9 ml) seguido después de 30 minutos por azida sódica (4,1 g) y la mezcla de agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 al 100% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,5 g).

25 CL/EM t_R 1,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 410 (M+Na)^a.

Ejemplo 25: ácido 2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético

30 A una solución de 1,4-dioxano (100 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 24 (6,5) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (84 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (4,1 g).

CL/EM t_R 1,48 minutos; EM (ES⁺) m/z 332 (M+H)^a.

35

Ejemplo 26: 2-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoato de terc-butilo

40 A una solución de tetrahydrofurano (150 ml) enfriada (-78 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 20 (15,3 g) se le añadió bromuro de bencilo (7,76 ml) seguido de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano (52,2 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 90 minutos. A la mezcla de reacción enfriada (-78 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) seguido de agua (150 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 30% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (11,8 g).

45 CL/EM t_R 2,39 minutos; EM (ES⁺) m/z 406 (M+H)^a.

Ejemplo 27: ácido 2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-3-fenilpropanoico

50 La misma operación como en el Ejemplo 21 → Ejemplo 22 → Ejemplo 23 → Ejemplo 24 → Ejemplo 25 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 26 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 422 (M+H)^a.

55 Ejemplo 28: (2S)-2-[4-(benciloxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoato de metilo

60 A una solución de tetrahydrofurano (70 ml) de 4-benciloxipiridona (10,8 g), se le añadieron secuencialmente terc-butoxido potásico (6,64 g) y bromuro de tetrabutilamonio (0,87 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución de tetrahydrofurano (70 ml) de (2R)-3-fenil-2-[(trifluorometil)-sulfonil]oxi]propanoato de metilo [Tetrahedron 51(38), 10513 (1995)] (16,8 g) durante 30 minutos, después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (150 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 % al 75% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (12,7 g).

65 TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo al 50 % en heptanos).

Ejemplo 29: (2S)-2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 21 → Ejemplo 22 → Ejemplo 23 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 28 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la

- 5 etapa correspondiente al Ejemplo 23 en la operación, se usó ácido 2,5-diclorofenilborónico).
CL/EM t_R 2,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 402 (M+H)^a.

Ejemplo 30: ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoico

- 10 A una solución 1:1 de metanol y tetrahidrofurano (18 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 29 (0,71 g) se le
añadió hidróxido sódico 1 M (4,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de
reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua (50 ml) seguido de la extracción con *tert*-butil metil éter. La
capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de
15 etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía
las siguientes propiedades físicas (0,64 g).
CL/EM t_R 4,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 388 (M+H)^b.

Ejemplo 31: 2-[4-(2-{bis[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de *tert*-butilo

- 20 El compuesto preparado en el Ejemplo 23 (4,53 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 10 para dar el compuesto
del título que tenía las siguientes propiedades físicas (4,13 g).
CL/EM t_R 2,47 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+Na)^a.

Ejemplo 32: ácido 2-[4-(2-{bis[(*tert*-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético

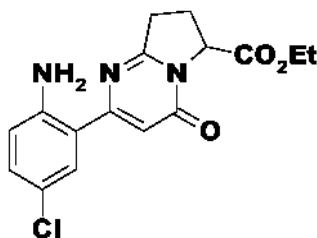
- 25 El compuesto preparado en el Ejemplo 31 (0,96 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 30 para dar el compuesto
del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,76 g).
CL/EM t_R 1,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 379 (M+H)^a.

Ejemplo 33: 3-(5-cloro-2-nitrofenil)-3-oxopropanoato de etilo

- A una solución de tolueno (100 ml) de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico (12 g) se le añadió cloruro de tionilo (10 ml) y la
mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se retiró cloruro
de tionilo residual por destilación azeotrópica con tolueno. A una solución de diclorometano (550 ml) enfriado (0 °C)
35 del residuo se le añadieron secuencialmente 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4, 6-diona (7,5 g) y 4-dimetilaminopiridina (23 g)
y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M (100 ml) y la
capa de diclorometano se asiló. La capa de diclorometano se lavó, ácido clorhídrico 1 M (100 ml x 2), agua (100 ml x
2) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró. A una solución de tolueno (100 ml) del residuo se le añadió etanol
(25 ml) y la mezcla se agitó en un sistema cerrado herméticamente a 85 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción
40 se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para
dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,5 g).
CL/EM t_R 2,83 minutos; EM (ES⁻) m/z 270 (M-H)^c.

Ejemplo 34: 2-(5-cloro-2-nitrofenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

- 45 A una solución de *o*-xileno (20 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 33 (2 g) se le añadieron secuencialmente
1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (4,1 ml) y (2S)-5-aminopirrolidin-2-carboxilato de etilo [J. Org. Chem. 52 (26),
5717 (1987)1 (1 2 g) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo
se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para dar el compuesto del título
50 que tenía las siguientes propiedades físicas (0,35 g).
CL/EM t_R 2,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 364 (M+H)^c.

Ejemplo 35: 2-(2-amino-5-clorofenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

- 55 A una solución de acetato de etilo (15 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 34 (0,35 g) se le añadieron
secuencialmente dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,73 g) y HCl 6 M (1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de

reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con pentano y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,26 g).

5 CL/EM t_R 2,53 minutos; EM (ES⁺) m/z 334 (M+H)⁺.

Ejemplo 36: N-(4-cloro-2-{6-metil-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-2-il}fenil)carbamato de terc-butilo

10 A una solución de *terc*-butanol (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 35 (0,45 g) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,17 g) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,40 g).
CL/EM t_R 3,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 434 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 37: ácido 2-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

20 A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 36 (0,19 g) se le añadió hidróxido sódico 2 M (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en agua (5 ml). A la solución acuosa, se le añadió hidrogenosulfato potásico a pH de 5 - 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,13 g).
CL/EM t_R 2,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 406 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 38: 2-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de 2-[4-[(metoxicarbonil)amino]fenil]-2-oxoetilo

30 A una solución de acetonitrilo (15 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 37 (0,62 g) y [4-(bromoacetil)-fenil]carbamato de metilo [J. Am. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)] (0,46 g) se le añadió carbonato potásico (0,53 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0 - 2 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,60 g).
CL/EM t_R 3,40 minutos; EM (ES⁺) m/z 597 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 39: N-{4-cloro-2-[6-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-2-il}fenil]carbamato de terc-butilo

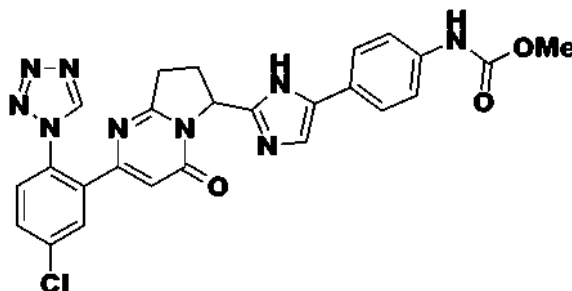
40 A una solución de tolueno (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 38 (0,60 g) se le añadió acetato amónico (0,78 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 45 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,41 g).
CL/EM t_R 2,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 577 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 40: N-(4-{2-[2-(2-amino-5-clorofenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)carbamato de metilo

50 A una solución de diclorometano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 39 (100 mg) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (65 mg).
CL/EM t_R 2,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 477 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 41: [4-(2-{2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

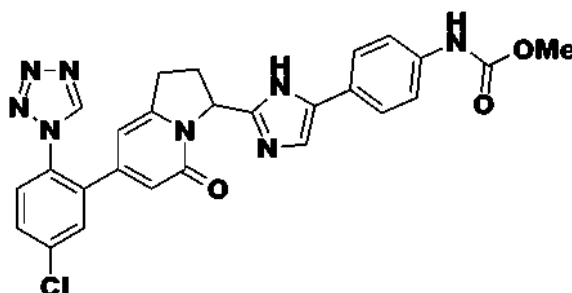


A una solución de ácido acético glacial (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 40 (60 mg) se le añadió ortoformiato de trietilo (60 µl) seguido después de 30 minutos por azida sódica (25 mg) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0 - 5 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20 mg).

CL/EM t_R 3,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,45 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,37 - 3,24 (osc. m, 1 H), 2,97 - 2,87 (m, 1 H), 2,73 - 2,62 (m, 1 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 42: [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-4-il]fenil]carbamato de metilo



La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,24 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,83 - 5,72 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,54 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 43: N-{4-cloro-2-[3-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^a.

Ejemplo 44: N-{4-cloro-2-[3-(4-cloro-5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo

Una solución de tetrahidrofurano (20 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 43 (0,20 g) se enfrió a 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida (70 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se enfrió a 0 °C y se añadió además N-clorosuccinimida (35 mg). La mezcla se agitó durante un adicional de 24 horas, se le añadió agua (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 40 al 50 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,16 g).

TLC: Fr 0,27 (acetato de etilo).

Ejemplo 45: [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 (M+H)^c
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,23 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,68 - 7,28 (m, 5 H), 7,23 (d, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,52 - 3,35 (m, 1 H), 3,28 - 3,18 (m, 1 H), 3,06 - 2,92 (m, 1 H), 2,53 - 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 46: 3-{2-[7-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il}benzoato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó 3-(bromoacetil)benzoato de metilo se usó en lugar de [4-(bromoacetil)-fenil]carbamato) de metilo.

CL/EM t_R 2,87 minutos; EM (ES⁻) m/z 559 (M-H)^c.

Ejemplo 47: 3-{2-[7-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-4-cloro-1H-imidazol-5-il}benzoato de metilo

Una solución de diclorometano (25 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 46 (0,25 g) se enfrió a 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida (72 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 30 al 35% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,10 g).

CL/EM t_R 3,44 minutos; EM (ES⁺) m/z 595 (M+H)^c.

Ejemplo 48: 3-{2-[7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-4-cloro-1H-imidazol-5-il}benzoato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 47 (0,25 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 40 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,20 g).

CL/EM t_R 3,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 495 (M+H)^c.

Ejemplo 49: ácido 3-{2-[7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-4-cloro-1H-imidazol-5-il}benzoico

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 48 (0,14 g) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y agua (4 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (24 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original y el residuo acuoso se acidificó a pH 2-3 mediante la adición en porciones de hidrogenosulfato potásico seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,12 g).

CL/EM t_R 2,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 481 (M+H)^c.

Ejemplo 50: ácido 3-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil}-1H-imidazol-5-il)benzoico

El compuesto preparado en el Ejemplo 49 (75 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 41 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (60 mg).

CL/EM t_R 2,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H), 506 (M-N₂+H)^c
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s a, 1 H), 9,1 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,89 - 7,77 (m, 3 H), 7,60 (t, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,34 - 3,23 (osc. m, 1 H), 3,07 - 2,90 (m, 1 H), 2,56 - 2,40 (m, 1 H), 2,30 - 2,20 (m, 1 H).

Ejemplo 51: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato de 2-oxo-2-feniletilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 9 (100 mg) se le añadió carbonato potásico (151 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución de 2-bromo-1-feniletan-1-ona (72 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (193 mg).

CL/EM t_R 1,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 476 (M+H)^a.

Ejemplo 52: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)-2,3-dihidro(1H)-indolizina

A una suspensión de tolueno (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 51 (193 mg) se le añadieron secuencialmente ácido acético glacial (0,50 ml) y acetato amónico (231 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 5 % en acetato de etilo) seguido de cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (54,5 mg).

CL/EM t_R 3,20 minutos; EM (ES⁺) m/z 456 (M+H)^b

El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,19 y 10,77 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,57 - 7,52 (m, 1 H), 7,52 - 7,43 (m, 2 H), 7,42 - 7,31 (m, 2 H), 7,27 - 7,15 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,92 - 5,79 (m, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,54 - 3,25 (m, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,53 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 54: N-[4-cloro-2-{1-[5-(4-[(metoxicarbonil)amino]fenil)-1H-imidazol-2-il]metil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]fenil]carbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 32 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 550 (M+H)^a.

Ejemplo 55: N-[4-(2-{[4-(2-amino-5-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]metil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

A una solución de 1,4-dioxano (0,75 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 54 (109 mg) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (0,75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (78 mg).

CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 450 (M+H)^a

Ejemplo 58: 2-[4-(2-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]butanoato de terc-butilo

A una solución de tetrahidrofurano (25 ml) enfriada (-78 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 31 (2,5 g) se le añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (5,61 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción enfriada (-78 °C), se le añadió yodoetano (0,45 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción enfriada (-78 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10% al 20% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,37 g).

CL/EM t_R 2,62 minutos; EM (ES⁺) m/z 585 (M+Na)^a.

Ejemplo 62: 2-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]prop-2-enoato de etilo

A una solución de diclorometano (25 ml) de prop-2-inoato de etilo (0,61 ml), se le añadieron secuencialmente 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (1,0 g) y trifenilfosfina (0,20 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,0 g).

CL/EM t_R 1,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 300 (M+H)^a.

Ejemplo 63: 1-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]ciclopropano-1-carboxilato de etilo

A una solución de dimetilsulfóxido (8 ml) de yoduro de trimetilsulfoxonio (0,91 g), se le añadió hidruro sódico (0,16 g, dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (6 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 62 (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (50 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,39 g).

CL/EM t_R 1,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 314 (M+H)^a.

Ejemplo 64: ácido 1-[4-(benciloxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]ciclopropano-1-carboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 63 (0,39 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 8 para dar el compuesto

del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,27 g).
CL/EM t_R 1,64 minutos; EM (ES⁻) m/z 284 (M-H)^a.

Ejemplo 68: 2-nitro-5-(1H-pirazol-1-il)anilina

A una solución de N,N-dimetilformamida (4 ml) de 5-cloro-2-nitroanilina (200 mg) se le añadieron 1H-pirazol (316 mg) e hidróxido potásico (98 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se le añadió agua (10 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 50 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (52 mg).
CL/EM t_R 1,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 205 (M+H)^a.

Ejemplo 69: 4-(1H-pirazol-1-il)benceno-1,2-diamina

A una solución 4:1 de etanol:agua (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 68 (52 mg) se le añadió una solución saturada acuosa de solución de cloruro de amonio (0,5 ml) y polvo de hierro (113 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con diclorometano y el precipitado formado se aisló por filtración dando el compuesto del título con las siguientes propiedades físicas (49 mg).
CL/EM t_R 0,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 175 (M+H)^a.

Ejemplo 70: N-[2-amino-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]-2-{4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il}-3-fenilpropanamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 69 (49 mg) y el compuesto preparado en el Ejemplo 27 (55 mg) se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (59,67 mg) y diisopropiletilamina (40 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 50 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29 mg).
CL/EM t_R 1,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 578 (M+H)^a.

Ejemplo 72: 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]-N-[2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil]-3-fenilpropanamida

A una solución de piridina (8 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 30 (0,63 g) e hidrato de clorhidrato de 2-amino-1-(4-nitrofenil)etanona (0,46 g) se le añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (0,40 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 0,5 M (50 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 5 % al 50 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,64 g).
TLC: Fr 0,13 (acetato de etilo al 50 % en heptanos).

Ejemplo 73: 4-(2,5-diclorofenil)-1-{1-[4-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-feniletil}-1,2-dihidropiridin-2-ona

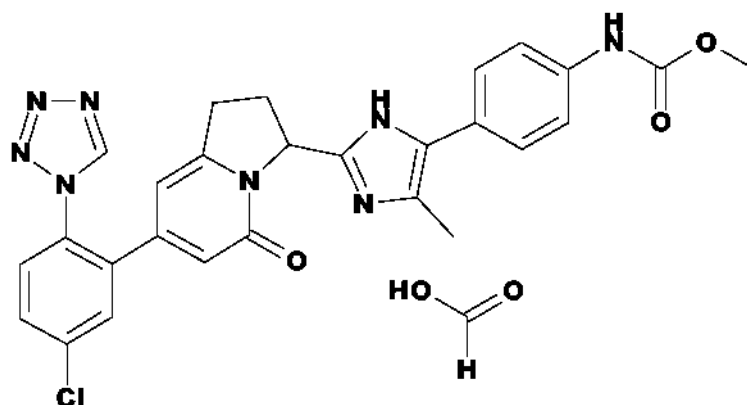
A una solución de o-xileno (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 72 (0,62 g) se le añadió acetato amónico (0,87 g) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 % al 50 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,61 g).
TLC: Fr 0,11 (acetato de etilo al 50 % en heptanos).

Ejemplo 77: N-(4-propanoilfenil)carbamato de metilo

A una solución de diclorometano (10 ml) de 1-(4-aminofenil)propan-1-ona (0,25 g), se le añadieron secuencialmente piridina (0,27 ml) y cloroformiato de metilo (0,15 ml) se añadieron y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (25 ml) seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, agua y salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,23 g).
CL/EM t_R 1,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 208 (M+H)^a.

Ejemplo 78: N-[4-(2-bromopropanoil)fenil]carbamato de metilo

A una solución de ácido acético glacial (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 77 (0,23 g) se le añadió tribromuro de piridinio (0,35 g) seguido de una solución de hidrógeno bromuro al 33 % en peso en ácido acético (0,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) al residuo seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,29 g).
CL/EM t_R 1,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 286 y 288 (M+H)^a.

Ejemplo 79: ácido fórmico - [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-4- metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo (1:1)

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, el compuesto preparado en el Ejemplo 78 se usó en la etapa correspondiente al Ejemplo 41 en la operación, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico).

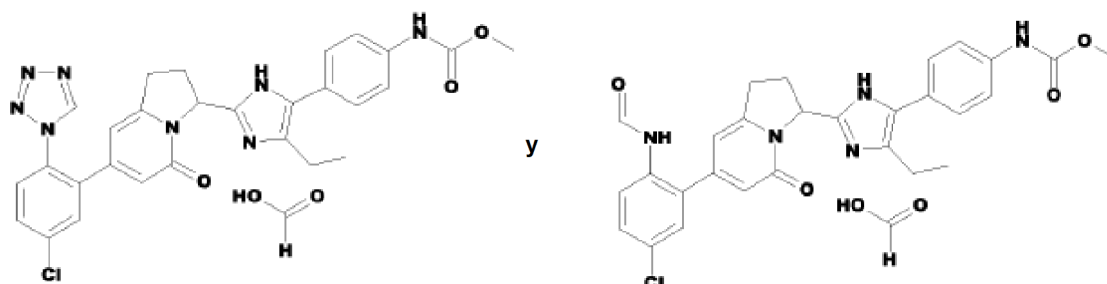
CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,92 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 8,51 (s a, 1 H), 7,80 - 7,79 (m, 3 H), 7,52 - 7,39 (m, 4 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 - 5,55 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (osc. m, 1 H), 3,00 - 2,96 (m, 1 H), 2,51 - 2,49 (osc. m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,19 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 80: N-[4-(2-bromobutanoil)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 78 se realizó a partir de la 1-(4-aminofenil)butan-1-ona para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 300 y 302 (M+H)^a.

Ejemplo 81 (1) y compuesto 81 (2): ácido fórmico - [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-4-etil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo (1:1) y ácido fórmico - [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-4-etil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo (1:1)

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para obtener los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó el compuesto preparado en el

Ejemplo 80. En la etapa correspondiente al Ejemplo 41 en la operación, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar los productos del título en una relación 4:1 en forma de sus sales de ácido fórmico).

5 Ejemplo 81 (1):

CL/EM t_R 3,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+H)^b

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,51 (s a, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 3 H), 7,50 - 7,37 (m, 4 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (osc. m, 2 H), 3,00 - 2,95 (m, 1 H), 2,73 - 2,71 (m, 1 H), 2,51 - 2,49 (osc. m, 1 H), 2,31 - 2,27 (m, 1 H), 1,19 (t, 3 H).

Compuesto 81 (2):

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 532 (M+H)^b

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 6 H), 6,27 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,65 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (osc. m, 3 H), 3,17 - 3,12 (m, 1 H), 2,72 - 2,70 (m, 2 H), 1,18 (t, 3H).

20 Ejemplo 84: 7-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de 2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)etilo

25 A una solución de acetonitrilo (4 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (0,35 g) se le añadieron 5-(bromoacetil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,25 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto que tenía siguientes propiedades físicas (0,67 g).

CL/EM t_R 1,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 578 (M+H)^a.

30 Ejemplo 90: N-(4-acetil-2-fluorofenil)carbamato de metilo

35 A una solución de N,N-dimetilformamida (9 ml) de N-(2-fluoro-4-yodofenil)carbamato de metilo [J. Med. Chem. 48(18), 5823 (2005)] (1,20 g) se le añadieron propano-1,3-diilbis(difenilfosfano) (0,10 g), diacetato de paladio (II) (28 mg) y una solución acuosa 3 M de carbonato potásico (2,28 ml). La mezcla se repartió equitativamente a través de cuatro microrrecipientes ondulados y todos se desgasificaron con nitrógeno durante 5 minutos. A cada mezcla de reacción, se le añadió n-butil vinil éter (0,66 ml) y las mezclas de reacción se irradiaron en condiciones de microondas (100 W) a 100 °C durante 30 minutos. Las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron. El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (12 ml) y ácido clorhídrico 1 M (12 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 2% al 100% en heptanos) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,49 g).

40 CL/EM t_R 1,57 minutos; EM (ES⁺) m/z 212 (M+H)^a.

Ejemplo 91: N-[4-(2-bromoacetil)-2-fluorofenil]carbamato de metilo

45 A una solución de ácido acético glacial (16 ml) enfriada a (5 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 90 (0,49 g) se le añadió una solución de bromuro de hidrógeno al 33 % en peso en ácido acético (0,32 ml) seguido de tribromuro de piridinio (0,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución saturada de bicarbonato sódico acuoso (100 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y después se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y heptano y el precipitado se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,44 g).

50 CL/EM t_R 1,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 290 y 292 (M+H)^a.

55 Ejemplo 92: [4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-2-fluorofenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 91).

60 CL/EM t_R 3,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,81 (s a, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 2 H), 7,42 - 7,34 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,52 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 93: [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-2-fluorofenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 92 (160 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 47 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (40 mg).

CL/EM t_R 4,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 581 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,03 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,48 (s a, 1 H), 7,86 - 7,80 (m, 2 H), 7,80 - 7,72 (m, 2 H), 7,59 - 7,48 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,31 - 3,24 (osc. m, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,54 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,17 (m, 1 H).

Ejemplo 94: N-[4-(2-bromoacetil)-3-fluorofenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir de la 4-bromo-3-fluoroanilina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (t, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,80 (s a, 1 H), 4,42 (d, 2 H), 3,75 (s, 3 H).

Ejemplo 95: [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-fluorofenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 52 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del comparado preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 94).

CL/EM t_R 3,36 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,25 (s, 1 H), 7,72 (s a ap., 1 H), 7,65 - 7,61 (m, 2 H), 7,60 - 7,56 (m, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,19 (s a, 1 H), 7,06 (s a ap., 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,39 - 3,30 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,53 (cd, 1 H), 2,41 (s a, 1 H).

Ejemplo 96: [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-fluorofenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 95 (125 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (25 mg).

CL/EM t_R 4,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 581 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s a, 1 H), 10,09 (s a, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 3 H), 7,60 - 7,41 (m, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,55 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 97: N-[4-(2-bromoacetil)-3-metilfenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir de la 4-bromo-3-metilanilina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 286 y 288 (M+H)^a.

Ejemplo 98: [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-metilfenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 52 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del comparado preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 97).

CL/EM t_R 3,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,25 (s, 1 H), 7,67 - 7,61 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 6,91 (s a, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,39 - 3,29 (m, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,48 (m, 1 H), 2,38 (s a ap., 1 H), 2,25 (s, 3 H).

Ejemplo 99: [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-metilfenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 98 (90 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (48 mg).

CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 577 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,26 (s, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,30 (s ap., 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,40 - 3,31 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,54 (cd, 1 H), 2,37 - 2,30 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H).

Ejemplo 100: N-(3-etilfenil)carbamato de metilo

Se trató 3-etilanilina (4,0 g) como se detalla en el Ejemplo 77 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,9 g).

5 CL/EM t_R 1,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 180 (M+H)^a.

Ejemplo 101: N-(4-acetil-3-etilfenil)carbamato de metilo

10 A una solución de dicloroetano (7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 100 (0,50 g) se le añadieron cloruro de acetilo (0,21 ml) y tricloruro de aluminio (0,93 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción, se le añadió cuidadosamente agua enfriada con hielo (5 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 7 % al 60 % en heptanos) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,43 g).

15 CL/EM t_R 2,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 222 (M+H)^a.

Ejemplo 102: N-[4-(2-bromoacetil)-3-etilfenil]carbamato de metilo

20 El compuesto preparado en el Ejemplo 101 (0,41 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,41 g).

CL/EM t_R 1,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 300 y 302 (M+H)^a.

Ejemplo 103: [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-etilfenil]carbamato de metilo

25 La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 52 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 102).

30 CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,45 - 7,26 (m, 3 H), 7,11 - 6,84 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 2,72 (c, 2 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,51 (s a ap., 1 H), 1,15 (s a ap., 3 H).

Ejemplo 104: [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-3-etilfenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 103 (40 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (26,7 mg).

40 CL/EM t_R 4,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 591 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,45 (s ap., 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,62 (m, 1 H), 2,59 (c, 2 H), 2,47 - 2,40 (m, 1 H), 1,10 (t, 3 H).

Ejemplo 105: N-[4-(2-bromoacetil)-3-clorofenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir de la 4-bromo-3-cloro-anilina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 306 (M+H)^a.

Ejemplo 106: [3-cloro-4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

55 La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 105).

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 3 H), 7,73 - 7,66 (m, 2 H), 7,53 (s a ap., 1 H), 7,36 (s a ap., 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,53 - 3,42 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,54 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 108(1) y Ejemplo 108(2): N-[4-(2-bromoacetil)-3-metoxifenil]carbamato de metilo y N-[2-bromo-4-(2-bromoacetil-5-metoxifenil)carbamato de metilo]

65 La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir de la 4-bromo-3-

metoxianilina para dar una mezcla 3:5 de los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 108 (1):

5 CL/EM t_R 1,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 302 y 304 (M+H)^a.

Ejemplo 108 (2):

10 CL/EM t_R 2,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 379, 381, 383 (M+H)^a.

Ejemplo 109(1) y Ejemplo 109(2): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-metoxifenil] carbamato de metilo y [2-bromo-4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-5-metoxifenil]carbamato de metilo

15 La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 17 para dar los compuestos del título en una relación 2:1 que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó la mezcla 3:5 de los compuestos preparados en el Ejemplo 108).

20 Ejemplo 109 (1):

CL/EM t_R 3,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 559 (M+H)^b

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 4 H), 7,31 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,30 - 3,21 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,48 - 2,41 (m, 1 H), 2,39 - 2,32 (m, 1 H).

Ejemplo 109 (2):

CL/EM t_R 3,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 637 y 639 (M+H)^b

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 7,45 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,45 - 3,38 (m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,54 - 2,46 (osc. m, 1 H), 2,43 - 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 110: N-[4-(2-bromoacetil)-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo

35 La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir de la 4-bromo-3-trifluorometilaniolina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 340 y 342 (M+H)^a.

40 Ejemplo 111: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al

45 Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 110).

CL/EM t_R 3,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 597 (M+H)^b

50 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 2 H), 7,73 - 7,66 (m, 2 H), 7,62 - 7,50 (m, 1 H), 7,13 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53 - 3,40 (m, 1 H), 3,16 - 3,07 (m, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 2,53 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 112: [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-(trifluorometil)fenil]carbamato de metilo

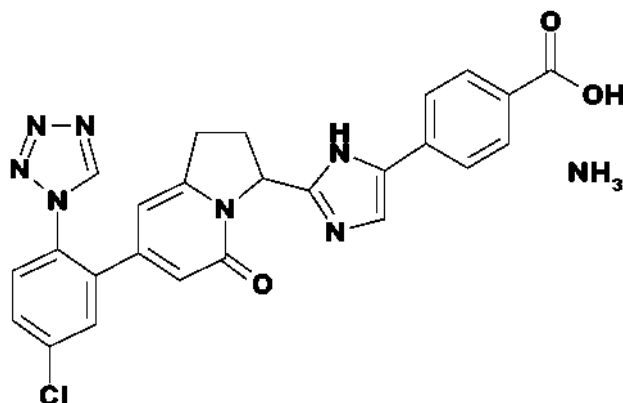
El compuesto preparado en el Ejemplo 111 (50 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto

55 del título que tenía las siguientes propiedades físicas (25 mg).

CL/EM t_R 4,29 minutos; EM (ES⁺) m/z 631 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,45 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 113: aminoato del ácido 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-4-il)benzoico



La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 → Ejemplo 37 → Ejemplo 55 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó 4-(2-bromoacetil)benzoato de metilo [J. Am. Chem. Soc. 122(39), 9361 (2000)]¹. En la etapa correspondiente al Ejemplo 41 en la operación, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el producto del título en forma de la sal de amonio. CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,85 - 7,72 (m, 5 H), 7,64 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,45 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,45 (osc. m, 1 H), 2,34 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 114: 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-4-il)benzamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (2 ml) compuesto preparado en el Ejemplo 113 (88 mg) se le añadieron hexafluoroofato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (87 mg), cloruro de amonio (47 mg) y N,N-diisopropiletilamina (145 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido en la concentración se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (33,2 mg). CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^b. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,90 (s a, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,81 - 7,77 (m, 3 H), 7,76 (d, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,24 (s a, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,48 - 3,33 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,56 - 2,47 (osc. m, 1 H), 2,39 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 115: 4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)benzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 114 (88 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (9,9 mg). CL/EM t_R 3,55 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 (M+H)^b. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,83 - 7,78 (m, 5 H), 7,41 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,35 - 3,22 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,60 - 2,48 (osc. m, 1 H), 2,21 (t, 1 H).

Ejemplo 116: N-(4-cloro-2-{3-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó 4-(2-bromoacetil)-2-fluorobenzonitrilo [WO2007/070826, página 121]). CL/EM t_R 2,27 minutos; EM (ES⁺) m/z 546 (M+H)^a.

Ejemplo 117: N-(2-{3-carbamoilfenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il)-4-clorofenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de dimetilsulfóxido (6 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 116 (0,106 g) se le añadieron

secuencialmente carbonato potásico (13 mg) y una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,13 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa al 10 % de cloruro de litio (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (0,156 g).

CL/EM t_R 1,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^a.

Ejemplo 118: 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzamida

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 117 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,30 minutos; EM (ES⁺) m/z 517 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,66 - 7,52 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,56 - 3,42 (m, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,61 (m, 1 H), 2,58 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 119: 4-(2-bromoacetil)benzamida

Se trató 4-acetilbenzamida [J. Org. Chem., 65(26), 9103 (2000)] (0,25 g) como se detalla en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,37 g).

CL/EM t_R 1,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 242 y 244 (M+H)^a.

Ejemplo 122: 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilbenzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 113 (88 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 114 usando clorhidrato de metilamina en lugar de cloruro de amonio para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (46,8 mg).

CL/EM t_R 2,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,36 (c, 1 H), 7,91 - 7,68 (m, 7 H), 7,63 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,44 - 3,33 (m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,78 (d, 3 H), 2,57 - 2,48 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,31 (m, 1 H).

Ejemplo 123: 4-(5-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilbenzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 122 (90 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (11,1 mg).

CL/EM t_R 3,72 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,48 (c, 1 H), 7,93 (d, 2 H), 7,87 - 7,72 (m, 5 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,36 - 3,22 (osc. m, 1 H), 2,80 (d, 3 H), 2,59 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,39 - 2,12 (m, 2 H).

Ejemplo 124: 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-4-il)-N-etilbenzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 113 (88 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 114 usando clorhidrato de etilamina en lugar de cloruro de amonio para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (48,6 mg).

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 527 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 7,90 - 7,69 (m, 7 H), 7,64 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,45 - 3,33 (m, 1 H), 3,32 - 3,23 (m, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,56 - 2,48 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H), 1,13 (t, 3 H).

Ejemplo 125: 4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-etilbenzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 124 (93 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24,9 mg).

CL/EM t_R 3,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 561 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,51 (t, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,87 - 7,68 (m, 5 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,40 - 3,23 (osc. m, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,46 (osc. m, 1 H), 2,20 (t, 1 H), 1,14 (t, 3 H).

Ejemplo 126: 7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

Se realizó la misma secuencia operacional como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó 2-bromo-1-(4-nitrofenil)-etanona).

CL/EM t_R 4,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,21 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 7,89 - 7,77 (m, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,44 - 3,25 (osc. m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,58 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,36 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 127: 3-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 126 (1,10 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 74 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,86 g).

CL/EM t_R 2,74 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (s a ap., 2 H), 7,06 (s a, 1 H), 6,75 (d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 128: [4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de etilo

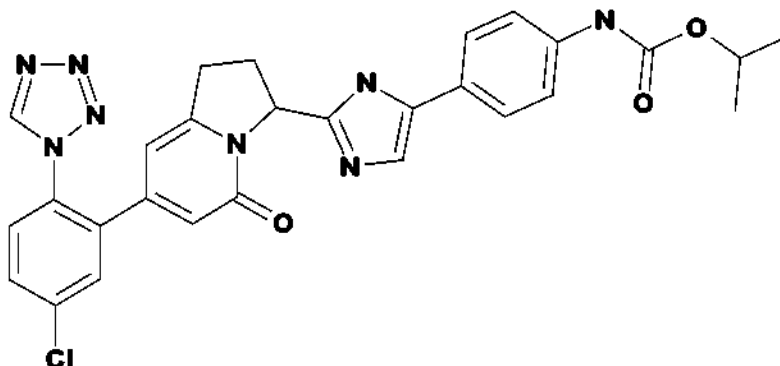
A una solución diclorometano (5 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 127 (130 mg), se le añadieron secuencialmente piridina (45 μ l) y clorofornato de etilo (26 μ l) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución de amoníaco acuoso concentrado (0,21 ml) y la mezcla se agitó 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se suspendió en agua (3 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 25 % al 100 % en heptanos seguido de metanol del 1 % al 3 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (76 mg).

CL/EM t_R 3,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65 - 7,40 (m, 4 H), 7,36 - 7,10 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,20 (c, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,50 (s a ap., 1 H), 1,33 (t, 3 H).

Ejemplo 129 (1) a Ejemplo 129 (6)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 127 y los correspondientes cloruros de ácido, clorofornatos, cloruros de sulfonilo o anhídrido acético usando el método detallado en el Ejemplo 128.

Ejemplo 129 (1): [4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de isopropilo

CL/EM t_R 3,36 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65 - 7,38 (m, 4 H), 7,30 - 7,10 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,02 - 4,94 (m, 1 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,52 (s a, 1 H), 1,32 (d, 6 H).

Ejemplo 129 (2): [4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 573 (M+H), 545 (M-N₂+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,79 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 1 H), 7,59 (s a ap., 2 H), 7,46 (s a ap., 2 H), 7,37 - 7,07 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,36 - 4,19 (m, 2 H), 3,72 - 3,61 (m, 2 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,17 - 3,05 (m, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,49 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 129 (3): N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida

CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,64 - 7,55 (m, 4 H), 7,27 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,53 - 2,44 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

Ejemplo 129 (4): N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-2-metoxiacetamida

CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3H), 7,68 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,38 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,29 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 129 (5): N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]-3-metoxipropanamida

CL/EM t_R 3,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 579 (M+Na), 557 (M+H), 529 (M-N₂+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 7,59 (s a ap., 4 H), 7,27 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,74 (t, 2 H), 3,53 - 3,40 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 3 H), 2,49 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 129 (6): N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]metanosulfonamida

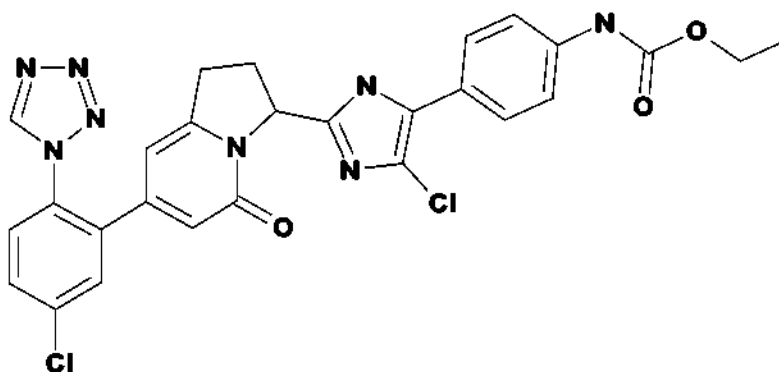
CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 549 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,25 (s, 1 H), 7,66 - 7,61 (m, 2 H), 7,60 - 7,44 (m, 3 H), 7,22 (s a, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,40 - 3,29 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,59 - 2,49 (m, 1 H), 2,38 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 130 (1) a Ejemplo 130 (4)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 128, 129 (1), 129(3) o 129(6) usando el método como se detalla en el Ejemplo 44.

Ejemplo 130 (1): [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de etilo



CL/EM t_R 4,28 minutos; EM (ES⁺) m/z 577 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 - 7,80 (m, 3 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,15 (c, 2 H), 3,30 - 3,24 (osc. m, 1 H), 3,03 - 2,95 (m, 1 H), 2,58 -

2,54 (osc. m, 1 H), 2,23 - 2,17 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H).

Ejemplo 130 (2): [4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de isopropilo

CL/EM t_R 4,46 minutos; EM (ES⁺) m/z 591 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,86 (s a, 1 H), 9,71 (s ap., 2 H), 7,86 - 7,78 (m, 3 H), 7,64 - 7,52 (m, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,91 (quintuplete, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 2,99 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,54 (osc. m, 1 H), 2,20 (t, 1 H), 1,27 (d, 6 H).

Ejemplo 130 (3): N-[4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]acetamida

CL/EM t_R 3,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (s a, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,89 - 7,75 (m, 3 H), 7,72 - 7,58 (m, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,55 (osc. m, 1 H), 2,25 - 2,16 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H).

Ejemplo 130 (4): N-[4-(4-cloro-2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]metanosulfonamida

CL/EM t_R 3,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 583 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s a, 1 H), 9,91 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,77 (m, 3 H), 7,70 - 7,62 (m, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,03 - 2,96 (m, 1 H), 2,57 - 2,54 (osc. m, 1 H), 2,21 (dd, 1 H).

Ejemplo 131: 1-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]-3-etilurea

A una solución de diclorometano (7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 127 (130 mg) se le añadió isocianato de etilo (20 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió además isocianato de etilo (20 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se requirió un tratamiento adicional con isocianato de etilo (20 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió por filtración y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (28 mg).

CL/EM t_R 2,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 542 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (s a ap., 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,21 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,25 (c, 2 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 - 2,45 (m, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

Ejemplo 132: 3-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]-1,1-dimetilurea

A una solución de diclorometano (7 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 127 (130 mg) se le añadieron secuencialmente piridina (45 µl) y cloruro de dimetilcarbámico (21 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió además cloruro de dimetilcarbámico (21 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se requirió un tratamiento adicional con cloruro de dimetilcarbámico (21 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (32 mg).

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 542 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 7,20 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H).

Ejemplo 133: N-[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]-2-(dimetilamino)acetamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (6 ml) y piridina (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 127 (100 mg) y N,N-dimetilglicina (26 mg) se le añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etilcarbodiimida (49 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua (15 ml) seguido de la extracción en una mezcla 3:1 de acetato de etilo y propan-2-ol. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21 mg).

CL/EM t_R 2,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 279 [(M+2H)/2]^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,63 (s a ap., 4 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,53 - 3,38 (m, 1 H), 3,16 (s, 2 H), 3,14 - 3,08 (m, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 2,55 - 2,43 (m, 1 H), 2,39 (s, 6 H).

5 Ejemplo 134: éster metílico del ácido 3-[[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino}-3-oxopropanoico

A una solución de diclorometano (1 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 127 (54 mg) se le añadieron secuencialmente piridina (11 µl) y metil-3-cloro-3-oxopropanato (20 µl) y la mezcla se agitó durante 3
10 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido de esta manera se trituró con una mezcla 1:4 de acetato de etilo en heptanos, aislándose el precipitado resultante por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (56 mg).
15 CL/EM t_R 1,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 571 (M+H)^a.

Ejemplo 135: ácido 3-[[4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino}-3-oxopropanoico

A una solución de metanol (0,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 134 (56 mg) se le añadió una solución de carbonato sódico (10,4 mg) en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió además carbonato sódico (10,4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en ácido clorhídrico 1 M (0,4 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido de esta manera se trituró con una mezcla 1:4 de acetato de etilo en heptanos, aislándose el precipitado resultante por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (53 mg).
20 CL/EM t_R 2,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,59 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,80 (s ap., 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,44 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,83 (s, 2 H), 2,49 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,32 (m, 1 H).
30

Ejemplo 137: 4-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzonitrilo

35 La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 116 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 4,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1 H), 7,60 - 7,38 (m, 6 H), 7,29 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 3,41 - 3,24 (m, 2 H), 3,02 - 2,91 (m, 1 H), 2,49 - 2,31 (m, 1 H).
40

Ejemplo 139: 7-acetil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

A una solución de N,N-dimetilformamida (5 ml) de 7-bromo-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (0,50 g) se le añadió tributil(1-etoxietenil)estannano (0,81 ml). La mezcla se degasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (51 mg). La mezcla se agitó a 120 °C en un tubo de presión durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 M y la mezcla se agitó durante 2 horas, después se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con ciclohexano caliente y el precipitado se asiló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,35 g).
45 CL/EM t_R 1,30 minutos; EM (ES⁺) m/z 192 (M+H)^a.

Ejemplo 141: 7-bromo-4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-3-ona

55 A una solución de N,N-dimetilformamida (15 ml) de 7-bromo-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona (1,0 g) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (1,21 g) y yodometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (25 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,1 g).
60 CL/EM t_R 1,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 242 y 244 (M+H)^a.

Ejemplo 149: 6-(2-bromoacetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolin-2-ona

65 A una suspensión enfriada (0 °C) de tricloruro de aluminio (2,06 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadió bromuro de bromoacetilo (1,1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución de 3-metil-3,4-dihidroquinazolin-2(1H)-ona (1,0 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C

durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua enfriada con hielo (20 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,51 g).

CL/EM t_R 1,53 minutos; EM (ES⁺) m/z 283 y 285 (M+H)^a

5

Ejemplo 153: 2-bromo-1-(2-cloroquinoxalin-6-il)etan-1-ona

A una suspensión de acetonitrilo (10 ml) de ácido 2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-6-carboxílico [patente WO2006/040568, página 75, 82] (0,38 g) se le añadieron secuencialmente piridina (8 μ l), N,N-dimetilformamida (7,5 μ l) y cloruro de tionilo (2,2 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetonitrilo (10 ml). A una solución de acetonitrilo enfriada (0 °C), se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución al 33 % en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (0,86 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante un adicional de 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,35 g).

CL/EM t_R 1,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 285 y 287 (M+H)^a.

Ejemplo 158: 4-{2-[7-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-4-il}benzoato de etilo

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó 4-acetilbenzoato de etilo [Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 2886 (2008)]).

CL/EM t_R 2,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 575 (M+H)^a.

Ejemplo 159: N-[4-cloro-2-(3-{4-(hidroximetil)fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo

30

A una solución de tetrahidrofurano (20 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 158 (0,50 g) se le añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,39 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,30 g).

CL/EM t_R 1,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 (M+H)^a.

Ejemplo 160(1) y Ejemplo 160(2): 7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina y 4-(2-{7-acetato de [5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)encilo

40

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del Ejemplo 159 para dar los compuestos del título en una relación 2:1 que tenía las siguientes propiedades físicas.

45

Ejemplo 160 (1):

CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,58 (m, 5 H), 7,42 - 7,25 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,43 (dd, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,74 - 2,36 (m, 2 H).

50

Ejemplo 160 (2):

CL/EM t_R 3,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 528 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,64 (m, 5 H), 7,38 (d, 2 H), 7,37 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,53 - 3,41 (m, 1 H), 3,22 - 3,07 (m, 1 H), 2,73 - 2,61 (m, 1 H), 2,55 - 2,40 (m, 1 H), 2,10 (s, 3 H).

55

Ejemplo 161: N-(4-cloro-2-{3-[4-(4-formilfenil)-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

60

A una solución de diclorometano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 159 (0,39 g) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona) (0,33 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una mezcla 1:1 de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución saturada acuosa de sulfato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas

65

combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,30 g).
CL/EM t_R 2,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 531 (M+H)^a.

5 Ejemplo 162: N-{4-cloro-2-[3-(4-{4-[(hidroxiimino)metil]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-1fenil]carbamato de terc-butilo

A una solución de etanol (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 161 (0,15 g) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (15,1 mg) e hidróxido sódico 2 M (124 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16
10 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua (5 ml) y se extrajo en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,15 g).
CL/EM t_R 1,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 546 (M+H)^a.

15 Ejemplo 163: oxima 4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizin}-1H-imidazol-5-il)benzaldehído

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 162 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 CL/EM t_R 3,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,78 - 7,67 (m, 5 H), 7,60 (d, 2 H), 7,40 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 2,49 (s a, 1 H).

25 Ejemplo 164: O-metiloxima 4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)benzaldehído

La misma operación como en el Ejemplo 162 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 161 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 162 en la operación, se usó clorhidrato de metoxiamina).

30 CL/EM t_R 3,61 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 5 H), 7,61 (d, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,20 - 3,07 (m, 1 H), 2,71 - 2,62 (m, 1 H), 2,53 - 2,46 (m, 1 H).

35 Ejemplo 165: (3S)-3-[5-(4-acetilfenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó 1-(4-acetilfenil)-2-bromoetan-1-ona [Chem. Pharm. Bull. 40 (5), 1170 (1992)]).

40 CL/EM t_R 3,48 minutos; EM (ES⁺) m/z 498 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,85 (s a ap., 2 H), 7,77 - 7,68 (m, 3 H), 7,55 (s a, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,53 - 3,43 (m, 1 H), 3,21 - 3,08 (m, 1 H), 2,72 - 2,65 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,57 - 2,46 (m, 1 H).

45 Ejemplo 166: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

A una solución de tetrahidrofurano (2 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 165 (30 mg) se le añadió borohidruro sódico (1,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió agua (10 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 15 % en diclorometano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,5 mg)

50 CL/EM t_R 2,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b
55 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,26 (s, 1 H), 7,68 - 7,60 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,50 (s a ap., 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,17 (s a, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,70 (c, 1 H), 3,41 - 3,30 (m, 1 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 2,59 - 2,45 (m, 1 H), 2,41 - 2,25 (m, 1 H), 1,34 (d, 3 H).

60 Ejemplo 167: [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)encil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó N-{[4-(2-bromoacetil)fenil]metil}carbamato de terc-butilo [Bioorg. Med. Chem. Lett. 13(20), 3557 (2003)]).

65 CL/EM t_R 3,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 585 (M+H)^b

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,27 (s ap., 4 H), 7,22 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,86 (d, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 4,88 (s a, 1 H), 4,31 (d a, 2 H), 3,53 - 3,42 (m, 1 H), 3,42 - 3,31 (m, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 2,49 (quintuplete, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

5 Ejemplo 168: diclorhidrato de (3S)-3-{5-[4-(aminometil)fenil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 167 (0,19 g) se trató de acuerdo con Ejemplo 55 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,13 g).

10 CL/EM t_R 2,46 minutos; EM (ES^+) m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$)^b
 RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1 H), 8,39 (s a, 3 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 4,14 - 4,02 (c, 2 H), 3,34 - 3,24 (m, 1 H), 3,15 - 3,05 (m, 1 H), 2,75 - 2,67 (m, 1 H), 2,41 - 2,30 (m, 1 H).

15 Ejemplo 169: [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]bencil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 168 (100 mg) se trató de acuerdo con Ejemplo 77 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30 mg).

20 CL/EM t_R 3,07 minutos; EM (ES^+) m/z 543 ($\text{M}+\text{H}$)^b
 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,80 - 7,59 (m, 5 H), 7,31 - 7,26 (m, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,18 - 3,07 (m, 1 H), 2,65 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 - 2,41 (m, 1 H).

25 Ejemplo 170: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]bencil]acetamida

A una solución de diclorometano (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 168 (100 mg) se le añadieron secuencialmente piridina (29 μl) y anhídrido acético (13,6 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción enfriada (0 $^\circ\text{C}$), se le añadió ácido clorhídrico 1 M (6,60 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 15 % en diclorometano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (27,4 mg).

35 CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES^+) m/z 527 ($\text{M}+\text{H}$)^b
 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,77 - 7,68 (m, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,31 - 7,27 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,54 - 3,37 (m, 1 H), 3,22 - 3,07 (m, 1 H), 2,74 - 2,59 (m, 1 H), 2,55 - 2,38 (m, 1 H), 2,02 (s, 3 H).

40 Ejemplo 171: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]bencil]-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de diclorometano (3 ml) enfriada (0 $^\circ\text{C}$) del compuesto preparado en el Ejemplo 168 (100 mg) se le añadieron secuencialmente trietilamina (57 μl) y anhídrido trifluoroacético (59 μl) y la mezcla se agitó a 0 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. A la mezcla de reacción agua (5 ml) se le añadió seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM), después se trituró con una mezcla 1:1 de diclorometano y heptanos. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2 mg).

50 CL/EM t_R 3,35 minutos; EM (ES^+) m/z 581 ($\text{M}+\text{H}$)^b
 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,67 (s a ap., 2 H), 7,36 (s a, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,55 - 3,39 (m, 1 H), 3,14 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 2,52 - 2,36 (m, 1 H).

55 Ejemplo 172: 1-[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]bencil]-3-etilurea

A una solución de diclorometano (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 168 (100 mg) se le añadió isocianato de etilo (29 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción agua (5 ml) se le añadió seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (8,9 mg).

60 CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES^+) m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$)^b
 65 RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,27 (s, 1 H), 7,68 - 7,62 (m, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 - 7,44 (m, 2 H), 7,28 - 7,11 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,40 - 3,29 (m, 1 H), 3,07 (c, 2 H), 3,05 - 2,97 (m, 1 H), 2,61 - 2,42 (m, 1 H), 2,34 - 2,19 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 173 (1) a Ejemplo 173 (23)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 173 (1): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

10 CL/EM t_R 2,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 457 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,47 (d, 2 H), 7,94 - 7,73 (m, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,44 - 3,37 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,55 - 2,52 (m, 1 H), 2,38 - 2,26 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (2): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

15 CL/EM t_R 2,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 457 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,94 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,67 (s a, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,45 - 3,36 (osc. m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,45 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (3): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

25 CL/EM t_R 2,91 minutos; EM (ES⁺) m/z 457 (M+H)^b
 El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.
 Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,84 - 7,70 (m, 5 H), 7,59 (s, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 5,97 (s ap., 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,41 - 3,34 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,31 (m, 1 H). Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,84 - 7,70 (m, 5 H), 7,46 (s, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 3,31 - 3,21 (m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,28 - 2,21 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (6): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro(1H)-indolizinona

35 CL/EM t_R 3,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,71 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,59 (s a ap., 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,26 - 7,18 (m, 1 H), 7,05 - 6,90 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,54 - 3,26 (m, 2 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,45 (quintuplete, 1 H).

Ejemplo 173 (7): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro(1H)-indolizinona

45 CL/EM t_R 3,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b
 El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.
 Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,77 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s a, 1 H), 7,37 - 6,96 (m, 4 H), 6,79 (d, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,53 - 3,25 (m, 2 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,53 - 2,40 (m, 1 H).
 Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,16 (s a, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s a, 1 H), 7,37 - 6,96 (m, 4 H), 6,82 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,53 - 3,25 (m, 2 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,53 - 2,40 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (8): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

55 CL/EM t_R 3,17 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b El análisis de RMN mostró una relación 3:2 de tautómeros.
 Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,68 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,96 - 6,86 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,90 - 5,80 (m, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,54 - 3,27 (m, 2 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 2,46 (quintuplete, 1 H).
 Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,02 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96 - 6,86 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,90 - 5,80 (m, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,54 - 3,27 (m, 2 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 2,46 (quintuplete, 1 H).

Ejemplo 173 (9): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 474 (M+H)^b

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,84 - 7,74 (m, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 6,96 (td, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,44 - 3,36 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,60 - 2,45 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (10): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 474 (M+H)^b

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,11 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 3 H), 7,72 (dd, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,14 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,47 - 3,35 (osc. m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,40 - 2,28 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (13): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 475 (M+H)^b

20 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,35 (s a, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,85 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,05 (m, 1 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (14): (3S)-3-[5-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 492 (M+H)^b

30 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,25 (s a, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,80 (d, 2 H), 7,75 (s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 3,50 - 3,45 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,05 (m, 1 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (15): (3S)-3-[5-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 492 (M+H)^b

35 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,32 (s a, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,78 (m, 1 H), 3,50 - 3,45 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,05 (m, 1 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (16): (3S)-3-[5-(2-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 492 (M+H)^b

45 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,30 (s a, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 3,50 - 3,45 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 3,05 (m, 1 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (18): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,36 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b

55 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,07 (s a, 0,45 H), 10,70 (s a, 0,55 H), 8,53 (s a, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 7,53 - 7,56 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3H), 6,37 (s, 0,45 H), 6,32 (s, 0,55 H), 5,87 (d, 0,45 H), 5,84 (d, 0,55 H), 5,69 (s a, 1 H), 3,29 - 3,52 (m, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H), 2,36 (s a, 1,35 H), 2,35 (s, 1,65 H).

Ejemplo 173 (19): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzonitrilo

CL/EM t_R 3,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 481 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆) δ 11,40 (s a, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,75 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,50 - 3,45 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 3,05 - 2,55 (m, 1 H), 2,6 - 2,5 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (20): 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzonitrilo

CL/EM t_R 3,61 minutos; EM (ES⁺) m/z 481 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,06 (s a, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,59 - 7,49 (m, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 (s a, 1 H).

Ejemplo 173 (21): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

CL/EM t_R 4,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 525 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,86 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,86 - 7,96 (m, 1 H), 7,44 - 7,74 (m, 5 H), 7,33 (d, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,35 - 3,56 (m, 2 H), 2,93 - 3,08 (m, 1 H), 2,40 - 2,57 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (22): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

CL/EM t_R 2,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 - 7,15 (m, 1 H), 7,14 - 7,06 (m, 2 H), 6,68 (td, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 173 (23): (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(3-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etan-1-ona [patente W2010/032010].

CL/EM t_R 4,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,95 (s a, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,65 (m, 1 H), 7,60 - 7,50 (m, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,52 - 3,42 (m, 2 H), 3,10-3,02 (dd, 1 H), 2,55 - 2,45 (m, 1 H).

Ejemplo 174: 2-bromo-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona

Una suspensión de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,25 g) en cloruro de tionilo (4 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. La reacción se concentró, el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se disolvió en acetonitrilo (5 ml). A la solución enfriada (0 °C), se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexanos (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Una solución de bromuro de hidrógeno al 33 % en peso en ácido acético (1,0 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 80 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió terc-butil metil éter (20 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,22 g).

CL/EM t_R 1,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 203 y 205 (M+H)^a.

Ejemplo 176: N-[3-bromo-5-(2-bromoacetil)tiofen-2-il]carbamato de metilo

A una suspensión de diclorometano (15 ml) de ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico (1,0 g) se le añadieron secuencialmente cloruro de oxalilo (0,32 ml) y N,N-dimetilformamida (15 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetona (6 ml). A la mezcla una solución de azida sódica (0,50 g) en agua (2 ml) se le añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en tolueno (80 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió metanol (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora adicional, después se concentró a aproximadamente 30 ml. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,56 g).

CL/EM t_R 1,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 200 (M+H)^a.

Ejemplo 177: N-[3-bromo-5-(2-bromoacetil)tiofen-2-il]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 176 (0,46 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,68 g).

CL/EM t_R 1,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 356, 358, 360 (M+H)^a.

Ejemplo 178: N-[5-(2-azidoacetil)-3-bromotiofen-2-il]carbamato de metilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (15 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 177 (0,68 g) se le añadió azida sódica (0,25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,51 g).

CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 319 y 321 (M+H)^a.

Ejemplo 179: clorhidrato de N-[5-(2-aminoacetil)tiofen-2-il]carbamato de metilo

- 5 A una solución de etanol (25 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 178 (0,51 g) se le añadieron secuencialmente ácido clorhídrico 2 M (1,60 ml) y paladio al 5 %-carbono (0,10 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se concentró para dar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas (0,28 g).
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,52 (s a, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

Ejemplo 180: N-[5-[2-((7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)formamido)acetil]tiofen-2-il]carbamato de metilo

- 15 A una solución de N,N-dimetilformamida (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 179 (0,15 g) y el compuesto preparado en el Ejemplo 17 (0,20 g) se le añadieron secuencialmente hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,23 g) y diisopropiletilamina (0,29 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (15 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró en acetato de etilo y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,095 g).
- 20 CL/EM t_R 1,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H)^a.

Ejemplo 181: [5-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]carbamato de metilo

- A una suspensión de tolueno (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 180 (95 mg) se le añadieron secuencialmente ácido acético glacial (0,30 ml) y acetato amónico (93 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 40 minutos. Además, se añadió acetato amónico (62 mg) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 50 minutos. A la mezcla de reacción enfriada (temperatura ambiente), se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (15 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetoneitrilo del 5 al 100 % en agua) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (14 mg).
- 30 CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 535 (M+H)^b
- 35 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,09 (s a, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,59 (m, 1 H), 2,48 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 182(1) y 182(2): 2-((4-(bromoacetil)ciclohexil)carbamoil)oxi)-2-metilpropilidina y 2-((4-(cloroacetil)ciclohexil)carbamoil)oxi)-2-metilpropilidina

- A una solución de diclorometano (100 ml) de ácido 4-[[terc-butoxi]carbonil]amino)ciclohexano-1-carboxílico [Eur. J. Med. Chem. 36(3), 265 (2001)] (2,80 g) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (3,05 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexanos (11,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió (0 °C) y se añadió una solución de bromuro de hidrógeno al 48 % en peso en agua (0,86 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla 1:2 de acetato de etilo y heptanos y el sólido resultante se aisló por filtración para dar los compuestos del título en una relación 1:1 que tenía las siguientes propiedades físicas (2,13 g).
- 45
- 50

Ejemplo 182 (1):

- 55 CL/EM t_R 1,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 264 y 266 [M-C(CH₃)₃+H]^a.

Ejemplo 182 (2):

- 60 CL/EM t_R 1,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 220 [M-C(CH₃)₃+H]^a.

Ejemplo 187: 2-((4-(4-metoxifenil)metil)amino)piridin-4-carbonitrilo

- Una mezcla de 4-ciano-2-fluoropiridina (1,0 g) y 4-metoxibencilamina (2,25 g) se agitó a 100 °C durante 1 hora y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 50 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,69 g).
- 65

CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 240 (M+H)^a.

Ejemplo 188: 1-(2-((4-metoxifenil)metil)amino)piridin-4-il)etan-1-ona

- 5 A una solución de éter dietílico (25 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 187 (0,8 g) se le añadió una solución 1,4 M de bromuro de metil magnesio en 3:1 de tolueno/tetrahidrofurano (7,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) seguido de ácido clorhídrico 6 M (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se basificó a pH 12 mediante la adición de hidróxido sódico 2 M y se extrajo en acetato de etilo.
- 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,47 g).
CL/EM t_R 1,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 257 (M+H)^a.

Ejemplo 189: dibromhidrato de 1-(2-aminopiridin-4-il)-2-bromoetan-1-ona

- 15 A una solución de ácido acético glacial (7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 188 (0,38 g) se le añadieron secuencialmente bromuro de hidrógeno al 33 % en peso en ácido acético (1,28 ml) y bromo (76 μ l) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con diclorometano (10 ml). El precipitado formado se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,38 g).
- 20 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,88 - 7,83 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 3,71 (d, 1H), 3,64 (d, 1H).

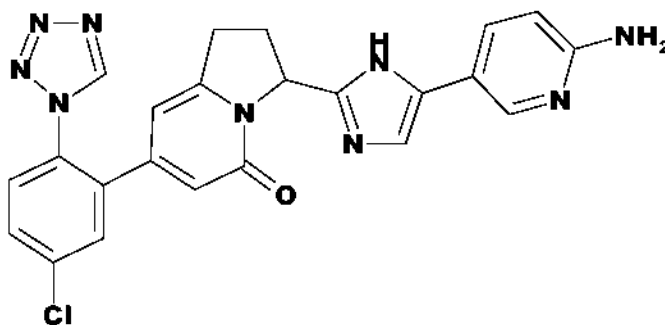
Ejemplo 190: (3S)-3-[5-(2-amino-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

- 25 La misma operación como en el Ejemplo 51 \rightarrow Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 189).
CL/EM t_R 2,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b
- 30 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 2 H), 7,73 - 7,69 (m, 1 H), 7,52 (s a, 1 H), 6,96 - 6,88 (m, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (m, 1 H), 2,51 - 2,43 (m, 1 H).

Ejemplo 191: 2-bromo-1-(6-nitropiridin-3-il)etanona

- 35 A una solución en agitación de 1-(6-nitropiridin-3-il)etan-1-ona [patente WO2010/089292, página 71] (0,83 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,78 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 al 100 % en diclorometano) dando el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
- 40 CL/EM t_R 1,53 minutos; EM (ES⁺) m/z 245 y 247 (M+H)^a.

Ejemplo 192: 3-[4-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona



- 45 La misma operación como en el Ejemplo 84 \rightarrow Ejemplo 39 \rightarrow Ejemplo 40 \rightarrow Ejemplo 41 \rightarrow Ejemplo 74 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 19 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 191).
- 50 CL/EM t_R 2,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,97 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,83 - 7,75 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,28 (s, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,81 (s a, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,43 - 3,31 (osc. m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H), 2,39 - 2,29 (m, 1 H).
- 55

Ejemplo 193: dibromhidrato de 1-(6-aminopiridin-3-il)-2-bromoetan-1-ona

Se trató 1-(6-aminopiridin-3-il)etan-1-ona [patente US2007/027184, página 17] (0,46 g) como se detalla en el Ejemplo 91 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,70 g).

5 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,65 (d, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 4,51 (s, 2 H).

Ejemplo 194: (3S)-3-[4-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

10 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193).
CL/EM *t_R* 1,38 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 472 (M+H)^a.

Ejemplo 195: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 194 (80 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (66 mg).

20 CL/EM *t_R* 3,11 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 530 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,56 (s a ap., 1 H), 8,02 (s a ap., 1 H), 7,88 (s a ap., 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,52 - 3,40 (m, 1 H), 3,16 - 3,06 (m, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 196: [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 195 (46 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20 mg).

30 CL/EM *t_R* 3,92 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 564 (M+H)^b

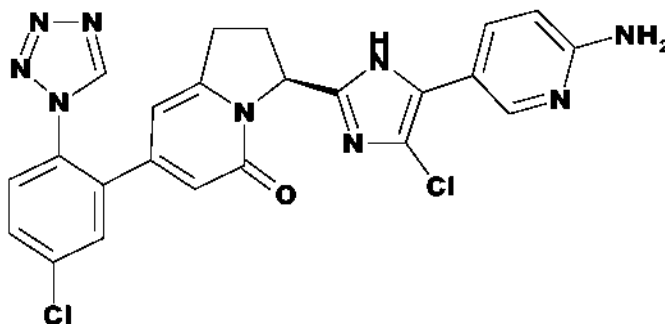
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (m, 1 H), 2,46 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 197: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 194 (50 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21 mg).

40 CL/EM *t_R* 3,29 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 544 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (s a, 1 H), 8,07 - 8,00 (m, 1 H), 7,91 - 7,84 (m, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,22 (c, 2 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,15 - 3,06 (m, 1 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 2,55 - 2,46 (m, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ejemplo 198: (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

50 El compuesto preparado en el Ejemplo 194 (50 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (13 mg).

CL/EM *t_R* 2,97 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 506 (M+H)^b

55 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,42 - 2,34 (m, 1

H).

Ejemplo 201: 6-amino-N-metoxi-N-metilpiridin-3-carboxamida

- 5 A una solución de N,N-dimetilformamida (50 ml) de ácido 6-aminopiridin-3-carboxílico (2,0 g) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,69 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (6,06 g) y diisopropiletilamina (7,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (250 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía en columna (metanol del 0 al 15 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,61 g).
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H).

Ejemplo 202: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-{5-[metoxi(metil)carbamoil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo

- 15 El compuesto preparado en el Ejemplo 201 (0,61 g) se trató como se detalló en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,58 g).
CL/EM *t_R* 1,99 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 382 (M+H)^a.

20 Ejemplo 203: N-(5-propanoilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

- A una solución tetrahidrofurano (10 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 202 (0,53 g) se le añadió una solución 1 M de bromuro de etilmagnesio en tetrahidrofurano (1,73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadieron secuencialmente
- 25 una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,5 ml) y agua (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,43 g).
CL/EM *t_R* 2,03 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 251 (M+H)^a.

30 Ejemplo 204: N-[5-(2-bromopropanoil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

- A una solución de ácido acético glacial (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 203 (0,20 g) se le añadió una solución de bromuro de hidrógeno al 33 % en peso en ácido acético (0,28 ml) seguido de bromo (41 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución saturada de
- 35 bicarbonato sódico acuoso (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 50 % en heptano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,20 g).
CL/EM *t_R* 2,23 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 329 y 331 (M+H)^a.

40 Ejemplo 205: N-(5-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il-4-metil-1H-imidazol-5-il]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo

- La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al
- 45 Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 204).
CL/EM *t_R* 1,66 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 586 (M+H)^a.

Ejemplo 206: (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

- 50 A una solución de 1,4-dioxano (0,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 205 (42 mg) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,4 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las
- 55 siguientes propiedades físicas (25 mg).
CL/EM *t_R* 2,53 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 486 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,25 (s, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,65 - 7,61 (m, 2 H), 7,60 - 7,55 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,39 - 3,29 (m, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,51 (cd, 1 H), 2,37 - 2,28 (m, 1 H), 2,18 (s a, 3 H).

60 Ejemplo 207: [5-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-4-metil-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

- El compuesto preparado en el Ejemplo 206 (100 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (28 mg).

CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,96 - 7,88 (m, 2 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,16 - 3,07 (m, 1 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ejemplo 208: 6-cloro-5-yodopiridin-2-amina

A una solución de N,N-dimetilformamida (30 ml) de 2-amino-6-cloropiridina (1,0 g) se le añadió N-yodosuccinimida (1,75 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (200 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con diclorometano y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,49 g).

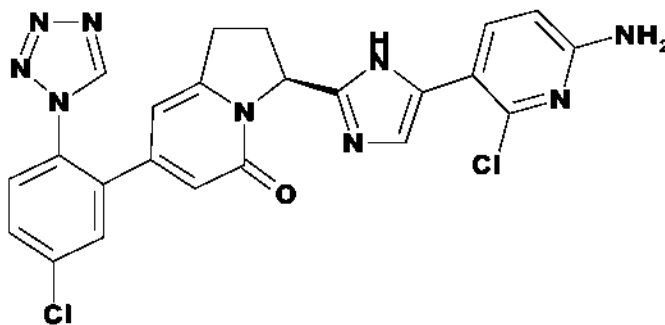
CL/EM t_R 1,72 minutos; EM (ES⁺) m/z 254 (M+H)^a.

Ejemplo 209: dibromhidrato de 1-(6-amino-2-cloropiridin-3-il)-2-bromoetan-1-ona

La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 91 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 208 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 249 y 251 (M+H)^a.

Ejemplo 210: (3S)-3-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209).

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,81 (s a ap., 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,32 (s a ap., 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,50 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,50 (tdd, 1 H).

Ejemplo 212: dibromhidrato de 1-(6-amino-2-metilpiridin-3-il)-2-bromoetan-1-ona

La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 189 se realizó a partir de 5-bromo-6-metilpiridin-2-amina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,39 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

Ejemplo 213: (3S)-3-[5-(6-amino-2-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 212).

CL/EM t_R 2,62 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,51 - 3,39 (m, 1 H), 3,16 - 3,08 (m, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 - 2,46 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 214: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-6-metil-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 213 (33 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades

físicas (21 mg).

CL/EM t_R 3,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b

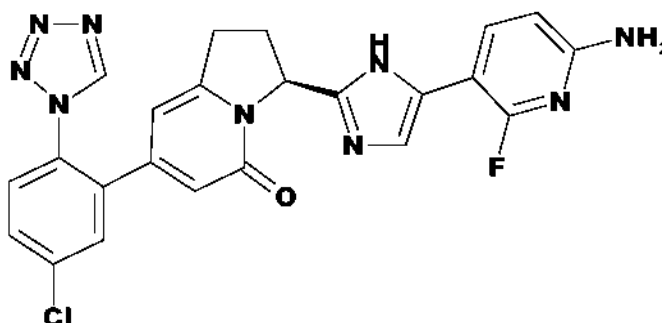
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,89 (d a, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,19 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,15 - 3,07 (m, 1 H), 2,68 - 2,60 (m, 1 H), 2,56 - 2,40 (osc. m, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ejemplo 215: dibromhidrato de 1-(6-amino-2-fluoropiridin-3-il)-2-bromoetan-1-ona

La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 189 se realizó a partir de 2-amino-6-fluoro-5-yodopiridina [J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,50 minutos; EM (ES⁺) m/z 233 y 235 (M+H)^a.

Ejemplo 216: (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 215).

CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 490 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,97 (s a ap., 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,15 (s a, 1 H), 6,45 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,50 - 3,38 (m, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,67 - 2,56 (m, 1 H), 2,52 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 217: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-metil-5-acetilpiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 9).

CL/EM t_R 2,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,73 (s ap., 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

Ejemplo 218: (3S)-3-[4-cloro-5-(6-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 217 (45 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (19 mg).

CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 505 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (d, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 219: N-[6-(2-bromoacetil)piridin-3-il]carbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 10 → Ejemplo 188 → Ejemplo 91 se realizó a partir de 5-amino-2-cianopiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 315 y 317 (M+H)^a.

Ejemplo 220: [6-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 84 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 17 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 84 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 219).

CL/EM t_R 3,37 minutos; EM (ES⁺) m/z 572 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,79 - 7,64 (m, 4 H), 7,48 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,54 - 3,37 (m, 1 H), 3,18 - 3,03 (m, 1 H), 2,72 - 2,43 (m, 2 H), 1,53 (s, 9 H).

Ejemplo 221: 3-[5-(5-amino-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 220 (130 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 206 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (104 mg).

CL/EM t_R 2,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,95 (s a, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,53 (s a, 1 H), 7,32 (s a, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,51 - 3,39 (m, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 2,54 - 2,45 (m, 1 H).

Ejemplo 222: 3-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 44 → Ejemplo 206 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 220 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 3 H), 7,69 - 7,66 (m, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,43 - 3,35 (m, 1 H), 3,12 - 3,05 (m, 1 H), 2,60 (cd, 1 H), 2,50 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 223: [6-(2-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 221 (60 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30,2 mg).

CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b
El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.
Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1 H), 9,79 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 7,91 - 7,81 (m, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 5,97 (s ap., 2 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,40 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,07 - 2,90 (m, 1 H), 2,53 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H).
Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1 H), 9,89 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,91 - 7,81 (m, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,29 - 3,21 (m, 1 H), 3,07 - 2,90 (m, 1 H), 2,53 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,29 - 2,21 (m, 1 H).

Ejemplo 224: 2-{4-[5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil}-2-oxopiridin-1-il}acetato de 2-(5-aminopiridin-2-il)-2-oxoetilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 25 (0,55 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 51 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 219 en lugar de 2-bromo-1-feniletan-1-ona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,26 g).

CL/EM t_R 1,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 466 (M+H)^a.

Ejemplo 225: 2-{4-[5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil}-2-oxopiridin-1-il}acetato de 2-{5-[(metoxycarbonil)amino]piridin-2-il}-2-oxoetilo

A una solución de diclorometano (25 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 224 (0,24 g) se le añadieron diisopropiletilamina (0,10 g) y cloroformiato de metilo (44 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 80% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,10 g).

CL/EM t_R 3,06 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^a.

Ejemplo 227: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de 2-(5-aminopiridin-2-il)-2-oxoetilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 9 (0,39 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 51 usando el compuesto preparado en el Ejemplo 219 en lugar de 2-bromo-1-feniletan-1-ona para obtener el compuesto del título que tenía

las siguientes propiedades físicas (0,54 g).
CL/EM t_R 1,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 492 (M+H)^a.

Ejemplos 228(1) y 228(2): 2-(5-(((terc-butoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)-2-oxoetil(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxilato y 2-(5-(((terc-butoxi)carbonil)amino)piridin-2-il)-2-oxoetil(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxilato

A una solución de diclorometano (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 227 (0,54 g) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,19 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,27 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 20 % en diclorometano) para obtener los compuestos del título en una relación 2:1 que tenía las siguientes propiedades físicas (0,65 g).

Ejemplo 228 (1):

CL/EM t_R 2,09 minutos; EM (ES⁺) m/z 592 (M+H)^a

Ejemplo 228 (2):

CL/EM t_R 2,27 minutos; EM (ES⁺) m/z 692 (M+H)^a

Ejemplo 229: (3S)-3-[4-(5-aminopiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 52 → Ejemplo 55 se realizó a partir de la relación 2:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 228 (0,65 g) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,27 g).

CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^a.

Ejemplo 230: [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 229 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de metilo).

CL/EM t_R 3,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,97 (s a, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,23 (td, 1 H), 3,02 - 2,92 (m, 1 H), 2,55 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,18 (t, 1 H).

Ejemplo 231 (1) a Ejemplo 231 (4)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 229 y los correspondientes cloroformiatos o anhídrido acético usando el método detallado en el Ejemplo 128.

Ejemplo 231 (1): [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de isopropilo

CL/EM t_R 3,32 minutos; EM (ES⁺) m/z 558 (M+H)^b

El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,19 (s a, 1 H), 9,72 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 7,91 - 7,83 (m, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (m, 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,90 (septuplete, 1 H), 3,30 - 3,21 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,56 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,29 (m, 1 H), 1,25 (d, 6 H). Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (s a, 1 H), 9,82 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 7,91 - 7,83 (m, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,66 (d, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (m, 2 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,90 (septuplete, 1 H), 3,30 - 3,21 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,56 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,28 - 2,20 (m, 1 H), 1,27 (d, 6 H).

Ejemplo 231 (2): [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de isobutilo

CL/EM t_R 3,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 572 (M+H)^b

El análisis de RMN mostró una relación 1:1 de tautómeros.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,40 y 10,88 (s a, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,41 (s a, 1 H), 8,13 - 7,92 (m, 1 H), 7,87 (d, 0,5 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,58 - 7,43 (m, 3 H), 7,32 (s a, 0,5 H), 7,14 - 7,02 y 6,77 (m s a, 1 H), 6,40 y 6,34 (s a, 1 H), 5,86

(t, 1 H), 5,68 y 5,64 (s a, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 3,52 - 3,17 (m, 2 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,53 - 2,39 (m, 1 H), 1,98 (dqintuplete, 1 H), 0,97 (d, 6 H).

Ejemplo 231 (3): N-[6-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]acetamida

CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (m, 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,33 - 3,21 (m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,56 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,29 (m, 1 H), 2,06 (s, 3 H).

Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (m, 2 H), 5,70 (d, 1 H), 3,33 - 3,21 (m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,56 - 2,42 (osc. m, 1 H), 2,28 - 2,20 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H).

Ejemplo 231 (4): [6-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,5 (s, 0,3 H), 12,2 (s, 0,7 H), 9,88 (s, 0,3 H), 9,77 (s, 0,7 H), 9,69 (s, 0,3 H), 9,67 (s, 0,7 H), 8,61 (d, 0,3 H), 8,51 (d, 0,7 H), 7,79 - 7,63 (m, 5 H), 7,47 (d, 0,7 H), 7,31 (d, 0,3 H), 5,97 - 5,92 (m, 2 H), 5,74 - 5,60 (m, 1 H), 3,69 (s, 0,9 H), 3,67 (s, 2,1 H), 3,41 - 3,17 (m, 1 H), 3,09 - 2,90 (m, 1 H), 2,61 - 2,22 (m, 2 H).

Ejemplos 232(1) y 232(2): (3S)-3-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-metil-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina y N-[6-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]acetamida

La misma operación como en el Ejemplo 188 → Ejemplo 189 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 5-amino-2-cianopiridina para obtener los compuestos del título en una relación 4:1 que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 188 en la operación, se usó una solución 3 M de bromuro de etil magnesio en tetrahidrofurano. En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 9).

Ejemplo 232 (1):

CL/EM t_R 2,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 508 (M+Na), 486 (M+H), 243 [(M+2H)/2]^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,35 (s a ap., 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,74 (s a ap., 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,65 - 2,55 (m, 1 H), 2,50 - 2,43 (m, 2 H), 2,36 (s a, 3 H).

Ejemplo 232 (2):

CL/EM t_R 2,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 528 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,73 (s ap., 2 H), 7,71 - 7,56 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,52 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,46 (s a, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

Ejemplo 233: [6-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 232(1, 80 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (22,9 mg).

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,60 (s a, 1 H), 7,95 (s a ap., 1 H), 7,72 (s ap., 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,62 (s a ap., 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,39 (m, 1 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,52 - 2,41 (osc. m, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo 234: N-[5-(2-bromoacetil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo

A una solución diclorometano (4 ml) enfriada (0 °C) de ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-5-carboxílico (0,30 g) se le añadió una solución de cloruro de oxalilo (0,13 ml) en diclorometano (1 ml). Se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml). A una solución de acetonitrilo enfriada (0 °C), se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexanos (1,23 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución al 33 % en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (0,20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante un adicional de 20 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de

hidrogenocarbonato sódico (50 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título en bruto que tenía siguientes propiedades físicas (0,37 g).

CL/EM t_R 1,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 265 y 267 (M-C(CH₃)₃+H)^a.

5

Ejemplo 237: N-(4-carbamimidoilfenil)carbamato de metilo

A una suspensión de etanol (10 ml) enfriada (0 °C) de N-(4-cianofenil)carbamato de metilo [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2587 (1984)] se le añadió cloruro de acetilo (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadió cloruro de acetilo (1 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en etanol (10 ml). A la solución, se le añadió carbonato de amonio (2,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con diclorometano (10 ml) y el precipitado se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 CL/EM t_R 0,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 194 (M+H)^a.

Ejemplos 238(1) y 238(2): N-{2-[3-(2-bromoacetil)-5-oxo-23-dihidro-1H-indolizin-7-il-4-clorofenil]carbamato de terc-butilo y N-{4-cloro-2-[3-(2-cloroacetil)-5-oxo-23-dihidro-1H-indolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo

20 El compuesto preparado en el Ejemplo 19 (0,50 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 182 para dar una mezcla 2:7 de los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas (22,9 mg).

Ejemplo 238 (1):

25 CL/EM t_R 2,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 503 y 505 (M+Na), 481 y 483 (M+H)^a.

Ejemplo 238 (2):

30 CL/EM t_R 2,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 459 (M+Na), 437 (M+H)^a.

Ejemplo 239: N-{4-cloro-2-[3-(2-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-3H-imidazol-4-il)-5-oxo-23-dihidro-1H-indolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo

35 A una suspensión de acetonitrilo (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 237 (0,125 g) y la relación 2:7 de compuestos preparados en los Ejemplos 238 (1) y 238 (2) (0,26 g) se le añadió carbonato potásico (0,16 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 horas. Se añadió agua (50 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 5% en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,21 g).

40 CL/EM t_R 1,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^a.

Ejemplo 240: [4-(5-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-2-il)fenil]carbamato de metilo

45 La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 239 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)^b

50 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 7,80 - 7,74 (m, 4 H), 7,71 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,64 - 2,54 (m, 1 H), 2,42 (dd, 1 H).

Ejemplo 241: [4-(4-cloro-5-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-2-il)fenil]carbamato de metilo

55 El compuesto preparado en el Ejemplo 240 (80 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21 mg).

CL/EM t_R 3,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 4 H), 7,72 - 7,69 (m, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 - 3,34 (m, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,33 (tdd, 1 H).

Ejemplo 242: N-[4-cloro-2-(3-{N'-(4-nitrofenil)carboximidoil}hidrazincarbonil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo

65 A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (0,40 g) se le añadieron cloroformiato de etilo (0,11 ml) y 4-metilmorfolina (0,16 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos. Una solución de N-amino-4-nitrobencenocarboximidamida [Justus Liebigs Ann. Chem. 298, 51 (1897)] en

tetrahidrofurano (5 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 10% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,23 g).

CL/EM t_R 1,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 567 (M+H)^a.

Ejemplo 243: 7-(2-amino-5-clorofenil)-3-[5-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

Una solución de ácido acético glacial (2,1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 242 (0,23 g) se agitó a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 20 % en acetato de etilo) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,086 g).

CL/EM t_R 1,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 449 (M+H)^a.

Ejemplo 244: 3-[5-(4-aminofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 41 → Ejemplo 74 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 243 (110 mg) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (77 mg).

CL/EM t_R 3,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,68 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,80 (s ap., 3 H), 7,58 (d, 2 H), 6,61 (d, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,57 (s a, 2 H), 3,27 - 3,08 (m, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,58 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,15 - 2,00 (m, 1 H).

Ejemplo 245: [4-(5-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 244 (65 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 128 usando cloroformiato de metilo en lugar de cloroformiato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29,6 mg).

CL/EM t_R 3,67 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 12,89 (s a, 1 H), 8,71 (s a, 1 H), 7,77 (s a ap., 2 H), 7,65 - 7,53 (m, 2 H), 7,53 - 7,45 (m, 1 H), 7,34 (s a ap., 2 H), 6,31 (s a, 1 H), 5,91 (s a, 1 H), 5,76 (s a ap., 1 H), 3,75 (s a, 3 H), 3,46 - 3,28 (m, 1 H), 3,07 - 2,91 (m, 1 H), 2,79 - 2,46 (m, 2 H).

Ejemplo 246: 7-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de metilo

A una solución de diclorometano (7,5 ml) y metanol (2,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (1,0 g) se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (2,2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron secuencialmente ácido acético (0,5 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10% al 100% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,83 g).

CL/EM t_R 2,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 419 (M+H)^a.

Ejemplo 247: N-(4-cloro-2-{3-[2-(dimetoxifosforil)acetil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

A una solución tetrahidrofurano (20 ml) enfriada (-78 °C) de metilfosfonato de dimetilo (1,1 ml) se le añadió una solución 2,5 M de n-butilitio en hexanos (4,0 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 246 (0,83 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción enfriada (-78 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) seguido de agua (30 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 % al 100 % en heptanos, después, metanol del 0 al 20 % en acetato de etilo) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,67 g).

CL/EM t_R 1,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 511 (M+H)^a.

Ejemplo 248: N-(4-cloro-2-{3-[5-(4-nitrofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

A una suspensión de etanol (7 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 247 (0,67 g) y carbonato potásico (0,27 g) se le añadió (4-nitrofenil)(oxo)acetato de etilo (0,31 g) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hidrato de hidrazina (0,6 ml) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 0,5 M (25 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 100 % etilo en heptanos). El producto se trituró con una mezcla 1:2 de diclorometano y heptanos y el sólido se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,24 g)
CL/EM t_R 2,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^a.

Ejemplo 250: N-(4-cloro-2-{3-[metoxi(metil)carbamoil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (12,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (1,0 g) se le añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,36 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,0 g) y diisopropiletilamina (1,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 % al 20 % en acetato de etilo) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,73 g).
CL/EM t_R 1,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 448 (M+H)^a.

Ejemplo 251: N-[4-cloro-2-(3-formil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il)fenil]carbamato de terc-butilo

A una solución de tetrahidrofurano (6,5 ml) enfriada (-45 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 250 (0,60 g) se le añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -45 °C durante 30 minutos, a 0 °C durante 90 minutos, después se enfrió a -45 °C y se añadió una solución de hidrogenosulfato potásico (0,36 g) en agua (1,0 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (25 ml), una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) y salmuera (25 ml), se secó y se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,45 g).
CL/EM t_R 1,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 389 (M+H)^a.

Ejemplo 252: N-[4-cloro-2-(3-etinil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il)fenil]carbamato de terc-butilo

A una suspensión de metanol (15 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 251 (0,45 g) y carbonato potásico (0,32 g) se le añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 100% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,29 g).
CL/EM t_R 2,02 minutos; EM (ES⁺) m/z 385 (M+H)^a.

Ejemplo 253: N-(2-{3-[1-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}-4-clorofenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de acetonitrilo (1,2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 252 (0,14 g) se le añadieron clorhidrato de 4-azidoanilina (59 mg), pentahidrato de sulfato de cobre (II) (8 mg), una solución de ascorbato sódico (31 mg) en agua (0,60 ml) e hidróxido sódico 1 M (0,35 ml). La mezcla de reacción se irradió en condiciones de microondas (120 W) a 80 °C durante 1 hora y se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 100 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,16 g).
CL/EM t_R 2,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H)^a.

Ejemplo 255: N-(4-cloro-2-{3-[3-(4-nitrofenil)-1,2-oxazol-5-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

A una suspensión de *terc*-butanol (1,0 ml) y agua (1,0 ml) de 4-nitrobenzaldehído (63 mg) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (29 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió trihidrato de cloramina-T (117 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos para proporcionar el intermedio de óxido de nitrilo.

A la suspensión, se le añadieron secuencialmente polvo de cobre (2,4 mg), pentahidrato de sulfato de cobre (II) (9,4 mg) y una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 252 (145 mg) en *terc*-butanol (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El óxido de nitrilo se volvió a preparar como se detalla anteriormente, se añadió a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después a 80 °C durante 20 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa al 10 % de amoniacó (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

y se concentraron. El residuo obtenido en la concentración se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 12 % al 80 % en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (49,5 mg).

CL/EM t_R 2,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 549 (M+H)^a.

5

Ejemplo 257: (2S)-2-[2-oxo-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-1(2H)-piridinil]-3-fenilpropanoato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 20 → Ejemplo 21 → Ejemplo 22 se realizó a partir del (2R)-3-fenil-2-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]propanoato de 2-metil-2-propanilo (WO2006/57961) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

TLC: Fr 0,33 (acetato de etilo al 20 % en hexano).

Ejemplo 258: ácido (2S)-2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxo-1(2H)-piridinil]-3-fenilpropanoico

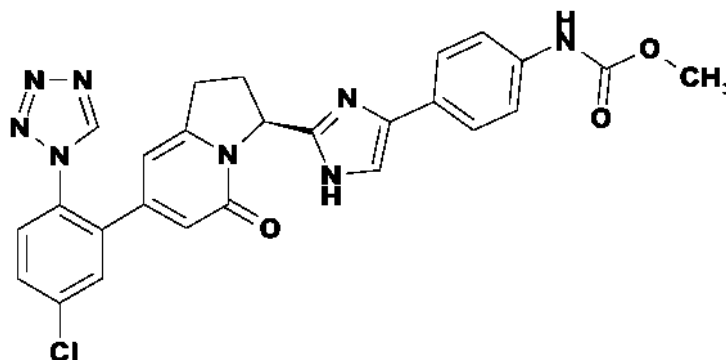
15

La misma operación como en el Ejemplo 23 → Ejemplo 25 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 257 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 23 en la operación, se usó ácido 2,5-diclorofenilborónico).

TLC: Fr 0,18 (metanol al 10 % en diclorometano).

20

Ejemplo 266: [4-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil]-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo



25

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 11 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,29 (acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H), 9,75 - 9,63 (m, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,72 (m, 3 H), 7,66 - 7,31 (m, 5 H), 6,01 - 5,88 (m, 2 H), 5,68 - 5,53 (m, 1 H), 3,72 - 3,59 (m, 3 H), 3,48 - 3,34 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,46 - 2,10 (m, 2 H).

30

Ejemplo 267: 5-[(5-cloro-2-nitrofenil)(hidroxi)metileno]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona:

Una mezcla de ácido 5-cloro-2-nitrobenzoico (11,0 g) y cloruro de tionilo (11,8 ml) se agitó a 90 °C durante 2 horas, después se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió a una solución en agitación de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (7,86 g) y 4-(dimetilamino)piridina (13,3 g) en diclorometano (200 ml) a -12 °C. Después de agitarse durante 2 horas, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M (100 ml x 3) y agua, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se trituró con acetonitrilo seguido de acetona para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,0 g).

40

TLC: Fr 0,43 (acetato de etilo).

Ejemplo 268: (3R)-7-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo

A una solución de diclorometano (80 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 267 (7,67 g) se le añadió 2-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol-4-carboxilato de (4S)-metilo [Journal of Organic Chemistry, 66(20), 6756, (2001)] (1,57 g) y la mezcla agitada se trató con cloruro de hidrógeno gaseosa a 0 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó durante 24 horas a 64 °C antes de dejar enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 30 - 55 % en hexanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (310 mg). TLC: Fr 0,35 (acetato de etilo al 50% en hexano).

45

50

Ejemplo 269: (3R)-7-[2-((bis((2-metil-2-propanil)oxi)carbonil)amino)-5-clorofenil]-5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]piridin-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de cloruro de amonio (250 mg) y polvo de cinc (341 mg) en agua (2,5 ml) se le añadió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 268 (234 mg) en acetato de etilo (12,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y a esta solución se le añadieron secuencialmente trietilamina (0,16 ml), 4-(dimetilamino)piridina (13 mg) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (247 mg). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfato potásico seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en hexanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (189 mg).

TLC: Fr 0,63 (acetato de etilo al 80% en hexano).

Ejemplo 270: [4-(2-((3R)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-2,3-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]piridin-3-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 11 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 269 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,49 (metanol al 5 % en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,58 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,67 - 7,28 (m, 4 H), 7,26 - 7,06 (m, 2 H), 6,80 - 6,45 (m, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 6,17 - 5,97 (m, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,00 - 3,65 (m, 4 H).

Ejemplo 271 (1) a Ejemplo 271 (4)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 11 en el proceso del Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 40 → Ejemplo 41

Ejemplo 271 (1): [3-cloro-4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo

TLC 0,55 (metanol al 5 % en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,74 - 9,58 (m, 1 H), 7,93 - 7,84 (m, 1 H), 7,84 - 7,72 (m, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 - 7,36 (m, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 5,73 - 5,55 (m, 1 H), 3,73 - 3,61 (m, 3 H), 3,46 - 3,33 (m, 1 H), 3,10 - 2,87 (m, 1 H), 2,47-2,19 (m, 2H).

Ejemplo 271 (3): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de etilo

TLC: Fr 0,52 (metanol al 10% en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1 H), 9,79 - 9,60 (m, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 7,95 - 7,68 (m, 3 H), 7,68 - 7,34 (m, 5 H), 6,09 - 5,80 (m, 2 H), 5,73 - 5,48 (m, 1 H), 4,19 - 4,06 (m, 2 H), 3,46 - 3,35 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,61 - 2,53 (m, 1 H), 2,40 - 2,24 (m, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

Ejemplo 271 (4): 4-(2-(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzamida

TLC: Fr 0,55 (metanol al 10 % en diclorometano)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1 H), 9,72 - 9,66 (m, 1 H), 7,99 - 7,60 (m, 9 H), 7,25 (s, 1 H), 6,07 - 5,82 (m, 2 H), 5,67 - 5,53 (m, 1 H), 3,52 - 3,35 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,46 - 2,24 (m, 2 H).

Ejemplo 272: 4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 271(4) (250 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (152 mg).

TLC: Fr 0,64 (metanol al 6 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,12 - 7,74 (m, 8 H), 7,40 (s, 1 H), 6,06 - 5,82 (m, 2 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,28 - 3,15 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,65 - 2,54 (m, 1 H), 2,33 - 2,11 (m, 1 H).

Ejemplo 273: [4-(2-{(3R)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el ejemplo 42 se separó por HPLC preparativa quiral (CHIRALPAK IB 50 mm x 250 mm, hexano/tetrahidrofurano/dietilamina = 20/80/0,1) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H), 9,81 - 9,63 (m, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,73 (m, 3 H), 7,68 - 7,29 (m, 5 H), 6,04 - 5,89 (m, 2 H), 5,68 - 5,54 (m, 1 H), 3,71 - 3,59 (m, 3 H), 3,47 - 3,35 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,43 - 2,14 (m, 2 H).

Ejemplo 274(1) y Ejemplo 274(2): {4-cloro-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-4-metil-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo y {4-cloro-2-[(3S)-3-(4-{4-[(metoxicarbonil)amino]fenil}-5-metil-1,3-oxazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]fenil]carbamato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 11 para obtener los productos del título en un relación 1:1 que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78)

Ejemplo 274 (1):

CL/EM t_R 4,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 589 (M+H)^d.

Ejemplo 274 (2):

CL/EM t_R 4,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 590 (M+H)^d.

Ejemplo 275: [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-5-metil-1H-imidazol-4-il]fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 274 (1) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,54 (metanol al 5 % en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1 H), 9,81 - 9,62 (m, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,92 - 7,68 (m, 3 H), 7,54 - 7,36 (m, 4 H), 6,06 - 5,84 (m, 2 H), 5,63 - 5,40 (m, 1 H), 3,72 - 3,60 (m, 3 H), 3,47 - 3,35 (m, 1 H), 3,10 - 2,86 (m, 1 H), 2,47 - 2,39 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 280: 1-azido-2-bromo-4-clorobenceno

A una solución de ácido clorhídrico concentrado (100 ml) en agua (300 ml) se le añadió 2-bromo-4-cloroanilina (10,0 g). A esta suspensión en agitación, se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (3,68 g) en agua (150 ml) a -5 °C. Después de agitarse a -5 °C durante 1 hora, se añadió gota a gota una solución de azida sódica (3,46 g) en agua (15 ml) y la suspensión resultante se agitó a -5 °C durante un adicional de una hora. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (10,7 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H).

Ejemplo 281: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

A una solución de tolueno (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 280 (2,4 g), se le añadió propiolato de terc-butilo (3 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 7 al 20 % en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,3 g).

CL/EM t_R 4,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 358 y 360 (M+H)^d.

Ejemplo 282: (3S)-5-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato de etilo

A una solución de 1,4-dioxano (7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 6 (500 mg) se le añadieron secuencialmente bis(pinacolato)diboro (393 mg) y acetato potásico (415 mg). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadió un complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (115 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo seguido de filtración con Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (412 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (s a, 1 H), 6,40 (s a, 1 H), 5,11 (dd, 1 H), 4,39 - 4,17 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 1 H), 3,09-2,96 (m, 1 H), 2,55-2,39 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 1 H), 1,39-1,21 (m, 15 H).

Ejemplo 283: (3S)-7-[5-cloro-2-(4-[[(-metil-2-propanil)oxi]carbonil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizino-carboxilato de etilo

A una solución de 1,4-dioxano (30 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 281 (1,01 g) se le añadió el compuesto preparado en el Ejemplo 282 (1,10 g) y una solución de carbonato sódico (1,20 g) en agua (6,0 ml). A la mezcla de reacción, se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (487 mg). después la mezcla se desgasificó con argón y se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido de esta manera se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 15 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (613 mg).
CL/EM t_R 4,30 minutos; EM (ES⁺) m/z 485 (M+H)^d.

Ejemplo 284: 1-{4-cloro-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 283 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,72 (metanol al 6 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,80 - 7,70 (m, 3 H), 7,62 - 7,37 (m, 5 H), 6,07 (s, 1 H), 5,93 - 5,89 (m, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,70 - 3,63 (m, 3H), 3,52 - 3,36 (m, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 2,47 - 2,33 (m, 2 H), 1,59 - 1,47 (m, 9 H).

Ejemplo 285: 1-{4-cloro-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de metanol (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 284 (91 mg) se le añadió una solución al 20 % de metóxido sódico en metanol (50 µl) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 40 °C. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de bisulfato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en metanol) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (52 mg).

TLC: Fr 0,55 (metanol al 6 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 3H), 7,61 - 7,36 (m, 5 H), 6,01 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,59 (d, 1 H), 3,87 - 3,80 (m, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,51 - 3,35 (m, 1 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,47 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 286: ácido 1-{4-cloro-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycarbonil)amino]fenil}-1H-imidazol-2-il)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizini]fenil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

A una solución de diclorometano (1,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 284 (51 mg) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Después de agitar durante 5 horas a 45 °C, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (27 mg). TLC: Fr 0,41 (acetato de etilo/metanol/ácido acético, 10/5/2)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 7,94 - 7,60 (m, 7 H), 7,60 - 7,45 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,98 (d, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,30 (dt, 1 H), 3,20 - 2,94 (m, 1 H), 2,76 - 2,56 (m, 1 H), 2,40 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 287: ácido 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

A una solución de diclorometano (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 281 (2,3 g), se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se trituró con diclorometano para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,5 g).

CL/EM t_R 4,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 302, 304 (M+H)^d.

Ejemplo 288: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 287 (500 mg) se le añadieron secuencialmente trietilamina (0,69 ml) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (753 mg). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió una solución acuosa al 28 % de amoniaco (0,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un adicional de 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (463 mg).

CL/EM t_R 4,02 minutos; EM (ES⁺) m/z 301, 303 (M+H)^d.

Ejemplo 289: [4-(2-((3S)-7-[2-(4-carbamoyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-yl)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 288 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,34 (metanol al 10% en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 - 11,89 (m, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,94 - 8,69 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,83 - 7,64 (m, 3 H), 7,64 - 7,26 (m, 6 H), 6,08 - 5,99 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,73 - 3,59 (m, 3 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,09 - 2,93 (m, 1 H), 2,43-2,27 (m, 2 H).

Ejemplo 290: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-yl)fenil]carbamato de metilo

A una solución de diclorometano (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 289 (70 mg) se le añadieron trietilamina (0,17 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,17 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5 % en metanol, NH sílice) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (55 mg).

TLC: Fr 0,53 (metanol al 10% en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,37 (d, 1 H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 7,49 - 7,37 (m, 3 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,65-5,57 (m, 1 H), 3,68 - 3,63 (m, 3 H), 3,47 - 3,36 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,41 - 2,08 (m, 2 H).

Ejemplo 291: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de metanol (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 287 se le añadió ácido sulfúrico concentrado (0,2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua (5 ml) y se neutralizó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (132 mg).

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo al 50 % en hexano).

Ejemplo 292: (2S)-2-[2-oxo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1(2H)-piridinil]-3-fenilpropanoato de 2-metil-2-propanilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 257 (1,88 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,35 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,05 (m, 6 H), 6,93 (s a, 1 H), 6,27 (dd, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 3,43 (dd, 1 H), 3,25 (dd, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,30 (s, 12 H).

Ejemplo 294: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto preparado en el Ejemplo 280 (2,0 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 281 usando 3,3,3-trifluoropropina en lugar de propiolato de terc-butilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (100 mg)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H).

Ejemplo 296: -(2-bromo-4-clorofenil)-4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol

El compuesto preparado en el Ejemplo 280 (1,86 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 281 usando etiniltri-n-butilestano en lugar de propiolato de terc-butilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,03 g)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (m, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 1,64 - 1,50 (m, 6 H), 1,42 - 1,24 (m, 6 H), 1,22 - 1,12 (m, 6 H), 0,89 (t, 9H).

Ejemplo 297: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-cloro-1H-1,2,3-triazol

A una solución de acetonitrilo (72 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 296 (2,42 g) se le añadió N-clorosuccinimida (885 mg) y la mezcla se agitó durante 15 horas a 60 °C antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,0 g). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 2 H).

Ejemplo 299: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-pirazol

A una solución de N,N-dimetilacetamida (20 ml) de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2,0 g) se le añadió carbonato de cesio (5,39 g) y pirazol (780 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,52 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 6,47 (t, 1 H).

Ejemplo 300: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-fluoro-1H-pirazol

A una solución de acetonitrilo (4,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 299 (300 mg) se le añadió bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (619 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 70 °C antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (131 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,40 (dd, 1 H).

Ejemplo 302: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol

Se trató 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (40 mg) con 4-(trifluorometil)-1H-pirazol como se detalla en el Ejemplo 299 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (18 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (t, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H).

Ejemplo 304: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ol

Se suspendieron 2-bromo-4-cloro-fenilhidrazina [Journal of the American Chemical Society, 79, 934, (1957)] (800 mg) y urea (317 mg) en xileno (12 ml) y la suspensión se trató con ácido sulfúrico concentrado (266 mg) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se calentó durante 6 horas a 135 °C, después se enfrió a 90 °C, con lo que se añadieron secuencialmente ácido fórmico (420 mg) y ácido sulfúrico concentrado (46 mg). La mezcla se calentó durante 15 horas a 90 °C a cuya unión se añadieron ácido fórmico adicional (1,26 g) y ácido sulfúrico concentrado (549 mg). La mezcla se agitó durante un adicional de 3 horas a 90 °C, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (520 mg).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s a, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 2 H).

Ejemplo 305: 1-(2-bromo-4-clorofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-1,2,4-triazol

A una solución de N,N-dimetilformamida (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 304 se le añadieron se añadieron secuencialmente carbonato potásico (452 mg) y 4-metoxibencilcloruro (256 mg) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (120 mg).

TLC: Fr 0,87 (acetato de etilo al 66% en hexano).

Ejemplo 307: (3S)-7-(2-amino-5-metil-3-piridinil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato de etilo

A una solución de 1,4-dioxano (20 ml) de 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (1,0 g) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,63 g) y acetato potásico (788 mg) y la mezcla se desgasificó con argón. Después, se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (218 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 110 °C antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró y el filtrado se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo resultante se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 282 como se detalla en el Ejemplo 283 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (290 mg).

CL/EM *t_R* 3,32 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 314 (M+H)^d.

Ejemplo 309: [4-(2-[(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 41 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 7 en la operación, se usó pinacol éster del ácido 2-amino-5-metilfenilborónico) RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 7,50 (d, 3 H), 7,45 - 7,37 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,07 - 2,89 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,40 - 2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 310: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 283 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 297)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,79 - 8,58 (m, 1 H), 7,83 - 7,65 (m, 3 H), 7,65 - 7,30 (m, 5 H), 6,04 - 5,81 (m, 2 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,74 - 3,59 (m, 3 H), 3,49 - 3,36 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,55 (s a, 1 H), 2,43 - 2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 311: 1-(2-bromo-4-fluorofenil)-1H-tetrazol

A una solución de ácido acético glacial (10 ml) de 2-bromo-4-fluoroanilina (570 mg) se le añadió ortoformiato de trimetilo (1 ml) seguido después de 30 minutos por azida sódica (5,93 g) y la mezcla se agitó durante 7 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. La suspensión formada de esta manera se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 60% en hexano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (700 mg).

TLC Fr 0,26 (acetato de etilo al 25 % en hexano).

Ejemplo 312: [4-(2-((3S)-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo 1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 283 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 311)

TLC Fr 0,33 (metanol al 5 % en acetato de etilo, NH Sílice)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,78 (m, 1 H), 7,63 - 7,51 (m, 4 H), 7,49 - 7,37 (m, 3 H), 5,94 (s ap., 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,68 - 3,63 (m, 3 H), 3,30 - 3,21 (m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,46 - 2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 313: 1-[2-yodo-4-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazol

Se trató 2-yodo-4-trifluorometilanilina (861 mg) como se detalla en el Ejemplo 311 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (873 mg).

TLC Fr 0,24 (acetato de etilo al 25 % en hexano).

Ejemplo 315: ácido 2-(4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1(2H)-piridinil)propanoico

Una suspensión de 4-hidroxi-6-metil-2-pirona (2,52 g) y DL-alanina (1,78 g) en hidróxido sódico 1 M (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 horas. A la mezcla de reacción, una solución acuosa de 1 M ácido clorhídrico (22 ml) se le añadió y el precipitado resultante se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con ácido clorhídrico 1 M y se secó al vacío para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,3 g).

CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 198 (M+H)^d.

Ejemplo 316: 2-(4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1(2H)piridinil)propanoato de etilo

Una suspensión de etanol (15 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 315 (2,3 g) se trató con ácido sulfúrico concentrado (43 µl) y la mezcla se agitó durante 15 horas a 90 °C. El precipitado próximo se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,78 g).

CL/EM t_R 3,47 minutos; EM (ES⁺) m/z 226 (M+H)^d.

Ejemplo 320: 4-cloro-2-(6-cloro-2-metil-4-pirimidinil)anilina

A una solución de 1,4-dioxano (150 ml) de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (2,0 g) agitada en una atmósfera de argón se le añadió 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3,11 g) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (18,5 ml). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,71 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100 °C. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se trituró con diclorometano para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,6 g).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 6,13 (s a, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

Ejemplo 321: 6-(2-amino-5-clorofenil)-2-metil-4(3H)-pirimidinona

Una suspensión del compuesto preparado en el Ejemplo 320 (1,2 g) en ácido clorhídrico 5 M (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con etanol y tolueno para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,7 g).

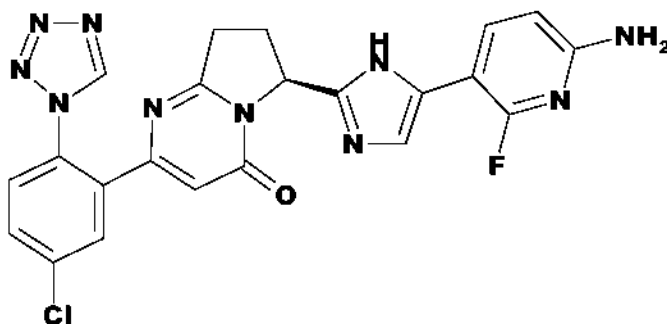
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,38 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 4,50-3,50 (osc. m, 3 H). Ejemplo 322: [4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metil-6-oxo-1(6H)-pirimidinil]acetato de 2-metil-2-propanilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (30 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 321 (0,69 g) se le añadieron bromoacetato de *tert*-butilo (0,45 ml) y carbonato potásico (1,06 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 15 al 50 % en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (370 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,38 (s a, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H).

Ejemplo 324: [4-(bromoacetil)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

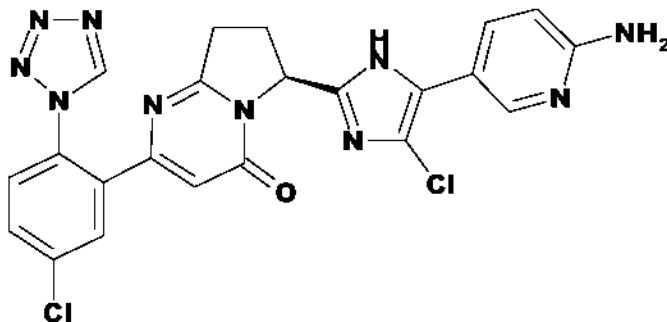
La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 78 se realizó a partir de 4-aminoacetofenona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 77 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo)
TLC Fr 0,40 (acetato de etilo al 50% en hexano).

Ejemplo 329: (6S)-6-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 35 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 215).

CL/EM t_R 2,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 491 (M+H)^b

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s a, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,36 (dd, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,26 (s a, 2 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,18 (ddd, 1 H), 2,76 (ddd, 1 H), 2,59 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 330: (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

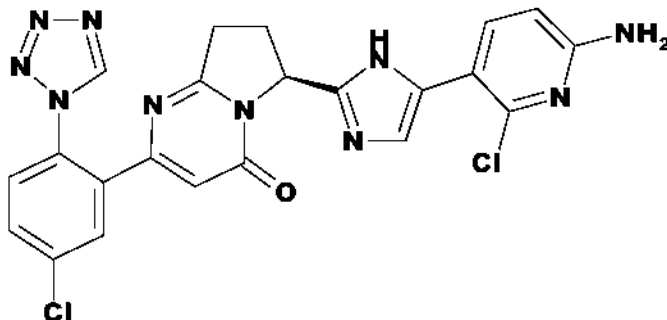
La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 35 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes

propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193).

CL/EM t_R 2,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 507 (M+H)^b

RMN ¹H (300 MHz, metanol- d_4) δ 9,45 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 - 7,73 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,30 - 3,22 (m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (dc, 1 H), 2,34 (ddt, 1 H).

Ejemplo 331: (6S)-6-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

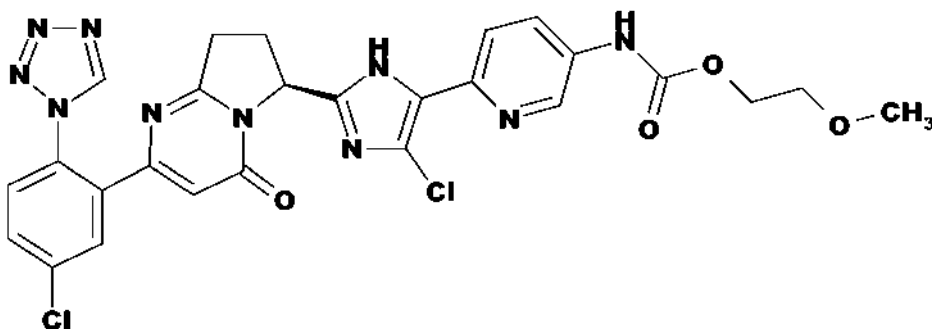


La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 35 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209).

TLC Fr 0,40 (metanol al 10 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,02 - 7,91 (m, 2 H), 7,88 - 7,72 (m, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 6,55 - 6,24 (m, 4 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,25 - 3,07 (m, 1 H), 2,83 - 2,66 (m, 1 H), 2,59 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,31 - 2,13 (m, 1 H).

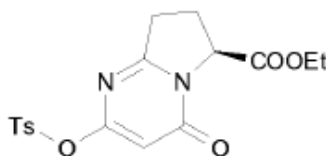
Ejemplo 332: [6-(4-cloro-2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il]-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo



La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 55 → Ejemplo 128 → Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 35 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 219. En la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 609 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,09 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 4,25 (dd, 2 H), 3,61 - 3,57 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,08 (td, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,18 - 2,08 (m, 1 H).

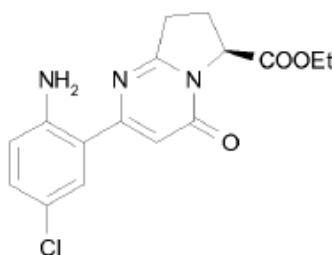
Ejemplo 333: (6S)-2-[(4-metilbencenosulfonil)oxi]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



A una suspensión en agitación de (2S)-5-aminopirrolidin-2-carboxilato de etilo [J. Org. Chem. 52(26), 5717 (1987)] (300 mg), sal potásica del monoetil éster del ácido malónico (531 mg) y EDC.HCl (598 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió diisopropiletilamina (0,326 ml). La suspensión se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 5 °C, después se trató con diisopropiletilamina (0,326 ml) y cloruro de p-toluenosulfonilo (357 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió agua en la mezcla de reacción. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (362 mg)

CL/EM t_R 1,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 401 (M+Na), 379 (M+H)^a.

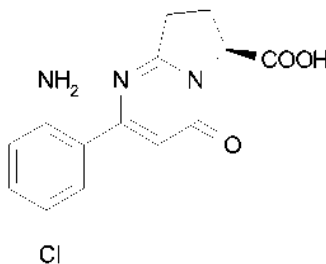
Ejemplo 334: (6S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



A una mezcla del compuesto preparado en el Ejemplo 333 (30 g), 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (24,1 g) y trifenilfosfina (2,08 g) en tolueno (360 ml), se le añadieron carbonato sódico (25,2 g,) en agua (120 ml) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,78 g). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas en una atmósfera de argón. Los materiales insolubles se retiraron por filtración. El residuo resultante se lavó con acetato de etilo (150 ml) y agua (150 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (90 ml), se secaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 70 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (19,3 g).

CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 334 (M+H)^a.

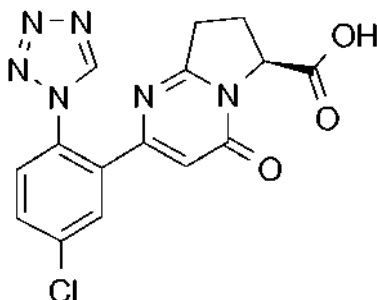
Ejemplo 335: ácido (6S)-2-(2-amino-5-clorofenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a] pirimidin-6-carboxílico



Una suspensión del compuesto preparado en el Ejemplo 334 (17,5 g) en ácido clorhídrico 2 M (160 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 90 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 1,4-dioxano y se secó para dar el compuesto del título (10,4 g) como la sal clorhidrato. El filtrado se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidróxido sódico 5 M a pH 3-4. La mezcla acuosa se saturó con amonio sulfato y se extrajo con acetato de etilo/metanol (85/15). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título (7,2 g) en forma de la base libre.

CL/EM t_R 1,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 306 (M+H)^a.

Ejemplo 336: ácido (6S)-2-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico

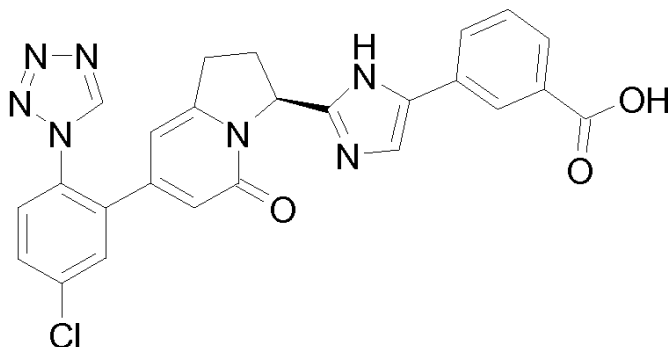


5

El compuesto preparado en el Ejemplo 335 (4,34 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,24 g).

CL/EM t_R 1,40 minutos; EM (ES⁺) m/z 739 (2M+Na), 381 (M+Na), 359 (M+H), 331 (M-N₂+H)^a.

10 Ejemplo 337: ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico



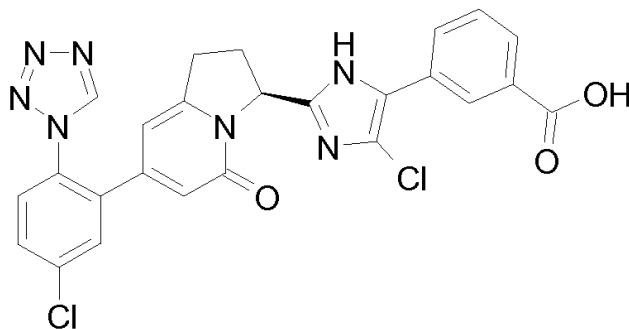
15 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 37 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 11 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó 3-(2-bromoacetil)benzoato de metilo [J. Med. Chem., 13(4), 674 (1970)]).

CL/EM t_R 3,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b

20 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,32 (s ap., 1 H), 7,93 - 7,84 (m, 2 H), 7,78 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,48 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,62 (m, 1 H), 2,55 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 338: ácido 3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico

25



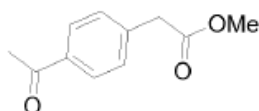
30 A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 337 (90 mg) se le añadió una solución de 1,3-dicloro-5,5-dimetil imidazolidin-2,4-diona (25 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa al 20 % de tiosulfato sódico (1 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos antes de diluirse con agua y extraerse en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en

acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)]] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (18 mg).

CL/EM t_R 3.88 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b

RMN ^1H (500 MHz, $\text{metanol-}d_4$) δ 9,38 (s, 1 H), 8,40 (s ap., 1 H), 8,04 - 7,92 (m, 2 H), 7,79 - 7,68 (m, 3 H), 7,58 (t, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,53 - 3,41 (m, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (m, 1 H), 2,46 - 2,34 (m, 1 H).

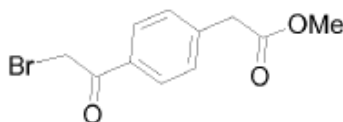
Ejemplo 339: 2-(4-acetilfenil)acetato de metilo



Se trató (4-bromofenil)acetato de metilo (0,50 g) como se detalla en el Ejemplo 139 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,26 g).

CL/EM t_R 1,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 234 (M+H+MeCN), 193 (M+H)^a.

Ejemplo 340: 2-[4-(2-bromoacetil)fenil]acetato de metilo



A una solución de diclorometano (4 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 339 (0,21 g) se le añadió bromo (53 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (0,28 g).

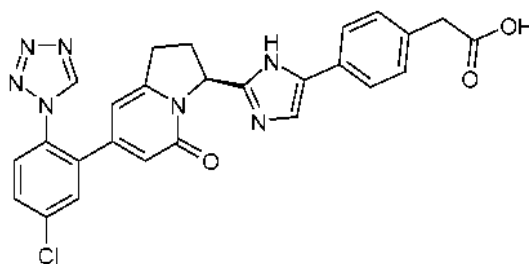
CL/EM t_R 1,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 271 y 273 (M+H)^a.

Ejemplo 341: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]acetato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 340 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 528 (M+H)^a.

Ejemplo 342: ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético

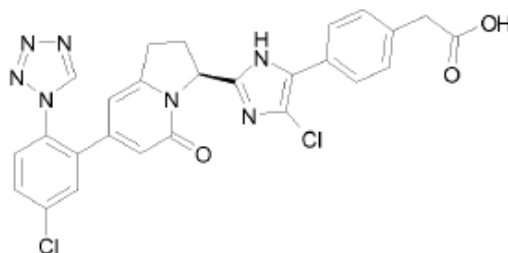


A una solución de 1,4-dioxano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 341 (90 mg) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (0,85 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21 mg).

CL/EM t_R 2.96 minutos: EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,39 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,05 (s a, 1 H), 7,86 - 7,80 (m, 2 H), 7,77 - 7,69 (m, 3 H), 7,41 (d, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,27 - 3,24 (m, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 343: ácido [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético



5 La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 342 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 341 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

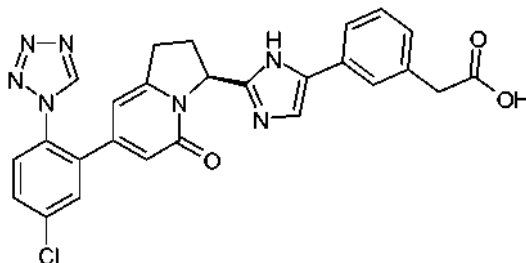
10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,40 - 3,20 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,60 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H).

Ejemplo 344: 2-(3-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il-1H-imidazol-5-il)fenil]acetato de metilo

15 La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 340 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de (3-bromofenil)acetato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,57 minutos; EM (ES⁺) m/z 528 (M+H)^a.

20 Ejemplo 345: ácido [3-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético

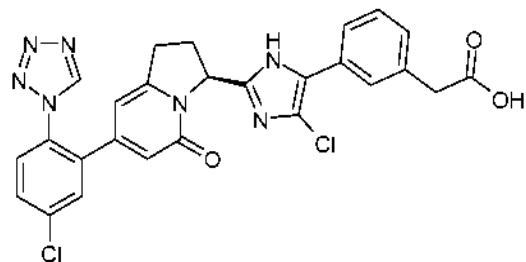


25 El compuesto preparado en el Ejemplo 344 (270 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 342 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (260 mg).

CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s a, 1 H), 12,15 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,87 - 7,74 (m, 3 H), 7,62 - 7,54 (m, 2 H), 7,51 (s a, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,10 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,65 (d, 1 H), 3,40 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,55 - 2,45 (osc. m, 1 H), 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 346: ácido [3-(4-cloro-2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético



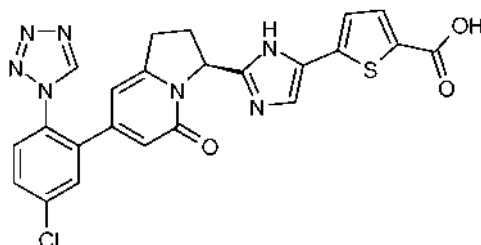
35 La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 342 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 344 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s a, 1 H), 12,42 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,89 - 7,75 (m, 3 H), 7,65 - 7,56 (m,

2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,58 - 2,53 (m, 1 H), 2,20 (t ap., 1 H).

Ejemplo 347: ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

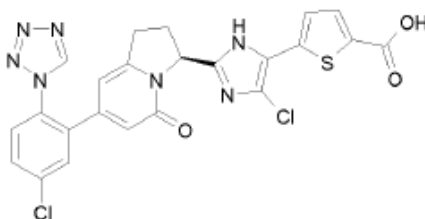


La misma operación como en el Ejemplo 234 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 8 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del ácido 5-(metoxycarbonil)tiófeno-2-carboxílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 11).

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,49 (tdd, 1 H).

Ejemplo 348: ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

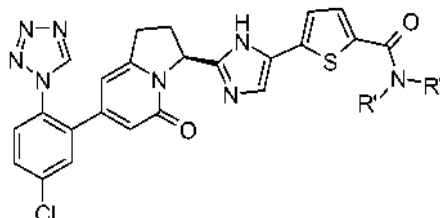


El compuesto preparado en el Ejemplo 347 (95 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (17 mg).

CL/EM t_R 3,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,65 (m, 4 H), 7,38 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 349 (1) a Ejemplo 349 (3)



Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 347 usando las sales de clorhidrato de amina correspondientes, empleando el método como se detalla en el Ejemplo 114.

Ejemplo 349 (1): 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 505 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77-7,67 (m, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,58 (m, 1 H), 2,54 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 349 (2): 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-metil-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H)^b

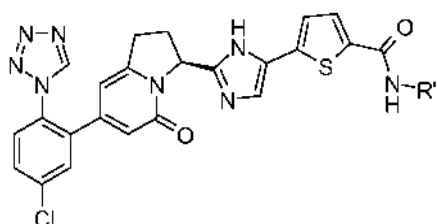
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78-7,64 (m, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,68-2,57 (m, 1 H), 2,53-2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 349 (3): 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-etil-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,40 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,63 (m, 3 H), 7,57 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,49 - 3,33 (m, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,59 (m, 1 H), 2,46 (tt, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ejemplo 350 (3)



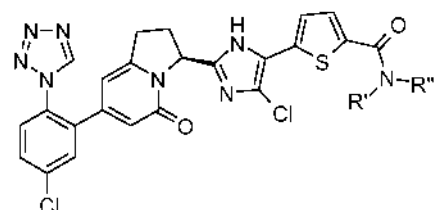
Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 347 usando las aminas correspondientes, empleando el método como se detalla en el Ejemplo 70.

Ejemplo 350 (3): 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 2,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 618 (M+H), 309,5 [(M+2H)/2]^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,70 (ap. t, 4 H), 3,51 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,43 (m, 8 H).

Ejemplo 351 (1) a Ejemplo 351 (3)



Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 348 usando las sales de clorhidrato de amina correspondientes, empleando el método como se detalla en el Ejemplo 114.

Ejemplo 351 (1): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,57 minutos; EM (ES⁺) m/z 539 y 541 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,31 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89-7,76 (m, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,54 - 7,19 (m, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,33 - 3,21 (osc. m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,60 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,25 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 351 (2): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-metil-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 553 y 555 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,29 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,50 (s ap., 1 H), 7,88 - 7,76 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H),

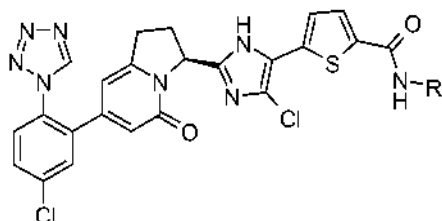
7,39 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,31 - 3,20 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,76 (d, 3 H), 2,59 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,27 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 351 (3): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-etil-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 567 y 569 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,28 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,52 (s ap., 1 H), 7,90 - 7,75 (m, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,31 - 3,19 (m, 3 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,60 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 1 H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 352 (3)



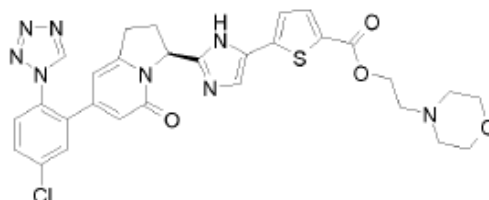
Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 350 (3) usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 352 (3): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-2-tiofenocarboxamida

CL/EM t_R 2,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 652 y 654 (M+H), 326,5 y 327,5 [(M+2H)/2]^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,76 - 3,66 (m, 4 H), 3,53 (t, 2 H), 3,43 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,59 (t, 2 H), 2,55 (s a ap., 4 H), 2,41 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 355: 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo

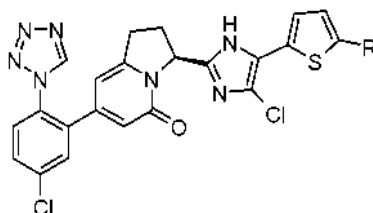


A una suspensión de diclorometano (15 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 347 (150 mg) se le añadió cloruro de oxalilo (75,3 μ l) seguido de una gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se volvió a disolver en diclorometano (15 ml). A esta solución enfriada (0 °C), se le añadieron N-(2-hidroxietil)morfolina (108 μ l) y trietilamina (124 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 5 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (60 mg).

CL/EM t_R 1,72 minutos; EM (ES⁺) m/z 619 (M+H), 310 [(M+2H)/2]^e

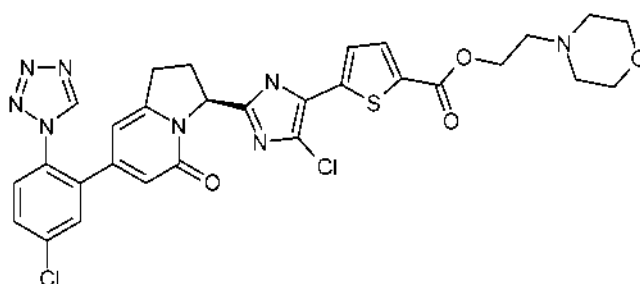
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 3 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,45 (s a, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 4,43 (t, 2 H), 3,72 - 3,68 (m, 4 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,77 (t, 2 H), 2,69 - 2,61 (m, 1 H), 2,62 - 2,56 (m, 4 H), 2,50 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 356 (3)



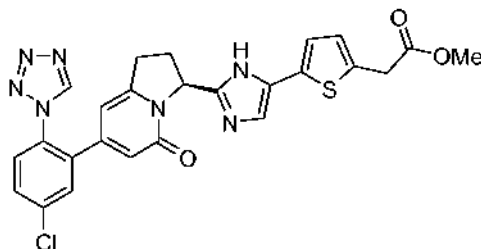
- 5 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en el Ejemplo 355 usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 356 (3): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo



CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 653 y 655 (M+H), 327 y 328 [(M+2H)/2]^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,47 (t, 2 H), 3,73 - 3,69 (m, 4 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,82 (t, 2 H), 2,69 - 2,61 (m, 5 H), 2,42 - 2,33 (m, 1 H).

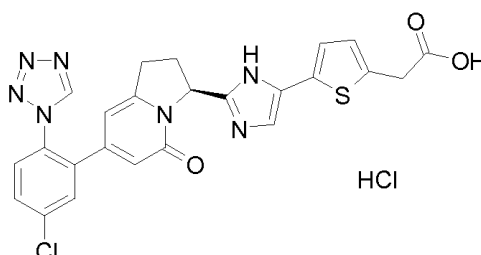
Ejemplo 357: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acetato de metilo



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-[5-(2-cloroacetil)tiofen-2-il]acetato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,46 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,43 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,46 (tdd, 1 H).

Ejemplo 358: clorhidrato del ácido [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acético

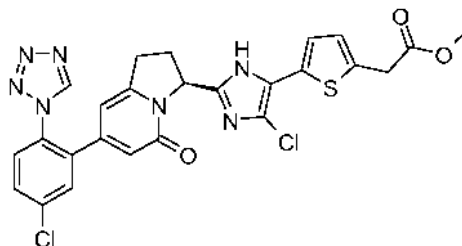


El compuesto preparado en el Ejemplo 357 (18,2 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 342 para dar, en trituración con una mezcla 9:1 de diclorometano y acetonitrilo, el compuesto del título como la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas (14,5 mg).

CL/EM t_R 3,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,94 - 7,55 (m, 4 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,96 (s ap., 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,31 - 3,24 (osc. m, 1 H), 3,11 - 3,01 (m, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,37 - 2,26 (m, 1 H).

10 Ejemplo 359: [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acetato de metilo

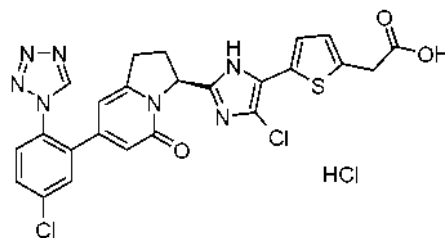


15 El compuesto preparado en el Ejemplo 357 (69 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (35 mg).

CL/EM t_R 4,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 568 y 570 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,37 (s a, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,59 - 7,53 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,50 - 3,38 (m, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,54 - 2,41 (m, 1 H).

20 Ejemplo 360: clorhidrato del ácido [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acético

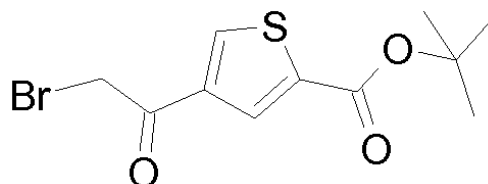


25 El compuesto preparado en el Ejemplo 359 (20 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 342 para dar, en trituración con una mezcla 9:1 de diclorometano y acetonitrilo, el compuesto del título como la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas (11,5 mg).

CL/EM t_R 3,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 y 556 (M+H)^b

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s a, 1 H), 12,61 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,86 - 7,76 (m, 3 H), 7,25 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,33 - 3,22 (m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,49 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,11 (m, 1 H).

35 Ejemplo 361: 4-(2-bromoacetil)tiofeno-2-carboxilato de terc-butilo



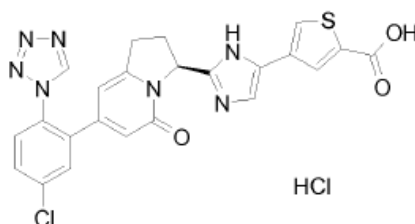
A una solución de tetrahidrofurano (100 ml) de 4-acetiltiofeno-2-carboxilato de terc-butilo [patente EP1357123, 2003] (7,91 g) se le añadió una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (12,5 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (100 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 20 % en heptanos) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (7,73 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 1,60 (s, 9 H).

Ejemplo 362: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 361 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 562 (M+H)^a
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,34 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H), 1,59 (s, 9 H).

Ejemplo 363: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

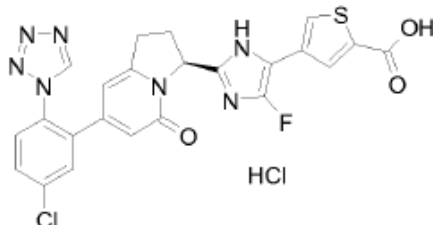
A una solución de 1,4-dioxano (60 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 362 (3,0 g) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (26,7 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. En enfriamiento, el disolvente se redujo en volumen al vacío para dar un precipitado que se aisló por filtración y se lavó con agua. El secado de la torta de filtro al vacío dio el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,28 g).

CL/EM t_R 1,47 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^a RMN ¹H(500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,63 (s a, 1 H), 13,42 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,88 - 7,77 (m, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,32 - 3,28 (m, 1 H), 3,15 - 3,04 (m, 1 H), 2,76 - 2,60 (m, 1 H), 2,39 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 364: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)tiófeno-2-carboxilato de terc-butilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 362 (100 mg) se le añadieron carbonato sódico (24,5 mg) y Accufluor® (126 mg) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 - 100% en heptanos) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29 mg).

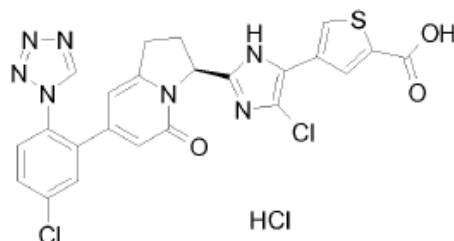
CL/EM t_R 2,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+Na), 524 [M-C(CH₃)₃+H]^a
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,40 - 2,33 (m, 1 H), 1,59 (s, 9 H).

Ejemplo 365: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 364 (26 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 363 para dar, en concentración de la mezcla de reacción, el compuesto del título como la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas (25 mg).

CL/EM t_R 3,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,12 (muy s a, 1 H), 12,97 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,81 - 7,77 (m, 3 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 3,33 - 3,23 (m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,54 (m, 1 H), 2,22 - 2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 366: clorhidrato del ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



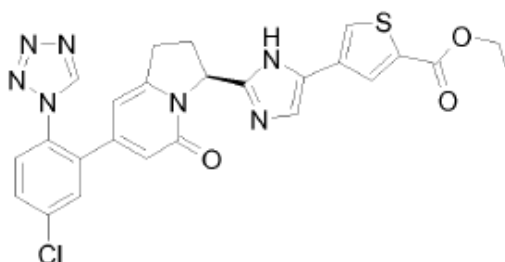
5

La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 362 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 y 542 (M+H)^b

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,24 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,32 - 3,24 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,53 (m, 1 H), 2,19 (t, 1 H).

Ejemplo 367: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo



15

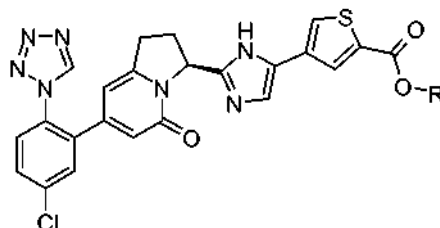
A una suspensión de N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 363 (80 mg) se le añadieron etanol (92 µl), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)[tris(dimetilamino)]fosfonio (77 mg) y N,N-diisopropiletilamina (68 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 - 100 % en heptanos, después metanol del 0 - 5 % en acetato de etilo) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (59 mg).

25 CL/EM t_R 3,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,34 (c, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,46 (s a ap., 1 H), 1,37 (t, 3 H).

Ejemplo 368 (1) a Ejemplo 368 (7)

30



Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 363 usando los correspondientes alcoholes disponibles comercialmente, empleando el método como se detalla en el Ejemplo 367.

35

Ejemplo 368 (1): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizin)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isopropilo

Nota: en este caso, la reacción se calentó a 50 °C durante un adicional de 24 horas para lograr la conversión suficiente al éster.

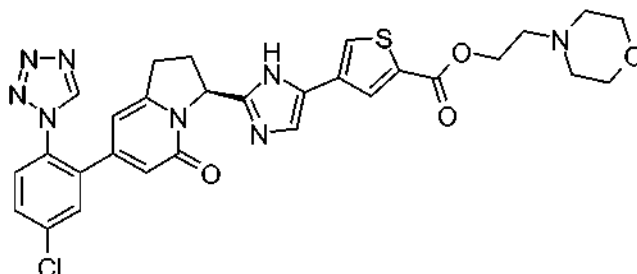
CL/EM t_R 3,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,19 (td, 1 H), 3,50 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,52 - 2,39 (m, 1 H), 1,37 (d, 6 H).

Ejemplo 368 (2): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 3-metilbutilo

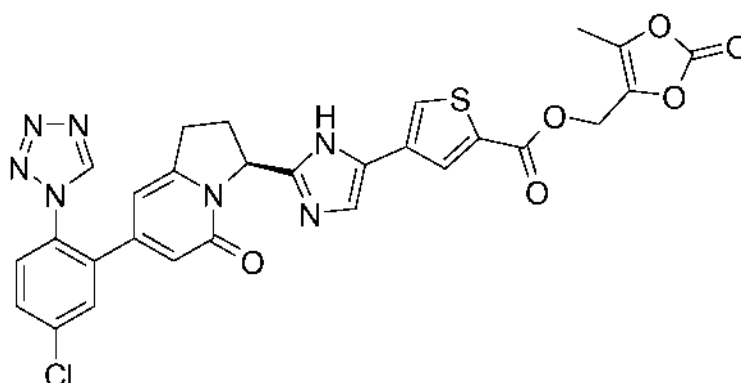
CL/EM t_R 4,32 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,35 (t, 2 H), 3,52 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H), 1,85 - 1,72 (m, 1 H), 1,66 (c ap., 2 H), 0,99 (d, 6 H).

Ejemplo 368 (3): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo

CL/EM t_R 2,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 619 (M+H), 310 [(M+2H)/2]^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,35 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,45 (t, 2 H), 3,72 - 3,67 (m, 4 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,78 (t, 2 H), 2,68 - 2,54 (m, 5 H), 2,46 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 368 (4): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo

CL/EM t_R 3,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 618 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,79 - 7,65 (m, 3 H), 7,34 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,54 - 3,37 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,72 - 2,55 (m, 1 H), 2,54 - 2,31 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H).

Ejemplo 368 (5): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de fenilo

CL/EM t_R 4,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 582 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,65 (m, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 7,32 - 7,27 (m, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H),

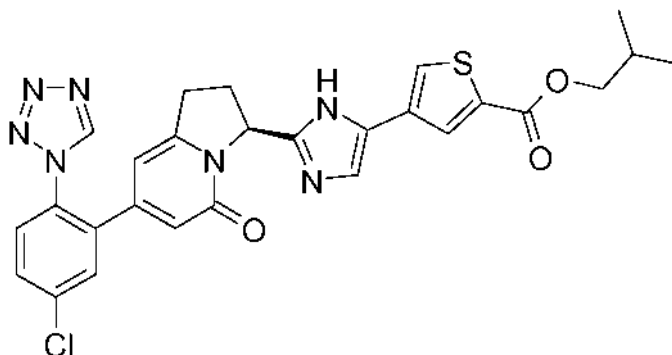
3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,48 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 368 (6): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo

CL/EM t_R 4,55 minutos; EM (ES⁺) m/z 622 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 3 H), 7,58 (s a, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,45 - 3,34 (osc. m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,88 (c, 4 H), 2,55 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,28 (m, 1 H), 2,06 (quintuplete, 2 H).

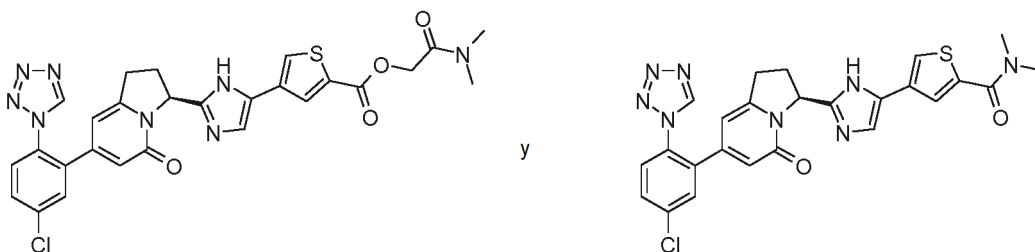
Ejemplo 368 (7): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isobutilo



CL/EM t_R 4,06 minutos; EM (ES⁺) m/z 562 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,65 (m, 1 H), 7,36 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,09 (d, 2 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H), 2,06 (td, 1 H), 1,02 (d, 6 H).

Ejemplo 369 (1) y compuesto 369 (2): 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo y 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-N,N-dimetil-2-tiofenocarboxamida



El compuesto preparado en el Ejemplo 363 (100 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 367 para dar los dos compuestos del título que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 369 (1): 20 mg

CL/EM t_R 3,15 minutos; EM (ES⁺) m/z 591 (M+H)^b

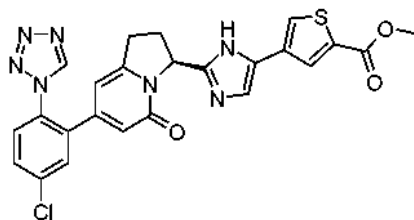
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,63 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,52 - 3,40 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,71 - 2,56 (m, 1 H), 2,51 - 2,40 (m, 1 H).

Compuesto 369 (2): 12 mg

CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 4 H), 7,70 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,25 (muy s a, 6 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,51 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 370: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo

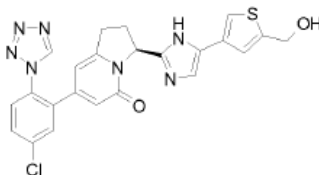


5 A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 363 (100 mg) en una mezcla 4:1 de diclorometano y metanol (2,5 ml) se le añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (296 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 - 100 % en heptanos, después metanol del 0 - 10% en acetato de etilo) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (72 mg).

CL/EM t_R 3,46 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,77 - 7,71 (m, 2 H), 7,72 - 7,65 (m, 1 H), 7,32 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,52 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 371: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-3-[5-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona



20 A una solución de tetrahidrofurano (6 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 370 (66 mg) se le añadió una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,13 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió una solución 1,2 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,13 ml), después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa al 10 % tartrato de sodio y potasio (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 10 % en diclorometano) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (36 mg).

CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 492 (M+H)^b

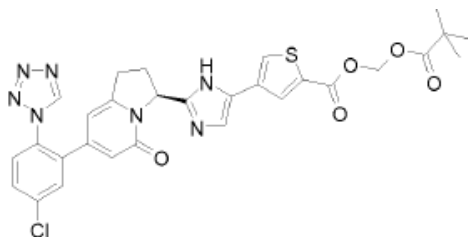
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,64 (m, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,49 - 3,37 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,44 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 372: ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-1-[(prop-2-en-1-iloxi)carbonil]-1H-imidazol-5-il)tiofeno-2-carboxílico

A una suspensión en acetonitrilo (8 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 363 (400 mg) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,34 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloroforniato de alilo (84 µl) en acetonitrilo (0,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 16 horas antes de diluirse con acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que se alcanzó el pH 2. La capa acuosa se lavó con diclorometano, después con una mezcla 9:1 de diclorometano y propan-2-ol. Las capas de diclorometano combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se trituró con acetato de etilo. El aislamiento de los sólidos por filtración dio el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (335 mg).

CL/EM t_R 1,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 590 (M+H)^a.

Ejemplo 373: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metilo



5

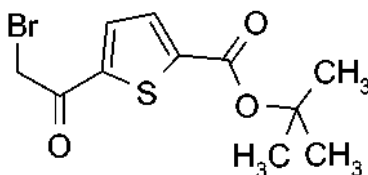
A una solución de N,N-dimetilformamida (4 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 372 (330 mg) se le añadió carbonato potásico (116 mg) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de pivalato de clorometilo (89 μ l) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 - 100 % en heptanos, después metanol del 0 - 10% en acetato de etilo) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (131 mg).

10

CL/EM t_R 4,17 minutos; EM (ES⁺) m/z 620 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,79 - 7,64 (m, 3 H), 7,36 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,54 - 3,35 (m, 1 H), 3,19 - 3,01 (m, 1 H), 2,78 - 2,53 (m, 1 H), 2,45 (s a ap., 1 H), 1,21 (s, 9 H).

15

Ejemplo 374: 5-(bromoacetil)-2-tiofenocarboxilato de 2-metil-2-propanilo

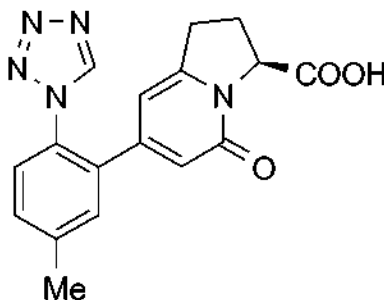


20

Se trató 5-acetilthiopheno-2-carboxilato de terc-butilo (4,5 g) como se detalla en el Ejemplo 361 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,9 g).
TLC Fr 0,25 (acetato de etilo al 10% en hexano).

25

Ejemplo 375: ácido 7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico



30

La misma operación como en el Ejemplo 7 \rightarrow Ejemplo 8 \rightarrow Ejemplo 9 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 7 en la operación, se usaron pinacol éster del ácido 2-amino-5-metilfenilborónico y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano).
TLC Fr 0,18 (metanol al 25 % en diclorometano).

35

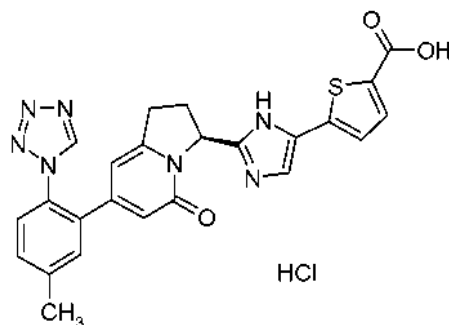
Ejemplo 376: clorhidrato del ácido 5-(2-((7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

40

La misma operación como en el Ejemplo 51 \rightarrow Ejemplo 52 \rightarrow Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 375 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 374).

CL/EM t_R 0,67 minutos; EM (IEN⁺) m/z 484 (M-H)^f
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55-7,42 (m, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,71 (m, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,50 - 2,02 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 377: clorhidrato del ácido 5-(4-cloro-2-{7-[5-metil(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



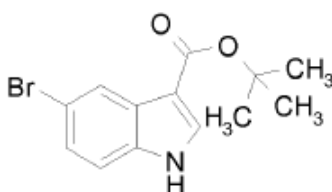
5

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 375 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 374).

10 CL/EM t_R 0,79 minutos; EM (IEN⁻) m/z 518 (M-H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,56-7,42 (m, 3 H), 5,94 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 2,60 - 2,10 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

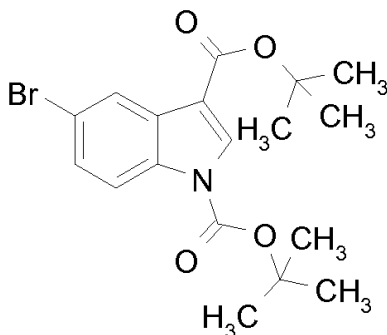
Ejemplo 378: 5-bromo-1H-indolo-3-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

15



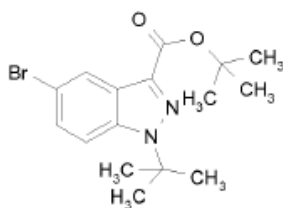
Una suspensión de ácido 5-bromo-1H-indolo-3-carboxílico (500 mg) en N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (2,5 ml) se agitó a 100 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 5 - 40 % en hexano) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (173 mg).
 20 CL/EM t_R 1,07 minutos; EM (IEN⁺) m/z 297 (M+H)^f.

25 Ejemplo 379: 5-bromo-1H-indolo-1,3-dicarboxilato de bis(2-metil-2-propanilo)



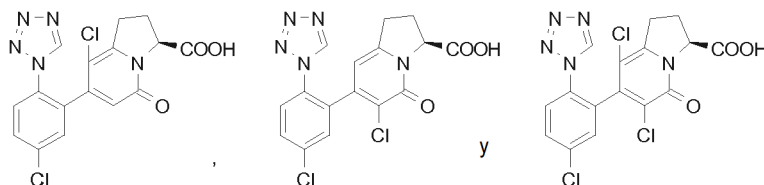
A una solución de diclorometano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 378 se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (153 mg), trietilamina (0,12 ml) y 4-dimetilaminopiridina (7,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 5 - 20 % en hexano) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (204 mg).

35 TLC Fr 0,70 (acetato de etilo al 25 % en hexano).

Ejemplo 381: 5-bromo-1-(2-metil-2-propanil)-1H-indazol-3-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

- 5 Se trató ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (395 mg) como se detalla en el Ejemplo 378 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (484 mg).
TLC Fr 0,91 (acetato de etilo al 33 % en hexano).

10 Ejemplo 383 (1), (2) y (3): ácido 8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico, ácido 6-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico y ácido 6,8-dicloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico



- 15 A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 9 (500 mg) se le añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (206 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 95% (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 Ejemplo 383 (1): 143 mg

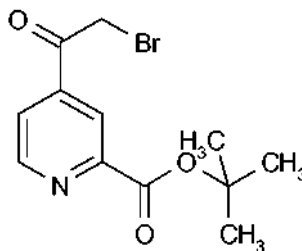
CL/EM t_R 0,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 392 y 394 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 383 (2): 121 mg

CL/EM t_R 0,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 392 y 394 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 383 (3): 75 mg

CL/EM t_R 0,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 426, 428 y 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 384: 4-(bromoacetil)-2-piridincarboxilato de 2-metil-2-propanilo

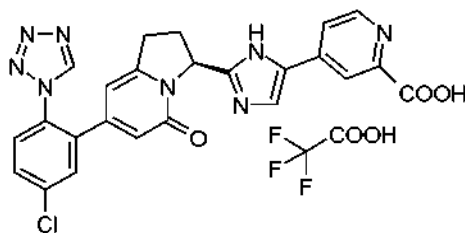
35

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 se realizó a partir del ácido 4-bromo-2-piridincarboxílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (d, 1 H), 8,50-8,46 (m, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 1,68 (s, 9 H).

40

Ejemplo 385: trifluoroacetato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

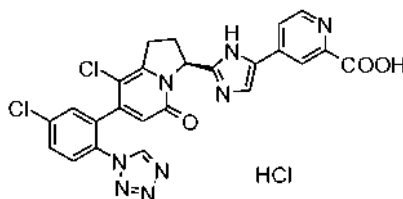


La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 384 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,75 - 5,67 (m, 1 H), 3,40 - 3,23 (m, 1 H), 3,14 - 2,97 (m, 1 H), 2,70 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 386: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

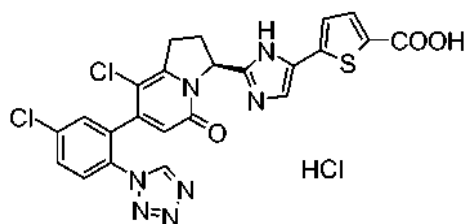


La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 384 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 383 (1)).

CL/EM t_R 0,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 535 y 537 (M+H)⁺.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 - 9,70 (m, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,59 - 8,47 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,27 - 8,17 (m, 1 H), 7,95 - 7,84 (m, 2 H), 7,74 - 7,67 (m, 1 H), 6,40 - 6,31 (m, 1 H), 5,94 - 5,77 (m, 1 H), 3,46 - 3,25 (m, 1 H), 3,24 - 3,10 (m, 1 H), 2,77 - 2,32 (m, 2 H).

Ejemplo 387: clorhidrato del ácido 5-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 374 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 383 (1)).

CL/EM t_R 0,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 y 542 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 - 9,65 (m, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,75 - 7,60 (m, 3 H), 7,45 - 7,20 (m, 1 H), 6,36 - 6,30 (m, 1 H), 5,80 - 5,69 (m, 1 H), 3,50 - 3,25 (m, 1 H), 3,22 - 3,05 (m, 1 H), 2,75 - 2,20 (m, 2 H).

Ejemplo 388: trifluoroacetato del ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 374 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades

físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 383 (1), se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

- 5 CL/EM t_R 0,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 574, 576 y 578 (M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 - 9,69 (m, 1 H), 7,91 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,66 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 6,34 - 6,28 (m, 1 H), 5,72 - 5,59 (m, 1 H), 3,40 - 3,22 (m, 1 H), 3,20 - 3,04 (m, 1 H), 2,75 - 2,15 (m, 2 H).

10 Ejemplo 389: trifluoroacetato del ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-6-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 374 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el

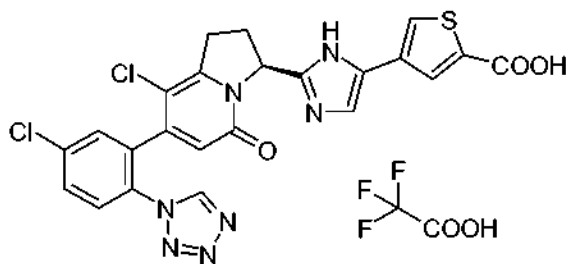
- 15 Ejemplo 383 (2), se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).
 CL/EM t_R 0,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 574, 576 y 578 (M+H)^f
 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1 H), 7,91 - 7,81 (m, 2 H), 7,77 - 7,65 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,71 - 5,57 (m, 1 H), 3,45 - 3,25 (m, 1 H), 3,20 - 3,03 (m, 1 H), 2,70 - 2,15 (m, 2 H).

Ejemplo 390: trifluoroacetato del ácido 5-(2-((3S)-6,8-dicloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

- 25 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 374 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 383 (3), se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal

- 30 de ácido trifluoroacético).
 CL/EM t_R 0,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 574, 576 y 578 (M+H)^f.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1 H), 7,99 - 7,88 (m, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69 - 7,61 (m, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 5,88 - 5,82 (m, 1 H), 3,53 - 3,35 (m, 1 H), 3,30 - 3,16 (m, 1 H), 2,75 - 2,30 (m, 2 H).

35 Ejemplo 391: trifluoroacetato del ácido 4-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

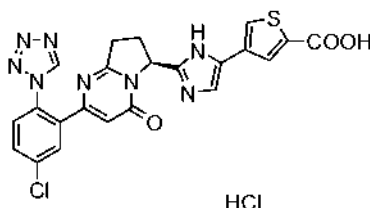


- 40 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 361 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 381 (1), se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal

- 45 de ácido trifluoroacético).
 CL/EM t_R 0,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 y 542 (M+H)^f.
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 - 9,67 (m, 1 H), 8,22 - 8,11 (m, 2 H), 8,00 - 7,85 (m, 3 H), 7,98 - 7,86 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,94 - 5,77 (m, 1 H), 3,45 - 3,10 (m, 2 H), 2,80 - 2,30 (m, 2 H).

50

Ejemplo 392: clorhidrato del ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

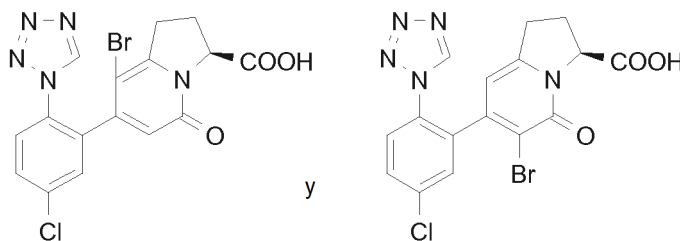


La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 361 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 336).

CL/EM t_R 0,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 507 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,90 - 7,80 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,83 - 5,74 (m, 1 H), 3,21 - 3,04 (m, 1 H), 2,96 - 2,81 (m, 1 H), 2,75 - 2,20 (m, 2 H).

Ejemplo 393 (1) y 393 (2): ácido 8-bromo-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico y ácido 6-bromo-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxílico



A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 9 (300 mg) se le añadió N-bromosuccinimida (117 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió tiosulfato sódico y la mezcla se agitó durante 0,5 horas antes de la concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100% (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

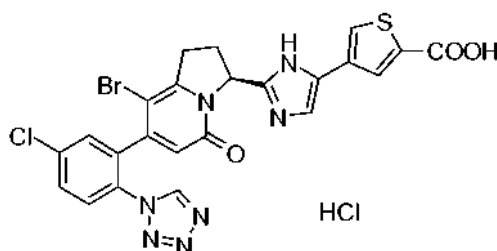
Ejemplo 393 (1): 145 mg

CL/EM t_R 0,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 436 y 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 393 (2): 100 mg

CL/EM t_R 0,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 436 y 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 394: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-8-bromo-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



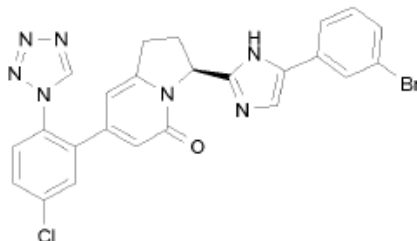
La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 361 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 393 (1)),

CL/EM t_R 0,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 584 y 586 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 - 9,64 (m, 1 H), 8,25 - 8,08 (m, 2 H), 7,96-7,82 (m, 3 H), 7,65 - 7,56 (m, 1 H),

6,37 - 6,33 (m, 1H), 5,96 - 5,81 (m, 1 H), 3,46-3,25 (m, 1 H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 2,65 - 2,30 (m, 2H).

Ejemplo 395: 3-[5-(3-bromofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina



5

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de la 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 y 536 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 396: (2E)-3-[3-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]acrilato de 2-metil-2-propanilo

A una solución de 1,4-dioxano (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 395 (30 mg) se le añadieron secuencialmente N,N-diciclohexilmetilamina (18 μ l) y acrilato de terc-butilo (11 mg). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (1,4 mg) y la mezcla de reacción se irradió en condiciones de microondas (100 W) a 110 °C durante 10 minutos antes de la concentración. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (15 mg).

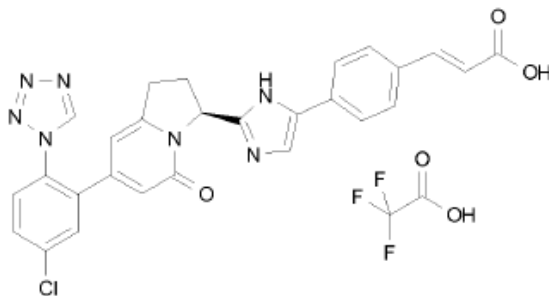
15

20

CL/EM t_R 0,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 582 (M+H)⁺.

Ejemplo 397: clorhidrato del ácido (2E)-3-[3-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]acrílico

25



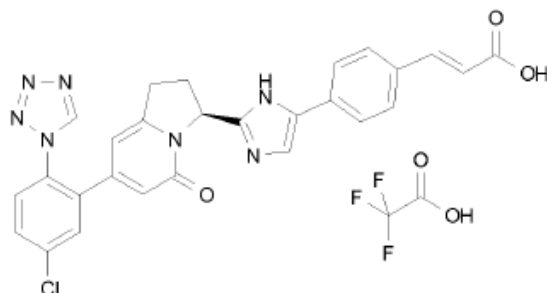
El compuesto preparado en el Ejemplo 396 (22 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 363 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20 mg).

30

CL/EM t_R 0,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 526 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1 H), 8,22 - 8,16 (m, 1 H), 7,90 - 7,79 (m, 3 H), 7,80 - 7,50 (m, 5 H), 6,67 (d, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,86 - 5,77 (m, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 1 H), 3,19 - 3,02 (m, 1 H), 2,80 - 2,20 (m, 2 H).

Ejemplo 398: trifluoroacetato del ácido (2E)-3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acrílico

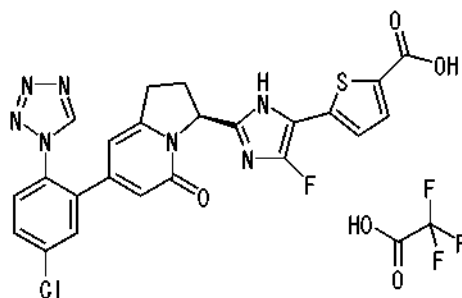


La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 396 → Ejemplo 363 se realizó a partir de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,67 minutos; EM (ES⁺) m/z 526 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,15 - 7,70 (m, 8 H), 7,58 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,80 - 5,75 (m, 1 H), 3,50 - 3,20 (m, 1 H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,70 - 2,20 (m, 2 H).

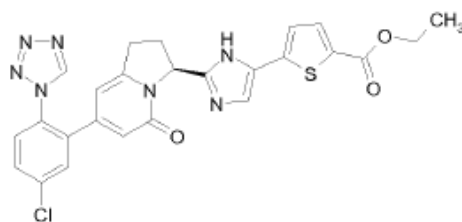
Ejemplo 399: trifluoroacetato del ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 364 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 374 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,80 minutos; EM (IEN⁺) m/z 522 (M-H)⁺ RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1 H), 7,80 - 7,62 (m, 4 H), 7,19 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,65 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,37 (m, 1H).

Ejemplo 401: 15-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo



La misma operación como en el Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del éster etílico del ácido 5-acetil-tiopheno-2-carboxílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC Fr 0,28 (acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,88 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,33 (c, 2 H), 3,50 - 3,30 (m, 2 H), 3,10 - 2,95

(m, 1 H), 2,55 - 2,40 (m, 1 H), 1,37 (t, 3H).

Ejemplo 402: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(1-oxido-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma secuencia operacional como en el Ejemplo 78 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 4-acetilpiridin-N-óxido [patente WO9509853] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (s a, 0,7 H), 9,69 (s, 1 H), 8,29 (s, 0,3 H), 8,12 (d, 2 H), 7,75 - 7,89 (m, 3 H), 7,73 (s a, 1H), 7,66 (d, 2 H), 5,96 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 (s a, 1 H), 2,29 (t, 1 H).

Ejemplo 403: (3S)-3-[5-(3-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 173(21) (350 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 74 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (288 mg).

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 6,82 - 7,35 (m, 4 H), 6,62 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,35 - 4,75 (m, 1 H), 3,36 - 3,49 (m, 1 H), 3,02 - 3,14 (m, 1 H), 2,61 (cd, 1 H), 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 404 (1) a Ejemplo 404 (3)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 403 y los correspondientes cloruros de ácido o cloroformatos usando el método como se detalla en el Ejemplo 128.

Ejemplo 404 (1): [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,25 minutos; EM (ES⁺) m/z 573 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s a, 1 H), 9,51 - 9,86 (m, 2 H), 7,68 - 7,93 (m, 4 H), 7,03 - 7,45 (m, 4 H), 5,82 - 6,11 (2 x s, 2 H), 5,51 - 5,75 (m, 1H), 4,12 - 4,25 (m, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,30 - 2,42 (m, 1 H).

Ejemplo 404 (2): [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,91 (d, 0,66 H), 8,62 - 8,49 (m, 0,34 H), 8,09 (t, 0,66 H), 7,79 - 7,60 (m, 4,33 H), 7,45 - 7,10 (m a, 4 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,57 (m, 1 H), 2,56-2,31 (m, 1H).

Ejemplo 404 (3): N-[3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,33 - 7,26 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,59 (m, 1 H), 2,50 - 2,41 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

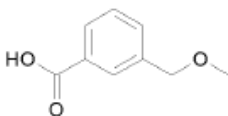
Ejemplo 405 (1) a Ejemplo 405 (2)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se prepararon usando los correspondientes ácidos carboxílicos a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 en el proceso del Ejemplo 234 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 405 (1): 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizil)-1H-imidazol-5-il)benzoato de metilo

CL/EM t_R 3,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,69 (m, 1 H), 2,45 - 2,54 (m, 1 H).

Ejemplo 406: ácido 3-(metoximetil)benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-bromometil benzoico (0,573 g) y carbonato potásico (691 mg) en metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (8 ml) se calentó y se agitó en atmósfera de nitrógeno a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado que contenía éster metílico del ácido 3-metoximetilbenzoico usado directamente en la siguiente etapa. se añadió hidróxido sódico 1 M (3,75 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua y se acidificó (pH~ 2) mediante la adición de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se saturó con salmuera y se secó para proporcionar el producto requerido en forma de un sólido de color blanco (395 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H).

Ejemplo 408: (3S)-3-[5-(3-acetilfenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma secuencia operacional como en el Ejemplo 340 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del 1,3-diacetilbenceno para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 3,40 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 498 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,31 (s a, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,86 (m, 2 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,62 (m, 2 H), 7,61 - 7,34 (m, 3 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,54 - 3,41 (m, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,60 (m, 4 H), 2,52 (s a, 1 H).

Ejemplo 409: (3S)-2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il]benzaldehído

La misma secuencia operacional como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del 3-(2-bromoacetil)benzaldehído [J. Med. Chem., 50(18), 4405 (2007)]¹ para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 1,64 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 484 (M+H)^a.

Ejemplo 410: 3-(2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)benzaldehído O-metiloxima

El compuesto preparado en el Ejemplo 409 (100 mg) se agitó vigorosamente con clorhidrato de hidroxilamina (35 mg) y acetato sódico (34 mg) en etanol (2,5 ml) durante una noche. La reacción se agitó durante un adicional de 6 días, el etanol se evaporó en una corriente de nitrógeno y se añadieron adicionalmente clorhidrato de hidroxilamina (70 mg) y acetato sódico (68 mg) en 2 ml de una mezcla 4:1 de ácido acético y agua. La reacción se calentó durante un adicional de 16 horas a 100 °C. El disolvente se evaporó y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,5 mg).

CL/EM *t_R* 3,60 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 513 (M+H)^b ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (m, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,50 (s a, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 7,39 - 7,35 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 4,08 (s a, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,49 - 2,45 (m, 1 H), 2,35 - 2,26 (m, 1 H).

Ejemplo 411: 3-(2-[(7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]benzamida

La misma secuencia operacional como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 117 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir de 3-(bromoacetil)benzonitrilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 2,97 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 499 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,76 (m, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (ddd, 1 H), 2,0 (m, 1 H).

Ejemplo 412: 3-(4-cloro-2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 173(20) (91 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (32 mg).

CL/EM t_R 4,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 515 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,06 - 7,99 (m, 2 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 7,67 - 7,61 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

5 Ejemplo 413: (3S)-3-[4-cloro-5-(3-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 173(22) (84 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (57 mg).

CL/EM t_R 3,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,65 (m, 1 H), 7,28 - 7,23 (m, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,76 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H).

15 Ejemplo 414: (3S)-3-[5-(2-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 74 se realizó a partir de 2-bromo-1-(2-nitrofenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,39 - 7,20 (m, 2 H), 7,04 - 6,93 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,68 (s a, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,69 - 2,47 (m, 2 H).

25 Ejemplo 415: [2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 414 (50 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30 mg).

CL/EM t_R 4,09 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s a, 1 H), 11,88 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,81 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 - 7,63 (m, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,53 - 3,45 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,62 - 2,54 (m, 1 H), 2,39 - 2,26 (m, 1 H).

35 Ejemplo 416: N-[2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 414 (20 mg) se trató con cloruro de acetilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (12,7 mg).

CL/EM t_R 3,45 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s a, 1 H), 11,96 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,86 - 7,78 (m, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 3,33 - 3,29 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,62 - 2,55 (m, 1 H), 2,30 (dd, 1 H), 1,93 (s, 3 H).

45 Ejemplo 417: 2-acetilbenzoato de prop-2-en-1-ilo

A una suspensión de N,N-dimetilformamida (60 ml) de ácido 2-acetil benzoico (5 g) se le añadió carbonato potásico (5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió bromuro de alilo (2,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua (50 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,04 g).

CL/EM t_R 1,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 205 (M+H)^a.

55 Ejemplo 418: 2-{1-[(trimetilsilil)oxi]etenil}benzoato de prop-2-en-1-ilo

A una solución de diclorometano (50 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 417 (2 g), trietilamina (3,06 ml) y bromo(trimetil)silano (2,33 ml) se le añadieron secuencialmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (30 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,53 g).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 7,64 - 7,57 (m, 1 H), 7,50 - 7,45 (m, 1 H), 7,41 (dt, 1 H), 7,34 (dt, 1 H), 6,03 (tdd, 1 H), 5,41 (cd, 1 H), 5,27 (cd, 1 H), 4,78 (td, 2 H), 4,63 (d, 1 H), 4,49 (d, 1H), 0,18 (s, 9 H).

65 Ejemplo 419: 2-(2-bromoacetil)benzoato de prop-2-en-1-ilo

A una solución de tetrahidrofurano (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 418 (2,53 g) se le añadió N-bromosuccinimida (1,63 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua (25 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (25 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina saturada, se secaron y se

concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,33 g).
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (dd, 1 H), 7,65 (dt, 1 H), 7,56 (dt, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 6,02 (tdd, 1 H), 5,43 (cd, 1 H), 5,33 (dd, 1 H), 4,83 (td, 2 H), 4,34 (s, 2 H).

Ejemplo 420: ácido 2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 419 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. La hidrólisis del éster alílico se produjo en las condiciones empleadas en la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en la operación.

CL/EM *t_R* 3,32 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 500 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (s a, 1 H), 9,98 (s a, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,80 - 7,64 (m, 3 H), 7,63 - 7,56 (m, 1 H), 7,56 - 7,49 (m, 2 H), 7,43 (t, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 3,34 - 3,19 (m, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,86 - 2,69 (m, 1 H), 2,36 (td, 1 H).

Ejemplo 421: 2-bromo-1-[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etan-1-ona

A una solución de diclorometano (3 ml) y ácido acético glacial (0,06 ml) de 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etanona (300 mg) se le añadió bromo (62,64 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) al residuo seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina saturada, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,37 g).

CL/EM *t_R* 2,34 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 325 (M+H)^a.

Ejemplo 422: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[3-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-imidazol-2-il}-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del Ejemplo 421 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 1,83 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 582 (M+H)^a.

Ejemplo 425: [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetato de etilo

A una solución de etanol (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 345 (39 mg) se le añadió ácido clorhídrico 2 M en éter (18,97 µl) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al residuo y después se neutralizó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución salina saturada, se secaron y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo del 50 % al 100 % en heptanos y después, metanol al 1 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30 mg).

CL/EM *t_R* 3,47 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 542 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 7,64 - 7,46 (m, 2 H), 7,42 - 7,26 (m, 2 H), 7,15 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 4,14 (c, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,51 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,57 - 2,44 (m, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

Ejemplo 426: [3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 346 (50 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 425 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (28 mg).

CL/EM *t_R* 4,07 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 576 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,65 - 7,60 (m, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,16 (c, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,45 - 2,35 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H).

Ejemplo 431: ácido 2-[3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]-2-metilpropanoico - ácido fórmico (1:1)

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 340 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 342 se realizó a partir del 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 542 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s a, 1 H), 12,11 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (m, 3 H), 7,70 - 7,61 (m, 1 H), 7,58 - 7,41 (m, 2 H), 7,35 - 7,24 (m, 1 H), 7,19 - 7,09 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,50 - 3,20 (osc. m, 1H), 3,00 (dd, 1 H), 2,53 - 2,47 (osc. m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H).

Ejemplo 432: ácido 2-[3-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]-2-metilpropanoico

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 340 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 342 se realizó a partir del 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s a, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,87 - 7,77 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,28 - 3,21 (m, 1 H), 3,06 - 2,91 (m, 1 H), 2,60 - 2,55 (m, 1 H), 2,26 - 2,16 (m, 1 H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 433: ácido 4-[2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro indolizin-3-il]-1H-imidazol-4-il]benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 37 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del 4-(2-bromoacetil)benzoato de etilo [Chem. Pharm. Bull., 54(9), 1318 (2006)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 11).

CL/EM t_R 3,14 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,96 - 7,74 (m, 7 H), 7,69 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,66 (m, 1 H), 3,35 (osc. m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,50 (osc. m, 1 H), 2,40 - 2,20 (m, 1 H).

Ejemplo 437: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il]benzamida

La misma operación como en el Ejemplo 114 → Ejemplo 78 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del ácido 4-propanoilbenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1 H), 7,97 - 7,89 (m, 2 H), 7,74 (m, 6 H), 6,16 - 6,08 (m, 2 H), 5,78 - 5,72 (m, 1 H), 3,52 - 3,42 (m, 1 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,52 - 2,36 (m, 4 H).

Ejemplo 438: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-metilbenzamida

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 78 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 4-bromo-3-metilbenzamida para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,82 (m, 4 H), 7,72 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 3,41 - 3,3 (obs, 2 H), 3,04 - 2,95 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 439: 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-fluorobenzamida

La misma operación como en el Ejemplo 234 → Ejemplo 84 → Ejemplo 52 → Ejemplo 117 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 517 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,10 (s a, 1 H), 7,80 - 7,64 (m, 5 H), 7,56 - 7,46 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,89 - 5,76 (m, 1 H), 3,56 - 3,43 (m, 1 H), 3,19 - 3,07 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,58 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 440: 5-(2-bromoacetil)piridin-2-carbonitrilo

Se trató ácido 6-cianopiridin-3-carboxílico (750 mg) usando el método como se detalla en el Ejemplo 234 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (655 mg).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,14 - 9,03 (m, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 4,25 (s, 2 H).

Ejemplo 441: 7-(2-[(terc-butoxi)carbonil]amino)-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de 2-(6-cianopiridin-3-il)-2-oxoetilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 19 (400 mg) se disolvió en acetonitrilo (4 ml). se añadió N,N-diisopropiletilamina (64,1 µl) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadieron yoduro de tetrabutil amonio (164 mg) y ácido 6-cianopiridin-3-carboxílico (67,9 mg) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (196 mg).

CL/EM *t_R* 2,14 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 493 (M+H)^a.

Ejemplo 442: 5-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxamida

La misma operación como en el Ejemplo 52 → Ejemplo 117 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 441 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 3,16 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 500 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,26 - 8,15 (m, 1 H), 8,01 (m, 2 H), 7,87 - 7,74 (m, 4 H), 7,61 - 7,50 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,35 (osc. m, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 3,08 - 2,98 (m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 444: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 371 se realizó a partir de 4-(2-bromoacetil)benzoato de etilo [Chem. Pharm. Bull., 54(9), 1318 (2006)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM *t_R* 2,84 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 486 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,80 - 7,56 (m, 5 H), 7,37 (s a, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,86 - 5,75 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 - 3,40 (m, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,48 - 2,31 (m, 1 H).

Ejemplo 445: (3S)-3-[4-cloro-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 444 (70 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (47,7 mg).

CL/EM *t_R* 3,81 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 520 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,79 - 7,67 (m, 5 H), 7,46 (d, 2 H), 6,13 (d, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H).

Ejemplo 446: (3S)-3-[4-cloro-5-[4-(1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 166 (73 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24,5 mg).

CL/EM *t_R* 3,93 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 534 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 3 H), 7,48 (d, 2 H), 6,13 (d, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,89 - 4,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,42 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,62 (m, 1 H), 2,41 (dd, 1 H), 1,48 (d, 3 H).

Ejemplo 447: (3S)-3-[5-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 234 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 371 se realizó a partir del ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico [Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(22), 6748 (2010)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

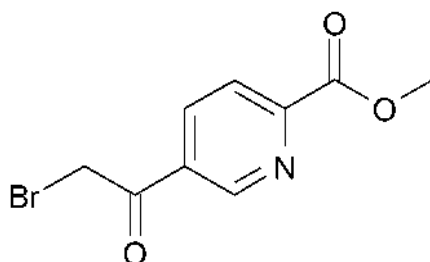
CL/EM *t_R* 3,11 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 521 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,85 (s a, 1 H), 7,78 - 7,69 (m, 3 H), 7,62 - 7,50 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,83 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 - 3,42 (m, 1 H), 3,18 - 3,08 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,54 (s a, 1 H).

Ejemplo 448: 5-(1-etoxietenil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (10 ml) de 5-bromopiridin-2-carboxilato de metilo (1,0 g) se le añadió tributil(1-etoxietenil)estannano (1,72 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, se añadió

CL/EM t_R 1,80 minutos; EM (ES⁺) m/z 208 (M+H)^a
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 4,56 (d, 1 H), 3,95 (c, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,37 (t, 3 H).

Ejemplo 449: 5-(2-bromoacetil)piridin-2-carboxilato de metilo

A una solución de tetrahidrofurano (28,7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 448 (594 mg) se le añadió agua (1,9 ml) seguido de N-bromosuccinimida (510 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. En concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 - 70 % en heptanos) para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (568 mg).

CL/EM t_R 1,48 minutos; EM (ES⁺) m/z 258 (M+H)^a
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (d, 1 H), 8,52 (dd, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,97 - 3,88 (m, 3 H).

Ejemplo 450: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 371 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 449 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 487 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,26 (m, 1 H), 8,77 - 8,64 (m, 1 H), 8,09 - 7,98 (m, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,49 - 7,39 (m, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,62 - 4,57 (m, 2 H), 3,41 - 3,30 (m, 1 H), 3,09 - 2,97 (m, 1 H), 2,61 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H).

Ejemplo 451: (3S)-3-[4-cloro-5-[6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 450 (15 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (7,4 mg).

CL/EM t_R 3,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 521 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,88 (m, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,71 - 7,62 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 - 3,40 (m, 1 H), 3,21 - 3,10 (m, 1 H), 2,75 - 2,61 (m, 1 H), 2,47 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 452: 5-bromo-6-cloropiridin-2-carboxilato de metilo

A una solución en agitación de 5-bromo-2-(metoxicarbonil)piridin-N-óxido [Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(4), 1407 (2008)] (2,1 g) en tolueno (40 ml) se le añadió oxiclورو de fósforo (0,76 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (50 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera después se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,65 g).

CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 250 (M+H)^a
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,34 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 4,02 - 3,93 (m, 3 H).

Ejemplo 453: (3S)-3-[5-[2-cloro-6-(hidroximetil)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 448 → Ejemplo 449 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 371 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 452 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 521 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,26 (s, 1 H), 8,31 - 8,22 (m, 1 H), 7,63 - 7,55 (m, 4 H), 7,46 (d, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,71 (m, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,43 - 3,31 (m, 1 H), 3,09 - 2,96 (m, 1 H), 2,62 - 2,48 (m, 1 H), 2,47 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 454: N-[4-(2-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)fenil]-4-metoxibutanamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 127 (105 mg) se trató con ácido 4-metoxibutanoico (33 µl) siguiendo el método del Ejemplo 133 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (37,3 mg).

CL/EM t_R 3,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 571 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,62 - 7,53 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,44 (t, 2 H), 2,50 - 2,41 (m, 1 H), 1,94 (quintuplete, 1 H).

Ejemplo 455: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(4-nitrofenil)-1H-imidazol-2-il]-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,90 minuto; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^a.

Ejemplo 456: (3S)-3-[5-(-4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizina-5-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 455 (4,26 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 74 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,76 g).

CL/EM t_R 1,36 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^a.

Ejemplo 457 (1) a Ejemplo 457 (5)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 456 y los correspondientes cloruros de ácido o anhídridos usando el método como se detalla en el Ejemplo 128.

Ejemplo 457 (1): N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida

CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 513 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,49 (m, 4 H), 7,36 - 7,14 (m, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (m, 1 H), 2,47 (s a, 1 H), 2,13 (s, 3 H).

Ejemplo 457 (4): N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tetrahidro-3-furancarboxamida

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 569 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,58 (s a, 4 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,06 - 4,00 (m, 1 H), 3,96 - 3,87 (m, 2 H), 3,86 - 3,80 (m, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,23 - 3,16 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,46 (s a, 1 H), 2,20 (m, 2 H).

Ejemplo 457 (5): N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

CL/EM t_R 3,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 583 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,48 (m, 4 H), 7,35 - 7,10 (m, 1 H), 6,12 (s a, 1 H), 6,08 (s a, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,05 - 3,97 (m, 2 H), 3,53 - 3,39 (m, 3 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,69 - 2,58 (m, 2 H), 2,55 - 2,37 (m, 1 H), 1,91 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,73 (m, 2 H).

Ejemplo 458: ácido fórmico -N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)fenil]acetamida (1:1)

El compuesto preparado en el Ejemplo 457(1) (70 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 364 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (14 mg).

CL/EM t_R 3,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 531 (M+H), 553 (M+Na)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,47 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,40 - 2,34 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H).

Ejemplo 460: N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazo]-5-il)fenil]formamida

Una mezcla de anhídrido acético (28 µl) y ácido fórmico (14 µl) se agitó a 60 °C durante 2 horas. En enfriamiento a temperatura ambiente, esta solución se añadió a una solución en agitación de tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 456 (80 mg) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 8 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (53 mg).

CL/EM t_R 2,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,79 - 7,52 (m, 7 H), 7,36 - 7,16 (m, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,55 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 464: N-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]-3-hidroxi-3-metilbutanamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (80 mg) se trató con ácido 3-hidroxi-3-metil butírico (22 mg) siguiendo el método del Ejemplo 133 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (26 mg).

CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 571 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,66 - 7,52 (m, 4 H), 7,36 - 7,16 (m, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 2,53 - 2,40 (m, 1 H), 1,33 (s, 6 H).

Ejemplo 465: ácido 3-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-3-oxopropanoico

La misma operación como en el Ejemplo 134 → Ejemplo 135 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 456 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 557 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s a, 1 H), 10,53 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,93 - 7,74 (m, 3 H), 7,68 - 7,49 (m, 4 H), 7,41 (s a, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,51 - 3,27 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,06 - 2,94 (m, 1 H), 2,52 - 2,44 (m, 1 H), 2,37 - 2,27 (m, 1 H).

Ejemplo 466: ácido 4-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-4-oxobutanoico

A una solución en agitación de diclorometano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 456 (60 mg) se le añadieron trietilamina (27 µl) y anhídrido succínico (19 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua (10 ml) y diclorometano (10 ml) y el precipitado resultante se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24 mg).

CL/EM t_R 2,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 570 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,06 (s a, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,63 - 7,52 (m, 4 H), 7,41 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,43 - 3,37 (m, 1 H), 3,03 - 2,96 (m, 1 H), 2,57 - 2,50 (m, 5 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 467: ácido 4-[[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]amino]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (50 mg) se trató con 2,2-dimetilanhídrido succínico (18 µl) siguiendo el método del Ejemplo 466 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (13 mg).

CL/EM t_R 3,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 599 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,68 - 7,60 (m, 5 H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 3,43 - 3,36 (m, 1 H), 3,35 (s, 2 H), 3,26 - 3,15 (m, 1 H), 2,87 - 2,77 (m, 1 H), 2,69 (s, 2 H), 2,49 - 2,39 (m, 1 H), 1,31 (s, 6 H).

Ejemplo 468: ácido 4-([4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico

El compuesto preparado en el Ejemplo 467 (17 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,3 mg).

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 633 (M+H)^b El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 3,04 - 2,95 (m, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 2,55 - 2,46 (osc. m, 1 H), 2,23 - 2,16 (m, 1 H), 1,21 (s, 6 H).

Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,61 - 7,30 (m, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,67 - 5,59 (m, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 3,04 - 2,95 (m, 1 H), 2,57 (s, 2 H), 2,55 - 2,46 (osc. m, 1 H), 2,35 - 2,25 (m, 1 H), 1,20 (s, 6 H).

Ejemplo 470: (3S)-3-[5-(4-aminofenil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 74 se realizó a partir de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 535 (M+H)^a.

Ejemplo 472: ácido 5-([4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino-5-oxopentanoico - ácido fórmico (1:1)

El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (170 mg) se trató con anhídrido glutárico (62 mg) siguiendo el método del Ejemplo 466 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas (19 mg).

CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 585 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,07 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,42 - 3,32 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,55 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,34 (t, 2 H), 2,38 - 2,24 (osc. m, 1 H), 2,27 (t, 2 H), 1,80 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 473: ácido 5-([4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino)-5-oxopentanoico

El compuesto preparado en el Ejemplo 470 (100 mg) se trató con anhídrido glutárico (23 mg) siguiendo el método del Ejemplo 466 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30,8 mg).

CL/EM t_R 3,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 619 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 3,29 - 3,23 (m, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,53 - 2,47 (osc. m, 1 H), 2,36 (t, 2 H), 2,26 (t, 2 H), 2,22 - 2,16 (m, 1 H), 1,80 (quintuplete, 1 H).

Ejemplo 479: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 266 (200 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 364 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (23 mg).

CL/EM t_R 4,02 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,76 (m, 3 H), 7,56 - 7,44 (m, 4 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,32 - 3,23 (m, 1 H), 3,05 - 2,93 (m, 1 H), 2,59 - 2,52 (m, 1 H), 2,23 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 480: [4-(4-bromo-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

A una solución de diclorometano (3 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 266 (200 mg) se le añadió N-bromosuccinimida (67,3 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 75 minutos. Después, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano y las capas orgánicas combinadas lavadas con solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (54,2 mg).

CL/EM t_R 4,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,63 - 7,58 (m, 2 H), 7,54 - 7,47 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,49 - 3,36 (m, 1 H), 3,16 - 3,00 (m, 1 H), 2,70 - 2,54 (m, 1 H), 2,47 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 481: N-[4-(2-bromopropanoil)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 78 se realizó a partir del 1(4-aminofenil)propan-1-ona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (Nota: en la etapa correspondiente al

Ejemplo 77 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).

CL/EM t_R 1,91 minutos; EM (ES⁺) m/z 330 y 332 (M+H)^a.

Ejemplo 482: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-4-metil-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 481 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 1 H), 7,49 (s a, 2 H), 7,47 - 7,39 (m, 2 H), 6,12 (2 x s, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,34 - 4,24 (m, 2 H), 3,69 - 3,63 (m, 2 H), 3,46 (td, 1 H), 3,42 - 3,40 (m, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,45 (s a, 1 H), 2,33 (s a, 3 H).

Ejemplo 483: [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 456 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).

CL/EM t_R 4,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,63 (m, 3 H), 7,60 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,33 - 4,21 (m, 2 H), 3,70 - 3,60 (m, 2 H), 3,53 - 3,35 (osc. m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,17 - 2,99 (m, 1 H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 1H).

Ejemplo 485: cloroformiato de 2-metoxietilo

A una solución de tetrahidrofurano (50 ml) enfriada (0 °C) de trifosgeno (4,11 g) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,11 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Una solución de 2-etoxietanol (2,68 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,2 M y solución salina saturada, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,77 g).

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 4,49 - 4,41 (m, 2 H), 3,74 - 3,67 (m, 2 H), 3,56 (c, 2 H), 1,23 (t, 3 H).

Ejemplo 486: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (100 mg) se trató con cloroformiato de 2-etoxietilo (100 mg) como se detalla en el Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (48,8 mg).

CL/EM t_R 3,26 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,68 - 7,63 (m, 1 H), 7,55 (s a ap., 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,30 - 4,18 (m, 2 H), 3,72 - 3,64 (m, 2 H), 3,56 (c, 2 H), 3,43 (td, 1 H), 3,08 (ddd, 1 H), 2,61 (cd, 1 H), 2,45 (s a ap., 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ejemplo 487: cloroformiato de 3-metoxipropilo

Se trató 2-metoxipropan-1-ol (2,49 g) como se detalla en el Ejemplo 485 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,97 g).

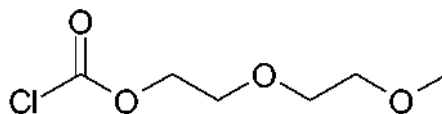
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,43 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,00 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 488: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

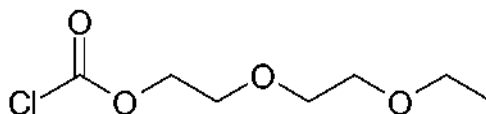
El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (100 mg) se trató con cloroformiato de 3-metoxipropilo (81 mg) como se detalla en el Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (95 mg).

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,56 (s a ap., 2 H), 7,44 (s a ap., 2 H), 7,25 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H), 1,94 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 489: cloroformiato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo

- 5 Se trató 2-(2-metoxietoxi)-etan-1-ol (1 g) como se detalla en el Ejemplo 485 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,20 g).
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 4,52 - 4,41 (m, 2 H), 3,83 - 3,73 (m, 2 H), 3,70 - 3,62 (m, 2 H), 3,61 - 3,52 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H).

10 Ejemplo 491: cloroformiato de 2-(2-etoxietoxi)-etilo

- 15 Se trató 2-(2-etoxietoxi)-etan-1-ol (1 g) como se detalla en el Ejemplo 485 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,26 g).
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ 4,48 - 4,39 (m, 2 H), 3,79 - 3,71 (m, 2 H), 3,67 - 3,60 (m, 2 H), 3,60 - 3,54 (m, 2 H), 3,51 (c, 2 H), 1,19 (t, 3 H).

Ejemplo 493 (1) a Ejemplo 493 (5)

- 20 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se prepararon a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 456 usando los alcoholes correspondientes en el proceso del Ejemplo 485 → Ejemplo 484.

25 Ejemplo 493 (1): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de (2S)-2-metoxipropilo

- CL/EM *t_R* 3,16 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 587 (M+H)^b
30 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,68 - 7,64 (m, 1 H), 7,63 - 7,35 (m, 4 H), 7,34 - 7,00 (m, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,68 - 3,59 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,50 - 3,36 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (cd, 1 H), 2,46 (s a ap., 1 H), 1,20 (d, 3 H).

Ejemplo 493 (2): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 1-metoxi-2-propanilo

- 35 CL/EM *t_R* 3,20 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 587 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,05 - 4,98 (m, 1 H), 3,51 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,47 (s a ap., 1 H), 1,27 (d, 3 H).

Ejemplo 493 (3): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de tetrahidro-3-furanilo

- 40 CL/EM *t_R* 3,05 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 585 (M+H)^b
45 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,56 (s a ap., 2 H), 7,44 (s a ap., 2 H), 7,23 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,31 (dd, 1 H), 3,97 - 3,83 (m, 4 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,46 (s a ap., 1 H), 2,23 (dtd, 1 H), 2,14 - 2,04 (m, 1 H).

Ejemplo 493 (4): ácido fórmico - [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de tetrahidro-3-furanilmetilo (1:1)

- 50 CL/EM *t_R* 3,14 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 599 (M+H)^b
55 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,92 - 3,83 (m, 2 H), 3,76 (c, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 2 H), 2,50 - 2,41 (m, 1 H), 2,14 - 2,05 (m, 1 H), 1,72 (dt, 1 H).

Ejemplo 493 (5): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizin)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de tetrahidro-2-furanilmetilo

CL/EM t_R 3,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 599 (M+H)^b

5 RMN ¹H (250 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,64 (m, 1 H), 7,56 (s a ap., 2 H), 7,46 (s a ap., 2 H), 7,27 (s a, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,23 - 4,02 (m, 3 H), 3,95 - 3,73 (m, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,55 (m, 1 H), 2,46 (s a ap., 1 H), 2,13 - 1,84 (m, 3 H), 1,80 - 1,63 (m, 1 H).

Ejemplo 495 (2) a Ejemplo 495 (3)

10 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 456 y los correspondientes alcoholes usando el método como se detalla en el Ejemplo 494.

15 Ejemplo 495 (2): N-(4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-(oxan-2-iloxi)etilo

CL/EM t_R 1,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 643 (M+H), 559 (M-C₅H₇O+2H)/2^a.

20 Ejemplo 495 (3): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-hidroxi-3-metilbutilo

CL/EM t_R 3,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 601 (M+H)^b

25 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,65 - 7,36 (m, 4 H), 7,35 - 7,00 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 4,28 (t, 2 H), 3,51 - 3,35 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 2,57 - 2,28 (m, 1 H), 1,88 (t, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ejemplo 496: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizin)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-hidroxi-etilo

30 A una solución de 1,4-dioxano (4 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 495(2) (137 mg) se le añadió ácido clorhídrico 1 M (2,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (25 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24 mg).

CL/EM t_R 2,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 559 (M+H)^b

35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,63 (s a, 1 H), 7,83 - 7,75 (m, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,09 (t, 2 H), 3,61 (c, 2 H), 3,44 - 3,37 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,56 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 497: N-(4-acetilfenil)carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

45 A una solución de diclorometano (62 ml) de isocianato de 4-acetilfenilo (1 g) y 4-dimetilaminopiridina (76 mg) se le añadió 2-metilpropano-1,2-diol [patente US2010/249087] (0,58 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 0 al 100 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,92 g).

CL/EM t_R 1,49 minutos; EM (ES⁺) m/z 252 (M+H)^a.

50 Ejemplo 498: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 497 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

55 CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,69 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,64 - 7,36 (m, 4 H), 7,36 - 7,01 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,51 - 3,35 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,56 (m, 1 H), 2,56 - 2,28 (m, 1 H), 1,26 (s, 6 H).

60 Ejemplo 499: [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 498 (104 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (59,7 mg).

65 CL/EM t_R 3,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 621 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H),

6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,43 - 2,32 (m, 1 H), 1,27 (s, 6 H).

Ejemplo 500: 3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]-1,1-dimetilurea

El compuesto preparado en el Ejemplo 456 (400 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 132 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (128 mg).

CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 542 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,77 - 7,65 (m, 3 H), 7,56 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (d, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,53 - 3,36 (m, 1 H), 3,18 - 3,07 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,70 - 2,54 (m, 1 H), 2,53 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 501: 3-[4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizin)-1H-imidazol-5-il)fenil]-1,1-dimetilurea

El compuesto preparado en el Ejemplo 500 (48 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (28,6 mg).

CL/EM t_R 3,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 y 578 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,73 (s ap., 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,43 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 3,03 (s, 6 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 505: 1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)etan-1-ona

A una solución de diclorometano (25 ml) de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,89 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3,12 ml). A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió cloruro de acetilo (1,18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,97 g).

CL/EM t_R 1,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 176 (M+H)^a.

Ejemplo 506: 1-(1-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-2-bromoetan-1-ona

A una solución de 1,2-dicloroetano (15 ml) enfriada (0 °C) de tricloruro de aluminio (5,65 g) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,96 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El compuesto preparado en el Ejemplo 505 (2,97 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. En concentración, el residuo se suspendió en agua seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,17 g).

CL/EM t_R 1,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 296 (M+H)^a.

Ejemplo 507: clorhidrato de 2-cloro-1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)etan-1-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 506 (6,17 g) se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (100 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. En concentración, el residuo se trituró con una mezcla 1:1 de acetato de etilo y diclorometano, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,08 g).

CL/EM t_R 1,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 210 (M+H)^a.

Ejemplo 510: ácido 2-amino-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 448 → Ejemplo 449 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 6-bromo-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en la operación, también se consiguió la desprotección del aminoácido).

CL/EM t_R 2,80 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^a

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 - 7,66 (m, 3 H), 7,50 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,12 (d, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,50 - 2,44 (m, 1 H).

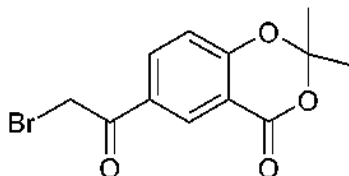
Ejemplo 511: 6-acetil-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona

A una solución de ácido 5-acetil-2-hidroxibenzoico (500 mg) en ácido trifluoroacético (4 ml) y acetona (1,2 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (1,17 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se

concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 60 % en heptanos) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (432 mg).

5 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,55 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 1,77 (s, 6 H).

Ejemplo 512: 6-(2-bromoacetil)-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona



10 A una solución de diclorometano (6 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 511 (362 mg) se le añadió ácido acético (0,2 ml) seguido de bromo (93 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (534 mg).

15 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,52 - 8,45 (m, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 1,73 - 1,64 (s, 6 H).

Ejemplo 513: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-6-il)-1H-imidazol-2-il]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

20 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 512 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 1,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 556 (M+H)^a.

Ejemplo 514: ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-hidroxibenzoico

25 A una solución de 1,4-dioxano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 513 (100 mg) se le añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) seguido de agua (1 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. En enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Las capas acuosas combinadas se trataron con ácido clorhídrico concentrado hasta que se alcanzó pH 2 - 3, se extrajo una vez en acetato de etilo, después se lavó dos veces más con una mezcla 1:3 de propan-2-ol y cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se trituró con diclorometano. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29,6 mg).

35 CL/EM t_R 3,06 minutos; EM (ES⁺) m/z 516 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,43 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 2 H), 7,81 - 7,68 (m, 3 H), 7,12 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 3,43 - 3,36 (m, 1 H), 3,31 - 3,22 (m, 1 H), 2,94 - 2,81 (m, 1 H), 2,51 - 2,39 (m, 1 H).

40 Ejemplo 515: ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-hidroxibenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 514 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 513 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 CL/EM t_R 3,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 550 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,25 - 8,17 (m, 1 H), 7,81 - 7,64 (m, 4 H), 7,01 - 6,95 (d, 1H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,60 (m, 1 H), 2,43 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 516: ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoico

50 La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 78 → Ejemplo 51 (con el ejemplo 11) → Ejemplo 52 → Ejemplo 8 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir del 5-bromo-2-metilbenzoato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 11).

55 CL/EM t_R 3,15 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 7,79 - 7,65 (m, 4 H), 7,35 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,55 - 3,41 (m, 1 H), 3,19 - 3,08 (m, 1 H), 2,74 - 2,62 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,53 - 2,45 (m, 1 H).

60

Ejemplo 517: ácido 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoico

El compuesto preparado en el Ejemplo 516 (90 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (26 mg).

CL/EM t_R 4,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,82 - 7,67 (m, 4 H), 7,39 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 3,17 - 3,07 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,40 (d, 1 H).

Ejemplo 523: 1-(6-amino-2-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona

Se trató 2-amino-6-fluoro-5-yodopiridina [J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)]¹ (1,5 g) como se detalla en el Ejemplo 90 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,46 g).

CL/EM t_R 1,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 155 (M+H)^a.

Ejemplo 524: 1-(6-amino-2-metoxipiridin-3-il)etan-1-ona

Una suspensión de metanol (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 523 (150 mg) y terc-butóxido potásico (546 mg) se calentó a 60 °C durante 3 horas. En enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades (138 mg).

CL/EM t_R 1,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 167 (M+H)^a.

Ejemplo 525: (3S)-3-[5-(6-amino-2-metoxi-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 524 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 502 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,79 - 7,60 (m, 4 H), 7,12 (s a, 1 H), 6,21 - 6,15 (m, 2 H), 6,12 - 6,07 (m, 1 H), 5,86 (s a, 1 H), 3,99 (s a, 3 H), 3,48 - 3,37 (m, 1 H), 3,16 - 3,08 (m, 1 H), 2,66 - 2,55 (m, 2 H).

Ejemplo 526: (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 216 (94 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (38 mg).

CL/EM t_R 3,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 3 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 6,46 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,46 - 3,37 (m, 1 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H).

Ejemplo 527: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-6-fluoro-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 216 (60 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (24 mg).

CL/EM t_R 3,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,30 (s a, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,32 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,55 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 528: N-[6-cloro-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]acetamida

A una solución de diclorometano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 210 (150 mg) se le añadió trietilamina (83 μ l) seguido de cloruro de acetilo (42 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron adicionalmente trietilamina (83 μ l) y cloruro de acetilo (42 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En esta coyuntura, se añadió una alícuota adicional de cloruro de acetilo (42 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió una alícuota de cloruro de acetilo (42 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas.

A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) seguido de la extracción con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (10 ml). A esta solución metanólica, se le añadió una solución de amoníaco concentrado (0,10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. En concentración, el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en hidrogenocarbonato de amonio acuoso 2 mM) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (28 mg).

CL/EM t_R 3,41 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,61 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,59 (m, 1 H), 2,57 - 2,49 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H).

5 Ejemplo 529: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 128 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 193 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 574 (M+H), 288 (M/2+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (s a, 1 H), 8,01 (s a, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,40 (s a, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,33 - 4,28 (m, 2 H), 3,68 - 3,64 (m, 2 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,49 (s a, 1 H).

15 Ejemplo 530: [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

20 El compuesto preparado en el Ejemplo 529 (71 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (27 mg).

CL/EM t_R 3,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,34 - 4,30 (m, 2 H), 3,69 - 3,64 (m, 2 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,43 - 2,35 (m, 1 H).

25 Ejemplo 531: [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

30 El compuesto preparado en el Ejemplo 229 (160 mg) se trató con cloroformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (133 mg).

CL/EM t_R 3,15 minutos; EM (ES⁺) m/z 574 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,85 - 7,62 (m, 4 H), 7,49 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,35 - 4,24 (m, 2 H), 3,72 - 3,60 (m, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,19 - 2,99 (m, 1 H), 2,75 - 2,38 (m, 2 H).

35 Ejemplo 532: [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

40 El compuesto preparado en el Ejemplo 531 (89 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (94 mg).

CL/EM t_R 4,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s a, 1 H), 10,10 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,27 - 4,21 (m, 2 H), 3,60 - 3,56 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,27 - 3,18 (m, 1 H), 2,97 (ddd, 1 H), 2,54 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 533: N-(5-acetil-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

Se trató terc-butil-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-N-[(terc-butoxi)carbonil]carbamato [Bioorg. Med. Chem., 12(5), 1151 (2004)] (3,23 g) como se detalla en el Ejemplo 90 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,22 g).

CL/EM t_R 1,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 251 (M+H), 195 (M-t-Bu+H)^a.

Ejemplo 534: bromhidrato de N-[5-(2-bromoacetil)-4-metilpiridin-2-il]carbamato de terc-butilo

A una solución de tetrahidrofurano (5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 533 (236 mg) se le añadió una solución al 33 % en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (0,23 ml) seguido de bromo (23 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración de la mezcla de reacción dio el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (0,28 g).

CL/EM t_R 2,14 minutos; EM (ES⁺) m/z 329 y 331 (M+H), 273 y 275 (M-t-Bu+H)^a.

Ejemplo 535: N-(5-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il)-4-metilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 534 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 586 (M+H), 265,5 (M/2+H)^a.

Ejemplo 536: (3S)-3-[5-(6-amino-4-metil-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 535 (35 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 55 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (15 mg).

CL/EM t_R 2,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 286 (M+H), 244 (M-t-Bu+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,54 - 2,43 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H).

Ejemplo 537: (3S)-3-[5-(6-amino-4-metil-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 44 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 535 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,47 - 2,38 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H).

Ejemplo 538: 1-(6-aminopiridazin-3-il)etan-1-ona

Una solución de 1-(6-cloropiridazin-3-il)etan-1-ona [Bioorg. Med. Chem., 13(11), 3705 (2005)] (1,30 g) en amoníaco acuoso concentrado (1,5 ml) se calentó durante 50 minutos a 120 °C por irradiación con microondas. Después, la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 10% en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,42 g).

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,85 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 2,67 (s, 3 H).

Ejemplo 541: (3S)-3-[5-(2-{bis[4-metoxifenil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 1-(2-{bis[4-metoxifenil]metil}amino)pirimidin-5-il)-2-bromoetan-1-ona [patente WO2011/141713] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 713 (M+H)^a.

Ejemplo 544: 1-(5-hidroxipiridin-2-il)etan-1-ona

A una solución de tetrahidrofurano (15 ml) enfriada (0 °C) de 5-hidroxipiridin-2-carbonitrilo (0,92 g) se le añadió una solución 1,4 M de bromuro de metil magnesio en una mezcla 3:1 de tolueno y tetrahidrofurano (16,5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó 16 horas. En esta coyuntura, se añadió una solución 1,4 M de bromuro de metil magnesio en una mezcla 3:1 de tolueno y tetrahidrofurano (8,25 ml) y la mezcla de reacción se agitó otras 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) seguido de ácido sulfúrico concentrado (1,85 ml). A esta mezcla, se le añadió una solución 4 M de hidróxido sódico hasta que se alcanzó pH 5, después de lo cual la mezcla se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1 g).

CL/EM t_R 0,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 138 (M+H)^a.

Ejemplo 545: ácido fórmico -(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(5-hidroxi-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona (2:1)

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 544 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 473 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,42 (s, 2 H), 8,05 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,54 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 546: (3S)-3-[4-cloro-5-(5-hidroxi-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 545 (19 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,8 mg).

CL/EM t_R 4,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 507 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 - 3,34 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (cd, 1 H), 2,50 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 547: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona [patente WO2006/082392] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,39 minutos; EM (ES⁺) m/z 475 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,29 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,25 - 8,19 (m, 1 H), 7,82 - 7,76 (m, 3 H), 7,64 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 5,97 (s a, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,51 (m, 1 H), 2,37 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 548: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

A una suspensión de 1,2-dimetoxietano (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 547 (80 mg) se le añadió ácido clorhídrico 3 M y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (12 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se trituró en diclorometano (3 ml), el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (61 mg).

CL/EM t_R 2,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 473 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 3 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,47 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (m, 1 H), 2,48 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 549: (3S)-3-[4-cloro-5-(6-oxo-1,6-dihidro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 548 (49 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (15 mg).

CL/EM t_R 3,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 507 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 3 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,42 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 550: 1-[6-(metilamino)piridin-3-il]etan-1-ona

Una suspensión de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (0,30 g) en una solución al 40 % en peso de metilamina en agua (4,5 ml) se calentó a 145 °C durante 50 minutos por irradiación con microondas. En enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 70 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,19 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 3,01 (d, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Ejemplo 551: dibromhidrato de 2-bromo-1-[6-(metilamino)piridin-3-il]etan-1-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 550 (0,17 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 204 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,20 g).

CL/EM t_R 0,89 minuto; EM (ES⁺) m/z 229 y 231 (M+H)^a.

Ejemplo 552: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

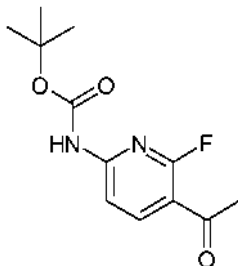
La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 551 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H), 244 (M/2+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,72 (s, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 6,56 (d, 1

H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,50 - 2,42 (m, 1 H).

Ejemplo 553: N-(5-acetil-6-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo



La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 228 se realizó a partir de 2-amino-6-fluoro-5-yodopiridina [J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 2,01 minuto; EM (ES⁺) m/z 199 (M-t-Bu+H)^a.

Ejemplo 554: N-(5-acetil-6-fluoropiridin-2-il)-N-metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión de N,N-dimetilformamida (2 ml) de hidruro sódico (46 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral) se le añadió una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 553 (314 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. En esta coyuntura, se añadió yodometano (72 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (10 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 40 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (146 mg).
CL/EM t_R 2,24 minuto; EM (ES⁺) m/z 213 (M+H)^a.

Ejemplo 555: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[2-fluoro-6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 554 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 504 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,72 (s a, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,56 - 7,53 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,62 - 4,53 (m, 1 H), 3,50 - 3,23 (m, 2 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,52 - 2,40 (m, 1 H).

Ejemplo 556: (3S)-3-{5-[2-cloro-6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 550 → Ejemplo 90 → Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2,6-dicloro-3-yodopiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,20 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,82 - 7,71 (m, 3 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,53 - 2,46 (m, 1 H).

Ejemplo 557: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 550 → Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 1-(6-cloropiridin-3-il)etan-1-ona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 550 en la operación, se usó una solución al 40 % en peso de dimetilamina en agua).

CL/EM t_R 2,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,34 (s a, 1 H), 7,80 (s a, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 1 H), 3,14 - 3,10 (m, 1 H), 3,09 (s, 6 H), 2,68 - 2,59 (m, 1 H), 2,55 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 558: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[6-(etilamino)-3-piridinil]-1H-imidazo 1-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-indoliziona

La misma operación como en el Ejemplo 550 → Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 1-(6-cloropiridin-3-il)etan-1-ona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 550 en la operación, se usó una solución al 70 % en peso de etilamina en agua).

CL/EM t_R 2,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,77 - 7,68 (m, 4 H), 7,18 (s a, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,35 - 3,31 (m, 2 H), 3,50 - 3,41 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (ddd, 1 H), 2,51 - 2,44 (m, 1 H), 1,25 (t, 3 H).

Ejemplo 559: 1-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}etan-1-ona

A una solución de propan-2-ol (7 ml) de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (0,70 g) se le añadió 2-metoxietilamina (1,57 ml) y la mezcla se calentó a 180 °C durante 50 minutos por irradiación con microondas. En enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 80% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,55 g).

CL/EM t_R 0,80 minuto; EM (ES⁺) m/z 195 (M+H)^a.

Ejemplo 560: dibromhidrato de 2-bromo-1-{6-[(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}etan-1-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 559 (0,30 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 204 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,67 g).

CL/EM t_R 1,25 minuto; EM (ES⁺) m/z 273 y 275 (M+H)^a.

Ejemplo 565: 1-{6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]piridin-3-il}etan-1-ona

A una solución de propan-2-ol (10 ml) de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etanona [patente WO2006/082392] (0,50 g) se le añadieron clorhidrato de 1-(1,3-oxazol-2-il)metilamina (0,73 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,25 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 30 minutos por irradiación con microondas. En enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 100% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,22 g).

CL/EM t_R 1,04 minuto; EM (ES⁺) m/z 218 (M+H)^a.

Ejemplo 566: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-{5-[6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-2,3-dihidro-5(1H)-indoliziona

La misma operación como en el Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 565 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 553 (M+H), 277 (M/2+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 3 H), 7,69-7,66 (m, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,49 - 2,42 (m, 1 H).

Ejemplo 568: ácido trifluoroacético - ácido 4-[(5-acetilpiridin-2-il)amino]butanoico (1:1)

La misma operación como en el Ejemplo 565 → Ejemplo 40 se realizó a partir de 1-(6-fluoropiridin-3-il)etan-1-ona [patente WO2006/082392] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 565 en la operación, se usó 4-aminobutanoato de terc-butilo).

CL/EM t_R 0,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 223 (M+H)^a.

Ejemplo 569: 1-(5-acetilpiridin-2-il)pirrolidin-2-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 568 (360 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 250 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (65 mg).

CL/EM t_R 1,40 minuto; EM (ES⁺) m/z 205 (M+H)^a.

Ejemplo 571 (1) a Ejemplo 571 (2)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 552, 557 usando el método como se detalla en el Ejemplo 44.

Ejemplo 571 (1): (3S)-3-{4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b

5 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 3 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (dd, 2 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,42 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 571 (2): (3S)-3-{4-cloro-5-[6-(dimetilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b

15 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,16 - 3,08 (m, 7 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 572 (1) y Ejemplo 572 (5)

20 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 558, 566, usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 572 (1): (3S)-3-{4-cloro-5-[6-(etilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

25 CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,79 - 7,64 (m, 4 H), 6,57 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,35 - 3,31 (m, 2 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,57 - 2,68 (m, 1 H), 2,41 - 2,33 (m, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

30 Ejemplo 572 (5): (3S)-3-{4-cloro-5-[6-[(1,3-oxazol-2-ilmetil)amino]-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H)^b

35 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 - 9,34 (m, 1 H), 8,27 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 3 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,72 - 6,67 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,47 - 3,39 (m, 1 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,41 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 575: N-[4-(4-cloro-2-(1(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]acetamida

40 El compuesto preparado en el Ejemplo 190(2) (50 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (14 mg).

CL/EM t_R 3,49 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

45 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,52 (s a ap., 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (m, 1 H), 3,19 - 3,07 (m, 1 H), 2,74 - 2,62 (m, 1 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H), 2,20 (s, 3 H).

Ejemplo 576: [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

50 El compuesto preparado en el Ejemplo 190(1) (67 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (40 mg).

CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b

55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,14 - 8,02 (m, 2 H), 7,83 - 7,70 (m, 3 H), 7,58 (s a, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,35 (osc. m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,50 (osc. m, 1 H), 2,33 - 2,22 (m, 1 H).

Ejemplos 577 (1), 577 (2) y 577 (3): (3S)-3-[5-(2-amino-3-cloro-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina, (3S)-3-[5-(2-amino-5-cloro-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina y (3S)-3-[5-(2-amino-5-cloro-4-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

65 El compuesto preparado en el Ejemplo 190(1) (97 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar los productos del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 577 (1): 9,7 mg

CL/EM t_R 2,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 7,82 - 7,74 (m, 4 H), 7,70 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,65 - 3,07 (osc. m, 1 H), 2,92 - 2,92 (m, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,48 - 2,39 (m, 1 H), 2,29 - 2,20 (m, 1 H).

Ejemplo 577 (2): 12,6 mg

CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 2 H), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,52 - 3,18 (osc. m, 1 H), 3,05 - 2,95 (m, 1 H), 2,58 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,35 - 2,27 (m, 1 H).

Ejemplo 577 (3): 8,6 mg

CL/EM t_R 3,40 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,84 - 7,73 (m, 3 H), 7,23 (s a, 1 H), 6,44 (s a, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,49 - 3,19 (osc. m, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,57 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,39 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 578 (1) y 578 (2): N-(4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il-1H-imidazol-5-il}piridin-2-il)carbamato de terc-butilo y N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il}-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

A una solución de terc-butanol (1,3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 190(1) (123 mg) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (250 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas, después a 50 °C durante un adicional de 3 horas. A la mezcla de reacción ambiental, se le añadió una solución concentrada de amoníaco (0,15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después a 50 °C durante una hora adicional. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 15 % en acetato de etilo) para dar los productos del título en una relación 4:1.

Ejemplo 578 (1):

CL/EM t_R 1,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 572 (M+H)^a.

Ejemplo 578 (2):

CL/EM t_R 2,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 672 (M+H)^a.

Ejemplo 579: (3S)-3-[5-(2-amino-4-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 44 → Ejemplo 206 se realizó a partir de la relación 4:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 578 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 - 7,76 (m, 3 H), 6,85 - 6,75 (m, 2 H), 6,06 (s a, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,29 - 3,21 (m, 1 H), 3,04 - 2,93 (m, 1 H), 2,58 - 2,52 (obs m, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 580: N-(4-acetilpiridin-2-il)-N-metilcarbamato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 550 → Ejemplo 228 se realizó a partir de 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 251 (M+H)^a.

Ejemplo 581: 2-bromo-1-[2-(metilamino)piridin-4-il]etan-1-ona

A una solución de tetrahidrofurano (6 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 580 (161 mg) se le añadió una solución al 33 % en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (222 µl) seguido de bromo (33 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituroó con una mezcla 1:3 de diclorometano y terc-butil metil éter (20 ml), el precipitado resultante se aisló por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 229 (M+H)^a.

Ejemplo 582: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[2-(metilamino)-4-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 581 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,49 (s a, 1 H), 6,84 (ap. d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,43 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,51 - 2,38 (m, 1 H).

Ejemplo 583: N-(4-[4-cloro-2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il]piridin-2-il)-N-metilcarbamato de prop-2-en-1-ilo

La misma operación como en el Ejemplo 484 → Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 582 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 484 en la operación, se usó cloroformiato de alilo).

CL/EM t_R 2,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 604 (M+H)^a.

Ejemplo 584: (3S)-3-[4-cloro-5-[2-(metilamino)-4-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

A una solución de tetrahidrofurano (1,5 ml) desgasificada en nitrógeno del compuesto preparado en el Ejemplo 583 (93 mg) y ácido N,N'-dimetilbarbitúrico (29 mg) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (9 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 5 al 100 % en agua) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (36 mg).

CL/EM t_R 3,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,79 - 7,63 (m, 3 H), 6,91 - 6,82 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,53 - 3,35 (m, 1 H), 3,19 - 3,02 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,45 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 585: (3S)-3-[5-(3-amino-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 74 se realizó a partir de 2-bromo-1-(3-nitropiridin-4-il)etan-1-ona [J. Med. Chem., 53(2), 787 (2010)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,78 - 7,64 (m, 4 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 3,48 - 3,37 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 2,56 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 586: acetato de (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2-metil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-bromo-1-(2-metilpiridin-4-il)etan-1-ona [J. Med. Chem., 53(2), 787 (2010)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,91 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,77 - 7,62 (m, 5 H), 7,56 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,51 - 3,39 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,52 - 2,43 (m, 1 H).

Ejemplo 587: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 4-bromo-2,6-dimetilpiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 485 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,61 (s a, 1 H), 7,40 (s a, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,52 - 2,43 (osc. m, 1 H), 2,50 (s, 6 H).

Ejemplo 588: (3S)-3-[4-cloro-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 587 (69 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto

del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3 mg).

CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,47 - 3,39 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,54 (s, 6 H), 2,42 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 589: dibromhidrato de 1-(6-aminopiridin-2-il)etan-1-ona

La misma operación como en el Ejemplo 187 → Ejemplo 188 → Ejemplo 189 se realizó a partir del 6-fluoropiridin-2-carbonitrilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (t, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,12 (s a, 3 H).

Ejemplo 590: N-(6-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il}-1H-imidazol-5-il)piridin-2-il)carbamato de prop-2-en-1-ilo

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 484 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 589 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 484 en la operación, se usó cloroformiato de alilo. Adicionalmente, en la misma etapa de operación, la etapa que emplea metanol y solución concentrada de amoníaco se omitió y el producto bruto se extrajo en acetato de etilo a partir de agua).

CL/EM t_R 1,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 556 (M+H)^a.

Ejemplo 591: (3S)-3-[5-(6-amino-2-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 590 (75 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 584 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (11,5 mg).

CL/EM t_R 2,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,51 - 7,36 (m, 2 H), 7,01 (s a, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,49 - 3,37 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,55 - 2,46 (m, 1 H).

Ejemplo 592: (3S)-3-[5-(6-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 590 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,65 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,39 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,56 (m, 1 H), 2,53 - 2,44 (m, 1 H).

Ejemplo 593: ácido fórmico - (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina (1:1)

La misma operación como en el Ejemplo 484 → Ejemplo 364 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 194 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 484 en la operación, se usó cloroformiato de alilo).

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 490 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,19 (s a, 1 H), 8,09 (s a, 1 H), 7,78 - 7,67 (m, 4 H), 6,73 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (m, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 594: [6-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indoliziniil}-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 531 (200 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 364 para dar el producto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (10,5 mg).

CL/EM t_R 3,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 592 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,31 - 4,27 (m, 2 H), 3,68 - 3,63 (m, 2 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,61 (cd, 1 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H).

Ejemplo 595: (3R)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

La misma operación como en el Ejemplo 1 → Ejemplo 2 → Ejemplo 3 → Ejemplo 4 → Ejemplo 5 → Ejemplo 6 →

Ejemplo 7 → Ejemplo 9 a realizó a partir del 5-oxo-D-prolinato de etilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 793 (2M+Na), 771 (2M+H), 408 (M+Na), 386 (M+H), 358 (M-N₂+H)^b.

5 Ejemplo 596: ácido (3R)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico

A una solución de 1,4-dioxano (3,8 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 595 (1,28 g) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (6,4 ml) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Una segunda alícuota de ácido clorhídrico 2 M (6,4 ml) se añadió y la mezcla se agitó a la misma temperatura un adicional de 2 horas. Una tercera alícuota de ácido clorhídrico 2 M (6,4 ml) se añadió y la reacción se agitó a 70 °C durante un adicional de 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió sulfato de amonio (13,1 g) y la suspensión resultante se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se trituró con una 1:1 de acetato de etilo y heptano para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,15 g).

15 CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 737 (2M+Na), 715 (2M+H), 380 (M+Na), 358 (M+H), 330 (M-N₂+H)^b.

Ejemplo 597: (3R)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

20 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 596 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193)

CL/EM t_R 2,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b

25 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 8,20 (s a ap., 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,46 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 598: ácido fórmico - (3R)-3-[5-(6-amino-3-piridinil-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona (1:1)

30 El compuesto preparado en el Ejemplo 597 (250 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas (86 mg).

35 CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 y 508 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,38 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 2 H), 7,72 - 7,69 (m, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

40 Ejemplo 599: 2-[difenilmetilideno]amino]acetato de prop-2-en-1-ilo

A una solución de diclorometano (16 ml) de éster alílico de glicina [J. Org. Chem., 66(15), 5241 (2001)] (5,05 g) se le añadió benzofenona imina (5,6 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió diclorometano (25 ml) y la suspensión se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen original y se añadió *tert*-butil metil éter. La suspensión se filtró una vez más a través de Celite® y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (8,56 g).

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,53 - 7,45 (m, 3 H), 7,44 - 7,39 (m, 1 H), 7,35 (ap. t, 2 H), 7,19 (dd, 2 H), 6,00 - 5,87 (m, 1 H), 5,37 - 5,29 (m, 1 H), 5,25 (dd, 1 H), 4,66 (d, 2 H), 4,25 (s, 2 H).

50 Ejemplo 600: clorhidrato de 2-amino-3-oxo-3-fenilpropanoato de prop-2-en-1-ilo

A una solución de tetrahydrofurano (7,2 ml) enfriada (-78 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 599 (1,0 g) se le añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tetrahydrofurano (3,6 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La solución resultante se añadió a una solución de tetrahydrofurano (3,6 ml) enfriada (-78 °C) de cloruro de benzoilo (0,42 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción enfriada (-78 °C), se le añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (7,2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con *tert*-butil metil éter. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,13 g).

60 CL/EM t_R 1,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 220 (M+H)^a.

Ejemplo 601: 2-[[3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-il]formamido]-3-oxo-3-fenilpropanoato de prop-2-en-1-ilo

65 A una solución de tetrahydrofurano (6 ml) enfriada (-20 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 9 (1,1 g) y N-

metilmorfolina (0,85 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (0,41 ml) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 40 minutos, después a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron suspensión de N,N-dimetilformamida (7 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 600 (1,01 g) y N-metilmorfolina (0,85 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua (20 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M y solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 % - 100 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,17 g).
CL/EM t_R 1,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 559 (M+H)^a.

Ejemplo 602: 2[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-5-fenil-1H-imidazol-4-carboxilato de prop-2-en-1-ilo

A una suspensión de ácido acético (8,1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 601 (0,9 g) se le añadió acetato amónico (1,84 g) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción ambiental, se le añadió hidrogenocarbonato sódico saturado seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 % - 100 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (358 mg).

CL/EM t_R 2,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 540 (M+H)^a.

Ejemplo 604: 2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-5-fenil-1H-imidazol-4-carbonitrilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 603 (50 mg) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (14 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. Además, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (14 mg) y la mezcla se agitó un adicional de 24 horas a 100 °C. Después, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente después de lo cual se añadió una solución concentrada de amoníaco (67 µl). La mezcla se transfirió a un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 50 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción ambiental, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 25 % - 100 % en heptanos) para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6 mg).
CL/EM t_R 1,67 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^a.

Ejemplo 606 (1) y 606 (2): 3-(2-cloroacetil)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona y 3-(2-bromoacetil)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 9 (0,50 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 234 para dar una relación 2:1 de los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas (0,65 g).

Ejemplo 606 (1):

CL/EM t_R 1,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 412 y 414 (M+Na); 390 y 392 (M+H)^a.

Ejemplo 606 (2):

CL/EM t_R 1,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 456 y 458 (M+Na); 434 y 436 (M+H)^a.

Ejemplo 607: 4-(5-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)benzamida

La mezcla 2:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 606 (32 mg) se trataron con clorhidrato de 4-amidinobenzamida siguiendo el método del Ejemplo 239 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,9 mg).

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 499 (M+H)^b ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 4 H), 7,84 - 7,77 (m, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 5,62 - 5,60 (m, 1 H), 3,02 - 2,90 (m, 1 H), 2,54 - 2,51 (m, 1 H), 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 2,33 - 2,21 (m, 1 H).

Ejemplo 608: 4-(4-cloro-5-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)benzamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 607 (60 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,0 mg).

CL/EM t_R 3,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,92 (d, 2 H), 7,82 (s, 2 H),

7,76 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,66 - 5,63 (m, 1 H), 3,24 - 3,10 (m, 1 H), 3,09 - 2,98 (m, 1 H), 2,64 - 2,55 (m, 1 H), 2,20 - 2,09 (m, 1 H).

Ejemplo 609: N-[5-(N-hidroxycarbamimidóil)piridin-2-il]carbamato de terc-butilo

5 A una solución de etanol (5 ml) de 5-ciano-2-piridinilcarbamato de terc-butilo (0,30 g) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,95 g) seguido de N,N-diisopropiletilamina (244 µl) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente con cloroformo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,345 g).

10 CL/EM t_R 1,21 minutos; EM (ES⁺) m/z 253 (M+H)^a.

Ejemplo 610: acetato de (6-[(terc-butoxi)carbonil]amino)piridin-3-il)metanimidamido

15 A una solución de ácido acético (10 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 609 (0,345 g) se le añadió anhídrido acético (3,85 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó y se concentró para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,244 g).

20 CL/EM t_R 1,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 295 (M+H)^a.

Ejemplo 611: ácido acético - N-(5-carbamimidóilpiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (1:1)

25 A una solución de etanol (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 610 (0,244 g) se le añadió paladio sobre carbono (50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,174 g).

CL/EM t_R 1,15 minutos; EM (ES⁺) m/z 237 (M+H)^a.

Ejemplo 612: N-(5-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-1H-imidazol-2-il)piridin-2-il)carbamato de terc-butilo

35 A una solución de tetrahidrofurano (2 ml) y agua (0,6 ml) de la mezcla 2:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 606 (109 mg) se le añadió hidrogenocarbonato sódico (85 mg) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 30 minutos. El compuesto preparado en el Ejemplo 611 (109 mg) se añadió y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 100 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (18,5 mg).

CL/EM t_R 1,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 572 (M+H)^a.

Ejemplo 613: clorhidrato de (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

45 El compuesto preparado en el Ejemplo 612 (18,5 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 55 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,8 mg).

CL/EM t_R 2,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,46 (d, 2 H), 7,83 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,79 - 5,60 (m, 1 H), 3,31 - 3,20 (m, 1 H), 3,06 - 2,94 (m, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,33 - 2,24 (m, 1 H).

Ejemplo 614: clorhidrato de (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

55 La misma operación como en el Ejemplo 44 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 612 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,51 - 8,10 (m, 4 H), 7,84 - 7,79 (m, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,21 - 2,97 (m, 2 H), 2,62 - 2,06 (m, 2 H).

Ejemplo 615: [5-(4-cloro-5-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

60 El compuesto preparado en el Ejemplo 614 (25 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,8 mg).

CL/EM t_R 3,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,71 - 7,66 (m, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,82 - 5,77 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,42 - 3,38 (m, 1 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H),

2,75 - 2,62 (m, 1 H), 2,31 - 2,28 (m, 1 H).

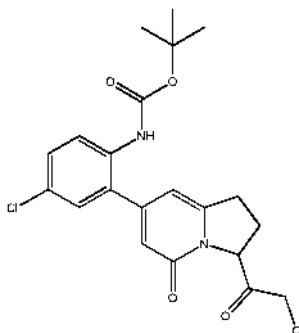
Ejemplo 616: [6-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 77 → Ejemplo 609 → Ejemplo 610 → Ejemplo 611 → Ejemplo 612 → Ejemplo 44 se realizó a partir de 5-aminopiridin-2-carbonitrilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,73 - 5,66 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,18 - 2,94 (m, 2 H), 2,56 - 2,07 (m, 2 H).

Ejemplo 617: N-(4-cloro-2-[3-(2-cloroacetil)-5-oxo-2,3-dihidro-1H-indolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo



A una solución de diclorometano (100 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 19 (2,5 g) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (6,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,53 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 % - 100 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,79 g).

CL/EM t_R 2,09 minutos; EM (ES⁺) m/z 459 (M+Na), 437 (M+H)^a.

Ejemplo 618: [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 239 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 364 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 617 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,33 (s, 1 H), 7,80 - 7,63 (m, 5 H), 7,52 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,39 - 3,32 (osc. m, 1 H), 3,18 - 3,07 (m, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,48 - 2,37 (m, 1 H).

Ejemplo 619: N-(4-carbamimidoilfenil]carbamato de prop-2-en-1-ilo

La misma operación como en el Ejemplo 225 → Ejemplo 237 se realizó a partir de 4-aminobenzonitrilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

(Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 225 en la operación, se usó cloroformiato de alilo en lugar de cloroformiato de metilo).

CL/EM t_R 1,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 220 (M+H)^a.

Ejemplo 620: N-(4-cloro-2-[5-oxo-3-[2-[(prop-2-en-1-iloxi)carbonil]amino]fenil]-1H-imidazol-5-il]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo

A una solución de dimetilsulfóxido (3,5 ml) de los compuestos preparados en el Ejemplo 617 (200 mg) y el Ejemplo 619 (83 mg) se le añadió carbonato potásico (135 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, después a 90 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 % al 10 % metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (84,9 mg).

CL/EM t_R 1,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+H)^a.

Ejemplo 621: (3S)-3-[2-(4-aminofenil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 44 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 620 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

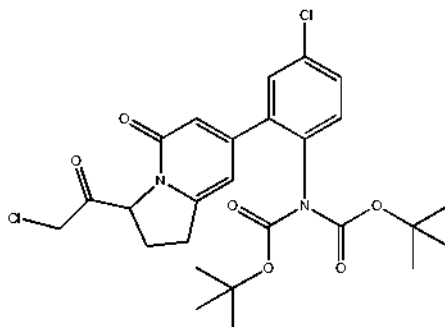
CL/EM t_R 3,29 minutos; EM (ES⁺) m/z 505 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s a, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,84 - 7,78 (m, 3 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 6,60 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 5,66 - 5,40 (m, 1 H), 3,20 - 3,09 (m, 1 H), 3,04 - 2,94 (m, 1 H), 2,60 - 2,49 (m, 1 H), 2,14-2,05 (m, 1 H).

Ejemplo 622: ácido (3S)-7-(2-{bis(terc-butoxi)carbonil}amino)-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico

A una solución de metanol (130 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 10 (17,54 g) se le añadió hidróxido sódico 2 M (54,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. El metanol se retiró al vacío y la solución acuosa residual se diluyó con agua (200 ml) y se lavó con diclorometano. Después, la capa acuosa se trató con ácido clorhídrico 2 M (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (14,75 g). CL/EM t_R 2,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 405 (M-Boc+H), 527 (M+Na)^a.

Ejemplo 623: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-[4-cloro-2-[3-(2-cloroacetil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo



A una solución de diclorometano (160 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 617 (6,0 g) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (3,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en éter dietílico (11,9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (250 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (8,87 g).

CL/EM t_R 2,28 minutos; EM (ES⁺) m/z 437 (M-Boc+H), 559 (M+Na)^a.

Ejemplo 624: (3S)-3-[2-(4-aminofenil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 620 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 471 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 6,73 (s a, 1 H), 6,57 (d, 2 H), 5,93 - 5,88 (m, 2 H), 5,56 (d, 1 H), 5,31 (s a, 2 H), 3,38 - 3,27 (m, 1 H), 2,95 - 2,87 (m, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H), 2,27 - 2,20 (m, 1 H).

Ejemplo 625: [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

A una solución de diclorometano (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 624 (30 mg) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (23 µl) seguido de cloroformiato de 2-metoxietilo (7,5 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se añadió N,N-diisopropiletilamina (13 µl) y cloroformiato de 2-metoxietilo (7,5 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le

añadió agua (10 ml) seguido de la extracción en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, el residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con una solución de amoníaco concentrado (0,20 ml). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 6 % en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las

siguientes propiedades físicas (22 mg).

CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 573 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 4 H), 7,71 - 7,67 (m, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,31 - 4,25 (m, 2 H), 3,68 - 3,63 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,36-3,31 (m, 1 H), 3,08 - 3,00 (m, 1 H), 2,62 - 2,51 (m, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 628: N-[4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il]fenil]acetamida

El compuesto preparado en el Ejemplo 621 (25 mg) se trató con cloruro de acetilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (18,8 mg).

CL/EM t_R 3,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 547 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,38 - 3,32 (osc. m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,74 - 2,62 (m, 1 H), 2,36 - 2,26 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

Ejemplo 629: [4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 621 (25 mg) se trató con cloroformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (17,1 mg).

CL/EM t_R 3,91 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,31 - 4,25 (m, 2 H), 3,68 - 3,62 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,43 - 3,33 (osc. m, 1 H), 3,18 - 3,06 (m, 1 H), 2,74 - 2,61 (m, 1 H), 2,37 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 630: [4-(4-cloro-5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-2-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 621 (30 mg) se trató con el cloroformiato preparado en el Ejemplo 487 siguiendo el método del Ejemplo 625 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (12 mg).

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 621 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,77 - 7,72 (m, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 4,14 (t, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,19 - 3,10 (m, 1 H), 3,05 - 2,96 (m, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,16 - 2,08 (m, 1 H), 1,86 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 634: 3-[2-(4-aminofenil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 620 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 364 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 489 (M+H)^a.

Ejemplo 635: [4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 634 (28 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 625 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (11 mg).

CL/EM t_R 3,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 591 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,33 (s, 1 H), 7,76 - 7,66 (m, 5 H), 7,53 (d, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,30 - 4,26 (m, 2 H), 3,67 - 3,63 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,34 - 3,30 (m, 1 H), 3,16 - 3,09 (m, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,46 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 637: N-(6-cloro-5-cianopiridin-2-il)carbamato de prop-2-en-1-ilo

A una solución de acetonitrilo (40 ml) de 6-amino-2-cloropiridin-3-carbonitrilo [Bioorg. Med. Chem. Lett., 20 (5), 1697 (2010)] (1,56 g) se le añadió cloroformiato de alilo (2,71 ml) seguido de N,N-diisopropiletilamina (5,0 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Además, después se añadieron alícuotas de cloroformiato de alilo (1,1 ml) y N,N-diisopropiletilamina (1,67 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 29 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 50 % acetato de etilo en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las

siguientes propiedades físicas (1,31 g).
CL/EM t_R 1,90 minuto; EM (ES⁺) m/z 238 (M+H)^a.

Ejemplo 638: N-(5-carbamimidol-6-cloropiridin-2-il)carbamato de prop-2-en-1-ilo

5 La misma operación como en el Ejemplo 609 → Ejemplo 610 → Ejemplo 611 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 619 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 0,92 minuto; EM (ES⁺) m/z 255 (M+H)^a.

10 Ejemplo 639: (3S)-3-[2-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 620 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 620 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 638).

15 CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^a
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 7,75 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 3,31 - 3,26 (m, 1 H), 2,95 - 2,88 (m, 1 H), 2,42 - 2,37 (m, 1 H), 2,30 - 2,23 (m, 1 H).

Ejemplo 640: 6-amino-2-fluoropiridin-3-carbonitrilo

25 A una suspensión de N,N-dimetilformamida (60 ml) de 6-fluoro-5-yodopiridin-2-amina [J. Org. Chem., 71 (7), 2922 (2006)] (8,0 g) se le cianuro de cinc (4,15 g) y la mezcla se desgaseificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,94 g) y la reacción se calentó a 90 °C durante 2 horas 30 minutos. A la mezcla de reacción ambiental, se le añadió agua (300 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 50 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,42 g).

30 CL/EM t_R 1,18 minuto; EM (ES⁺) m/z 138 (M+H)^a.

Ejemplo 641: N-(5-carbamimidol-6-fluoropiridin-2-il)carbamato de prop-2-en-1-ilo

35 La misma operación como en el Ejemplo 637 → Ejemplo 609 → Ejemplo 610 → Ejemplo 611 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 640 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,93 minuto; EM (ES⁺) m/z 239 (M+H)^a.

40 Ejemplo 642: (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 620 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 620 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 641).

45 CL/EM t_R 2,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 490 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,73 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,83 - 7,77 (m, 3 H), 6,81 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 3,32 - 3,27 (m, 1 H), 2,95 - 2,88 (m, 1 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H), 2,29 - 2,21 (m, 1 H).

Ejemplo 643: (3S)-3-[2-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

55 La misma operación como en el Ejemplo 620 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 44 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 620 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 641).

60 CL/EM t_R 3,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,18 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,95 - 7,88 (m, 1 H), 7,83 - 7,80 (m, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 3,15 - 3,04 (m, 1 H), 3,03 - 2,95 (m, 1 H), 2,56 - 2,47 (m, 1 H), 2,17 - 2,09 (m, 1 H).

Ejemplo 644: N-(5-cianopiridin-2-il)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

65 A una solución de acetonitrilo (150 ml) de 6-aminopiridin-3-carbonitrilo (3,70 g) se le añadió el cloroformiato

preparado en el Ejemplo 489 (7,94 g) seguido de N,N-diisopropiletilamina (7,72 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado formado en la mezcla de reacción se aisló por filtración para dar el compuesto del título (2,12 g). Al filtrado, se le añadió agua (300 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se suspendió en acetonitrilo (25 ml), se añadió una solución de amoníaco concentrado (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se aisló por filtración para dar un segundo lote del compuesto del título (2,52 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 1,42 minutos; EM (ES⁺) m/z 288 (M+Na), 266 (M+H)^a.

Ejemplo 645: N-(5-carbamimidopiridin-2-il)carbamato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

La misma operación como en el Ejemplo 609 → Ejemplo 610 → Ejemplo 611 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 644 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 0,84 minutos; EM (ES⁺) m/z 283 (M+H)^a.

Ejemplo 648: N-(5-carbamimidopiridin-2-il)carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 644 → Ejemplo 609 → Ejemplo 610 → Ejemplo 611 se realizó a partir de 6-aminopiridin-3-carbonitrilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 644, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).
CL/EM t_R 0,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 239 (M+H)^a.

Ejemplo 649: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(4-cloro-2-{3-[2-(6-[(2-metoxietoxi)carbonil]amino)piridin-3-il]-1H-imidazol-5-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}fenil)carbamato de terc-butilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 623 (3,55 g) se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 648 siguiendo el método del Ejemplo 620 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,09 g).
CL/EM t_R 1,91 minutos; EM (ES⁺) m/z 721 (M+H), 621 {M-[CO₂C(CH₃)₃]+H}^a.

Ejemplo 650: [5-(5-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-2-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 649 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 574 (M+H), 287,5 [(M+2H)/2]^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,82 - 7,77 (m, 3 H), 6,93 (d, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,26 - 4,21 (m, 2 H), 3,59 - 3,55 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,31 - 3,26 (osc. m, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,45 - 2,39 (m, 1 H), 2,29 - 2,22 (m, 1 H).

Ejemplo 651: [5-(5-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1 H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 650 (380 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 364 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (21,3 mg).

CL/EM t_R 3,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 592 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s a, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,83 - 7,77 (m, 2 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 2 H), 3,57 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,21 (td, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,24 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 652: [5-(4-cloro-5-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-2-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 650 (100 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (40,4 mg).

CL/EM t_R 3,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 y 610 (M+H), 304,5 y 305,5 [(M+2H)/2]^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,02 (s a, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 - 7,78 (m, 2 H), 7,75 (s ap., 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,27 - 4,21 (m, 2 H), 3,60 - 3,55 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,22 - 3,13 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,54 (m, 1 H), 2,17 - 2,09 (m, 1 H).

Ejemplo 653: N-(2-{3-[2-(6-aminopiridin-3-il)-1H-imidazol-5-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il}-4-clorofenil)carbamato de terc-butilo

A una solución de metanol (5,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 649 (185 mg) se le añadió hidróxido sódico 6 M (5,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El metanol se retiró al vacío y el residuo acuoso se trató con ácido clorhídrico 1 M (11 ml) y agua (20 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo.

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo obtenido en concentración se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 al 10% en diclorometano) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (107 mg).

CL/EM t_R 1,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H), 463 {M-[C(CH₃)₃]+H}^a.

Ejemplo 654: (3S)-3-[2-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

La misma operación como en el Ejemplo 637 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 → Ejemplo 364 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 653 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 490 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,17 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 2 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 6,47 (d, 1 H), 6,26 (s a, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,20 (td, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,59 - 2,52 (m, 1 H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 655: (3S)-3-[5-(4-aminofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 242 → Ejemplo 243 → Ejemplo 74 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^a.

Ejemplo 656 (1) a 656 (4)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 655 y los correspondientes cloruros de ácido y cloroformatos usando el método como se detalla en el Ejemplo 484.

Ejemplo 656 (1): [4-(5-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,61 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,85 (d, 2 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,40 - 3,33 (osc. m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,62 (m, 1 H), 2,37 - 2,27 (m, 1 H).

Ejemplo 656 (3): ácido fórmico - [4-(5-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil]carbamato de 2-metoxietilo (1:1)

CL/EM t_R 3,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 574 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,12 (s a, 1 H), 9,99 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,82 - 7,75 (m, 3 H), 7,58 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,25 - 4,18 (m, 2 H), 3,60 - 3,53 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,27 - 3,18 (m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,59 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,16 - 2,05 (m, 1 H).

Ejemplo 656 (4): N-[4-(5-1(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil]acetamida

CL/EM t_R 3,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,36 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 3 H), 6,16 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 3,40 - 3,32 (osc. m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,62 (m, 1 H), 2,37 - 2,28 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H).

Ejemplo 658: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carbonitrilo

La misma operación como en el Ejemplo 114 → Ejemplo 605 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 339 (M+H) 361 (M+Na)^a.

Ejemplo 659: (3S)-N-amino-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboximidamida

A una suspensión de metanol (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 658 (90 mg) se le añadió hidrato de hidrazina (120 µl) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (95 mg).

CL/EM t_R 1,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 371 (M+H)^a.

Ejemplo 660: [3-cloro-4-(5-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 242 → Ejemplo 243 → Ejemplo 74 → Ejemplo 484 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 659 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 242 en la operación, se usó ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico. En la etapa correspondiente al Ejemplo 484 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo).

CL/EM t_R 3,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,02 (s a, 1 H), 10,20 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,78 (m, 3 H), 7,76 - 7,68 (m, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 4,26 - 4,21 (m, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,21 - 3,13 (m, 1 H), 3,03 - 2,94 (m, 1 H), 2,59 - 2,54 (m, 1 H), 2,19 - 2,09 (m, 1 H).

Ejemplo 661: N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(6-fluoro-5-yodopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 640 (5,0 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 228 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,26 g).

CL/EM t_R 2,47 minutos; EM (ES⁺) m/z 461 (M+Na) 283 [M-boc-tBu]^{ta}.

Ejemplo 662 (1) y 662 (2): ácido 6-[[bis[(terc-butoxi)carbonil]amino]-2-fluoropiridin-3-carboxílico y ácido 6-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-2-fluoropiridin-3-carboxílico

A una solución de tetrahidrofurano (40 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 661 (2,0 g) se le añadió una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (2,28 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción enfriada (0 °C) se trató con un exceso de dióxido de carbono sólido y lentamente se dejó calentar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y esta mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se trató con ácido clorhídrico 2 M hasta que se alcanzó un pH 1 y después se extrajo en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar los compuestos del título en una relación 9:1 que tenía las siguientes propiedades físicas (0,73 g).

Ejemplo 662 (1):

CL/EM t_R 2,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 356 (M+Na) 201 [M-boc-tBu]^{ta}.

Ejemplo 662 (2):

CL/EM t_R 1,74 minutos; EM (ES⁺) m/z 279 (M+Na) 201 [M-tBu]^{ta}.

Ejemplo 663 (1) y 663 (2): N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-(5-{N'-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboximidoil]hidrazincarbonil}-6-fluoropiridin-2-il)carbamato y terc-butilo y N-(5-{N'-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboximidoil]hidrazincarbonil}-6-fluoropiridin-2-il)carbamato de terc-butilo

A una suspensión de diclorometano (2 ml) enfriada (0 °C) de la mezcla 9:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 662 (52 mg) se le añadió cloruro de oxalilo (13,5 µl) seguido de 1 gota de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y se añadió a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 659 (70 mg). La mezcla se agitó 18 horas a temperatura ambiente, después se concentró y el residuo se suspendió en una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina saturada, se secaron y se concentraron para obtener los compuestos del título en una relación 3:2 que tenían las siguientes propiedades físicas (120 mg).

Ejemplo 663 (1):

CL/EM t_R 1,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 709 (M+H) 609 [M-boc]^{ta}.

Ejemplo 663 (2):

CL/EM t_R 1,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 609 (M+H)^a.

Ejemplo 664: (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La mezcla 3:2 de compuestos preparados en el Ejemplo 663 (160 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 243 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (25 mg).

CL/EM t_R 3,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 491 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,07 (t, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 2 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 3,37 - 3,34 (m, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,73 - 2,59 (m, 1 H), 2,36 - 2,22 (m, 1 H).

5

Ejemplo 665: 2-benzoil-4-[7-(2-((terc-butoxi)carbonil)amino)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il-4-oxobutanoato de etilo

10 A una suspensión de tetrahidrofurano (5 ml) enfriada (0 °C) de hidruro sódico (11 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral) y yoduro sódico (34 mg), se le añadió benzoilacetato de etilo (48 μ l) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de tetrahidrofurano (1,2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 617 (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 0,5 M en agua (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 al 100% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (112 mg).

15 CL/EM t_R 2,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 593 (M+H)^a.

Ejemplo 666: 1-[7-(2-amino-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-4-fenilbutano-1,4-diona

20

A una solución de 1,4-dioxano (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 665 se le añadió ácido clorhídrico 6 M en agua (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua, se basificó a pH 8 mediante la adición de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 20 % al 100 % en heptanos, después metanol del 0 al 15 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (29,4 mg).

25 CL/EM t_R 2,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 421 (M+H)^a.

Ejemplo 667: 7-(2-amino-5-clorofenil)-3-(5-fenil-1H-pirrol-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

30

A una solución de ácido acético (1 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 666 (39 mg) se le añadió acetato amónico (100 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (50 mg).

35 CL/EM t_R 2,26 minutos; EM (ES⁺) m/z 402 (M+H)^a.

Ejemplo 673: 6-amino-2-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo

40 A una solución de metanol (20 ml) de 2-amino-6-fluoro-5-yodopiridina (1,0 g), se le añadieron trietilamina (0,76 ml), dicloruro de paladio (II) (12 mg) y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (45 mg) y la mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de monóxido de carbono (0,38 MPa) durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 80% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (615 mg).

45 CL/EM t_R 1,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 171 (M+H)^a.

Ejemplo 674: 6-{bis[(prop-2-en-1-iloxi)carbonil]amino}-2-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo

50 A una solución de acetonitrilo (3,2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 673 (276 mg), se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (20 mg), N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml) y cloroformiato alilo (2,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0% al 60% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (134 mg).

55 CL/EM t_R 1,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 339 (M+H)^a.

Ejemplo 675 (1) y 675 (2): ácido 2-fluoro-6-{[(prop-2-en-1-iloxi)carbonil]amino}piridin-3-carboxílico y ácido 2-fluoro-6-{[(metoxicarbonil)amino]piridin-3-carboxílico}

60

A una solución de metanol (3,5 ml) y tetrahidrofurano (3,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 674 se le añadió hidróxido sódico 1 M (3,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M para alcanzar pH 3 - 4, después se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para obtener los productos del título en una relación 2:1.

65

Ejemplo 675 (1)

CL/EM t_R 1,53 minutos; EM (ES⁺) m/z 241 (M+H)^a.

5 Ejemplo 675 (2)

CL/EM t_R 1,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 215 (M+H)^a.

Ejemplo 676: 3-(2-fluoro-6-((prop-2-en-1-iloxi)carbonil)amino)piridin-3-il)-3-oxopropanoato de etilo

10 A una solución de diclorometano (12 ml) enfriada (0 °C) de la mezcla 2:1 de compuestos preparados en el Ejemplo 675 (287 mg) se le añadieron cloruro de oxalilo (145 µl) y N,N-dimetilformamida (5 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Por separado, a una suspensión de acetonitrilo (5 ml) de malonato de etilo y potasio (488 mg) se le añadieron secuencialmente trietilamina (620 µl) y cloruro de magnesio (310 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A esta mezcla de reacción, se le añadieron secuencialmente la solución de cloruro de ácido anteriormente preparada y trietilamina (167 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 0,5 M (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la mezcla se extrajo en acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0% al 50% en heptanos) para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (208 mg).

CL/EM t_R 1,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 311 (M+H)^a.

25 Ejemplo 677: 4-{7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il}-2-(2-fluoro-6-((prop-2-en-1-iloxi)carbonil)amino)piridin-3-carbonil)-4-oxobutanoato de etilo

La misma operación como en el Ejemplo 665 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 623 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 665 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 676).

CL/EM t_R 2,09 minutos; EM (ES⁺) m/z 664 (M+H)^a.

Ejemplo 678: N-[5-(4-{7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il}-4-oxobutanoil)-6-fluoropiridin-2-il]carbamato de prop-2-en-1-ilo

35 A una solución de 1,4-dioxano (2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 677 (164 mg) se le añadió ácido clorhídrico 2 M (1 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 al 100 % etilo en heptanos, después metanol del 0 al 10% en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (37,2 mg).

CL/EM t_R 2,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 592 (M+H)^a.

45 Ejemplo 680 (1) y 680 (2): 3-[7-(2-{bis[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-3-oxopropanoato de etilo y 3-[7-(2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-3-oxopropanoato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 622 (3,0 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 676 para dar los productos del título en una relación 6:5 que tenían las siguientes propiedades físicas.

50 Ejemplo 680 (1):

CL/EM t_R 2,26 minutos; EM (ES⁺) m/z 597 (M+Na)^a.

55 Ejemplo 680 (2):

CL/EM t_R 2,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 475 (M+H)^a.

60 Ejemplo 681 (1) y 681 (2): N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-{4-cloro-2-[5-oxo-3-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo y N-{4-cloro-2-[5-oxo-3-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil]carbamato de terc-butilo

65 A una solución de etanol (12 ml) de la mezcla 6:5 de compuestos preparados en el Ejemplo 680 (2,15 g) se le añadió una solución al 35 % en peso de hidrato de hidrazina en agua (0,65 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 % al 10 % en diclorometano) para dar los productos del título en una relación 1:2.

Ejemplo 681 (1):

CL/EM t_R 1,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H), 443 (M-CO₂C(CH₃)₃+2H)^a.

5 Ejemplo 681 (2):

CL/EM t_R 1,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 443 (M+H)^a.

10 Ejemplo 682 (1) y 682 (2): N-[(terc-butoxi)carbonil]-N-{4-cloro-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrofenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo y N-{4-cloro-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrofenil)-5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-7-il]fenil}carbamato de terc-butilo

15 A una solución de dimetilsulfóxido (12 ml) de la mezcla 1:2 de compuestos preparados en el Ejemplo 681 (1,03 g) se le añadieron 1-fluoro-4-nitrobenceno (0,32 g) y carbonato potásico (0,48 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (40 ml) seguido de la extracción en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo del 30 % al 100 % en heptanos) para dar los productos del título en una relación 1:2.

20 Ejemplo 682 (1):

CL/EM t_R 2,39 minutos; EM (ES⁺) m/z 686 (M+Na)^a.

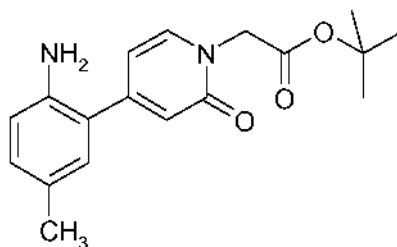
25 Ejemplo 682 (2):

CL/EM t_R 2,20 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^a.

Ejemplo 687: 2-[2-oxo-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

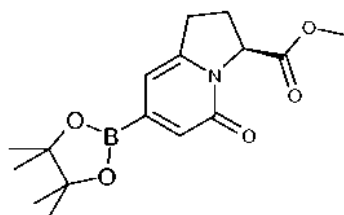
30 El compuesto preparado en el Ejemplo 22 (0,50 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título en bruto que tenía las siguientes propiedades físicas (0,50 g). (Nota: el tiempo de reacción se limitó a 40 minutos).

CL/EM t_R 1,35 minutos; EM (ES⁺) m/z 254 (M-C₆H₁₀+H), 198 (M-C₆H₁₀-C(CH₃)₃+H)^a.

35 Ejemplo 688: 2-[4-(2-amino-5-metilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo

40 A una solución de 1,4-dioxano (4,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 687 (150 mg) se le añadieron 2-bromo-4-metilanilina (83 mg) y fluoruro de cesio (154 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23,5 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. En enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (18 ml), la suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 % al 10 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (100 mg).

45 CL/EM t_R 1,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 315 (M+H), 259 (M-C(CH₃)₃+H)^a.

Ejemplo 691: (3S)-5-oxo-7-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de metilo

50 La misma operación como en el Ejemplo 5 → Ejemplo 6 → Ejemplo 282 se realizó a partir del compuesto preparado

en el Ejemplo 4 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 5 en la operación, se usó metanol en lugar de etanol).
CL/EM t_R 1,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 238 (M-C₄H₁₀+H)^a.

5 Ejemplo 692: ácido (3S)-7-[5-metoxi-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 688 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 691 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 688 en la operación, se usó 2-bromo-4-metoxianilina).

10 CL/EM t_R 1,44 minutos; EM (ES⁺) m/z 354 (M+H)^a.

Ejemplo 698: (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

15 La misma operación como en el Ejemplo 7 → Ejemplo 9 → Ejemplo 596 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 7 en la operación, se usó 4-fluoro-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina [patente EP1719773 (2006)]. En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193).

20 CL/EM t_R 2,50 minutos; EM (ES⁺) m/z 456 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,62 (cd, 1 H), 2,50 - 2,41 (m, 1 H).

25 Ejemplo 699: (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-fluoro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

El compuesto preparado en el Ejemplo 698 (103 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (51 mg).

30 CL/EM t_R 2,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 490 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,37 (s, 1 H), 8,21 (s ap., 1 H), 7,83 - 7,64 (m, 2 H), 7,58 - 7,39 (m, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,52 - 3,38 (m, 1 H), 3,11 (td, 1 H), 2,74 - 2,54 (m, 1 H), 2,45 - 2,30 (m, 1 H).

35 Ejemplo 704: ácido (3S)-7-[5-(difluorometoxi)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 688 → Ejemplo 9 → Ejemplo 596 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 688 en la operación, se usó 2-bromo-4-(difluorometoxi)anilina [patente WO2009/144632]).

40 CL/EM t_R 1,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 390 (M+H), 362 (M-N₂+H)^a.

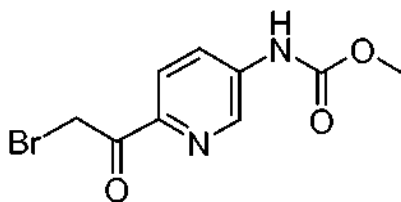
Ejemplo 708: ácido (3S)-7-[5-ciano-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico

45 La misma operación como en el Ejemplo 688 → Ejemplo 9 → Ejemplo 596 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 282 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 688 en la operación, se usó 2-bromo-4-cianoanilina).

CL/EM t_R 1,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 719 (2M+Na), 697 (2M+H)^a.

50

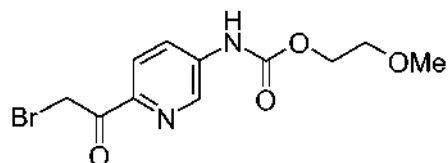
Ejemplo 712: N-[6-(2-bromoacetil)piridin-3-il]carbamato de metilo



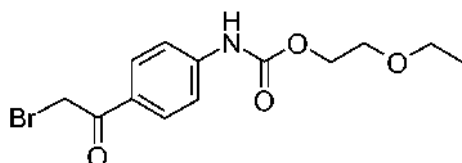
55 La misma operación como en el Ejemplo 10 → Ejemplo 188 → Ejemplo 55 → Ejemplo 128 → Ejemplo 204 se realizó a partir de 5-amino-2-cianopiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de metilo).

CL/EM t_R 1,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 273 y 275 (M+H)^a.

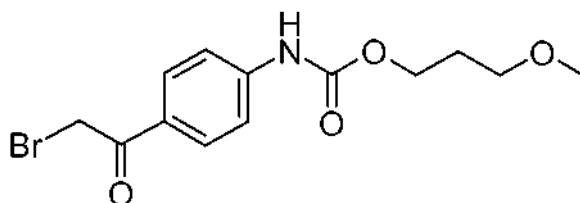
60

Ejemplo 713: N-[6-(2-bromoacetil)piridin-3-il]carbamato de 2-metoxietilo

- 5 La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 188 → Ejemplo 204 se realizó a partir de 5-amino-2-cianopiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de 2-metoxietilo)
CL/EM t_R 1,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 317 y 319 (M+H)^a.

10 Ejemplo 714: N-[4-(2-bromoacetil)fenil]carbamato de 2-etoxietilo

- 15 La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 78 se realizó a partir de 4-aminoacetofenona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
(Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó el cloroformiato preparado en el Ejemplo 485)
CL/EM t_R 1,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 330 y 332 (M+H)^a.

20 Ejemplo 715: N-[4-(2-bromoacetil)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

- 25 La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 78 se realizó a partir de 4-aminoacetofenona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
(Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó el cloroformiato preparado en el Ejemplo 487)
CL/EM t_R 1,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 330 y 332 (M+H)^a.

30 Ejemplo 716: (6S)-6-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

- 35 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 74 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-ona).
CL/EM t_R 2,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,45 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 - 7,66 (m, 2 H), 7,44 - 7,36 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 - 6,71 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,29 - 3,25 (m, 1 H), 2,92 - 2,88 (m, 1 H), 2,67 - 2,63 (m, 1 H), 2,38 - 2,35 (m, 1 H).

40 Ejemplo 718 (1) a Ejemplo 718 (13)

- Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 718 (1): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

- 50 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324.

CL/EM t_R 3,06 minutos; EM (ES⁺) m/z 574 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,46 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,81 - 7,67 (m, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,32 - 4,24 (m, 2 H), 3,66 (dd, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,30 - 3,24 (m, 1 H), 3,01 - 2,87 (m, 1 H), 2,77 - 2,59 (m, 1 H), 2,45 - 2,34 (m, 1 H).

5

Ejemplo 718 (2): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 714.

10 CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 588 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1 H), 9,68 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,80 (m, 2 H), 7,64 - 7,40 (m, 5 H), 6,36 (s, 1 H), 5,64 - 5,59 (m, 1 H), 4,22 - 4,16 (m, 2 H), 3,63 - 3,57 (m, 2 H), 3,51 - 3,43 (m, 2 H), 3,26 - 3,12 (m, 1 H), 2,80 - 2,72 (m, 1 H), 2,60 - 2,54 (m, 1 H), 2,26 - 2,12 (m, 1 H) 1,10 (t, 3H).

15 Ejemplo 718 (3): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 715.

20 CL/EM t_R 3,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 589 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,44 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,59 - 7,54 (d a, 2 H), 7,46 - 7,41 (d a, 2 H), 7,28 - 7,22 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 10,0 Hz, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,25 (m, 1 H), 2,94 - 2,98 (m, 1 H), 2,70 - 2,62 (m, 1 H), 2,41 - 2,34 (m, 1 H), 1,93 (quintuplete, 2 H).

25 Ejemplo 718 (4): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78.

30 CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,99 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,02 - 7,94 (m, 1 H), 7,89 - 7,77 (m, 2 H), 7,57 - 7,35 (m, 4 H), 6,36 (s, 1 H), 5,59 - 5,50 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,20 (s, 1 H), 2,76 - 2,71 (m, 1 H), 2,55 - 2,50 (m, 1 H), 2,35 - 2,15 (m, 4 H).

Ejemplo 718 (5): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

35

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 481.

40 CL/EM t_R 3,01 minutos; EM (ES⁺) m/z 588 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,98 (s, 1 H), 9,85 (s, 2 H), 8,02 (d, 1 H), 7,89-7,78 (m, 2 H), 7,56 - 7,36 (m, 4 H), 6,36 (s, 1 H), 5,61 - 5,48 (m, 1 H), 4,25 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,25 - 3,13 (m, 1 H), 2,81 - 2,78 (m, 1 H), 2,69 - 2,65 (m, 1 H), 2,35-2,16 (m, 4 H).

Ejemplo 718 (6): (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

45 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

CL/EM t_R 2,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 473 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,47 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,82 - 7,69 (m, 3 H), 7,24 (s a, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,31 - 3,26 (m, 1 H), 2,94 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,62 (m, 1 H), 2,44 - 2,34 (m, 1 H).

50 Ejemplo 718(7): (6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-6-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 551.

55 CL/EM t_R 2,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 487 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,71 - 7,57 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,63 - 6,29 (m, 3 H), 5,64 - 5,53 (m, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 2,83 - 2,73 (m, 4 H), 2,62 - 2,55 (m, 1 H), 2,32 - 2,13 (m, 1 H).

Ejemplo 718 (9): (6S)-6-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona (enantiopuro)

60

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 215.

65 CL/EM t_R 2,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 491 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,22 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,02 - 7,95 (m, 2 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,42 - 6,34 (m, 2 H), 6,27 (s, 2 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,19 (td, 1 H), 2,81 - 2,71 (m, 1 H), 2,60 - 2,55 (m, 1 H), 2,26 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 718 (10): (6S)-6-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]- 7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209.

5 TLC Fr 0,40 (metanol al 10 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,02 - 7,91 (m, 2 H), 7,88 - 7,72 (m, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 6,55 - 6,24 (m, 4 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,25 - 3,07 (m, 1 H), 2,83 - 2,66 (m, 1 H), 2,59 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,31 - 2,13 (m, 1 H).

10 Ejemplo 718 (11): [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 712.

CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 531 (M+H)^b

15 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,50 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,00 - 7,88 (m, 3 H), 7,83 - 7,49 (m, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 5,81 - 5,70 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (m, 1 H), 2,99 - 2,83 (m, 1 H), 2,74 - 2,66 (m, 1 H), 2,51 - 2,40 (m, 1 H).

Ejemplo 718 (12): [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

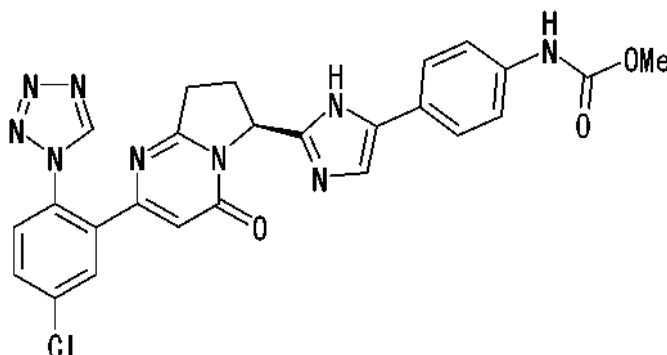
20

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 713.

CL/EM t_R 2,97 minutos; EM (ES⁺) m/z 575 (M+H)^b

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,26 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,00 - 7,64 (m, 4 H), 7,55 - 7,30 (m, 1 H), 6,39 - 6,27 (m, 1 H), 5,74 - 5,46 (m, 1 H), 4,31-4,10 (m, 2 H), 3,65 - 3,53 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,23 - 3,04 (m, 1 H), 2,83 - 2,68 (m, 1 H), 2,62 - 2,56 (m, 1 H), 2,28 - 2,10 (m, 1 H).

Ejemplo 718 (13): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo



30

CL/EM t_R 0,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^f

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,5 (s, 0,3 H), 12,2 (s, 0,7 H), 9,75 - 9,65 (s, 1,3 H), 9,57 (s, 0,7 H), 7,98 - 7,92 (m, 1 H), 7,91 - 7,77 (m, 2 H), 7,65 - 7,35 (m, 4,7 H), 7,12 (s, 0,3 H), 6,33 (s, 0,7 H), 6,30 (s, 0,3 H), 5,65 - 5,54 (m, 1 H), 3,66 (s, 0,9 H), 3,64 (s, 2,1 H), 3,39 - 3,10 (m, 1 H), 2,80 - 2,68 (m, 1 H), 2,58 - 2,13 (m, 2 H).

Ejemplo 719 (1) a 719 (2)

40 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 718 (6) y los cloroformatos correspondientes usando el método como se detalla en el Ejemplo 128.

Ejemplo 719 (1): [5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

45

CL/EM t_R 1,48 minutos; EM (ES⁺) m/z 531 (M+H)^a

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 1 H), 10,1 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,06 - 7,75 (m, 5 H), 7,56 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,65 - 5,57 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,26 - 3,17 (m, 1 H), 2,82 - 2,71 (m, 1 H), 2,71 - 2,38 (m, 1 H), 2,32 - 2,17 (m, 1 H).

50

Ejemplo 719 (2): [5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 575 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,35 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,13 - 8,01 (m, 2 H), 7,95 - 7,81 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 6,45 - 6,35 (m, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 4,33 - 4,23 (m, 2 H), 3,67 - 3,58 (m, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,32 - 3,19 (m, 1 H), 2,90 - 2,79 (m, 1 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,33 - 2,22 (m, 1 H).

5 Ejemplo 720: [6-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 718 (12) (267 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 364 para dar el producto del título que tenían las siguientes propiedades físicas (11,4 mg).

10 CL/EM t_R 3,79 minutos; EM (ES⁺) m/z 593 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,44 (s, 1 H), 8,62 (s a, 1 H), 7,97 - 7,87 (m, 2 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,33 - 4,27 (m, 2 H), 3,69 - 3,62 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,25 (td, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,39 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (2) a Ejemplo 721 (10)

15 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 718 (2), 718 (3), 718 (7), 718 (8), 718 (9), 718 (11), 718 (12), 719 (1), 719 (2) usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

20 Ejemplo 721 (2): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo

CL/EM t_R 4,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 623 (M+H)^b
 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,92 (s, 1 H), 9,92 (s a, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,63 - 7,54 (m, 4 H), 6,34 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,23 - 4,19 (m, 2 H), 3,63 - 3,59 (m, 2 H), 3,48 (c, 2 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 2,77 (d, 1 H), 2,61-2,56 (m, 1 H), 2,17 (d, 1 H), 1,13 (t, 3 H).

Ejemplo 721 (3): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

30 CL/EM t_R 4,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 622 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,45 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,25 (m, 1 H), 2,94 - 2,87 (m, 1 H), 2,70 - 2,62 (m, 1 H), 2,36-2,30 (m, 1 H), 1,94 (quintuplete, 2 H).

35 Ejemplo 721 (4): (6S)-6-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

CL/EM t_R 2,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 521 (M+H)^b
 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,86 (dd, Hz, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,17 - 3,08 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,78 - 2,72 (m, 1 H), 2,61-2,54 (m, 1 H), 2,22 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (5): (6S)-6-(4-cloro-5-[6-[2-metoxietil]amino]-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

45 CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 565 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,46 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80-7,68 (m, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,65 - 3,57 (m, 2 H), 3,55-3,50 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 2,97 - 2,86 (m, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 2,39 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (6): (6S)-6-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

55 CL/EM t_R 3,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 525 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,16 - 3,06 (m, 1 H), 2,80 - 2,70 (m, 1 H), 2,60 - 2,54 (m, 1 H), 2,20 - 2,10 (m, 1 H).

60 Ejemplo 721 (7): [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,83 minutos; EM (ES⁺) m/z 565 (M+H)^b
 65 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,15 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,20 - 3,08 (m, 1 H), 2,89 - 2,77 (m, 1 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (8): [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 609 (M+H)^b

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 4,29 - 4,21 (m, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,13 - 3,01 (m, 1 H), 2,83 - 2,70 (m, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 1 H), 2,18 - 2,07 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (9): [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,77 minutos; EM (ES⁺) m/z 565 (M+H)^b

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,20 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,09 - 7,90 (m, 3 H), 7,88 - 7,80 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,61 - 5,53 (m, 1 H), 3,73 - 3,64 (s, 3 H), 3,21 - 3,08 (m, 1 H), 2,83 - 2,69 (m, 1 H), 2,61 - 2,56 (m, 1 H), 2,21 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 721 (10): [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,77 minutos; EM (ES⁺) m/z 609 (M+H)^b

20 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,46 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,34 (t, 2 H), 3,69 (t, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,30 - 3,27 (m, 1 H), 2,98 - 2,90 (m, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,41 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 722: ((6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-fluoro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol-1,2-a)pirimidin-4(6H)-ona

La misma operación como en el Ejemplo 484 → Ejemplo 364 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 718 (6) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 484 en la operación, se usó cloroformiato de alilo).

CL/EM t_R 2,80 minutos; EM (ES⁺) m/z 491 (M+H)^b

30 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,43 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,29-3,21 (m, 1 H), 2,89 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,37 - 2,28 (m, 1 H).

Ejemplo 723: ((6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol-1,2-a)pirimidin-4(6H)-ona

(enantio puro)

La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 338 → Ejemplo 584 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 718 (6) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de alilo).

CL/EM t_R 2,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 507 (M+H)^b

45 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,46 (s, 1 H), 8,24 - 8,20 (m, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,74 - 7,69 (m, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,69 - 5,63 (m, 1 H), 3,31 - 3,25 (m, 1 H), 2,97 - 2,87 (m, 1 H), 2,73 - 2,63 (m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 724: [4-(5-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il]-1H-imidazol-2-il)]fenil]carbamato de metilo

La misma operación como en el Ejemplo 234 → Ejemplo 239 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)^b

55 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H), 7,73 - 7,65 (m, 3 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,00 (s a, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,48 - 3,36 (m, 1 H), 2,88 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,47 (m, 2 H).

Ejemplo 725: [4-(4-cloro-5-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il]-1H-imidazol-2-il)]fenil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 724 (55 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,6 mg).

CL/EM t_R 3,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^b

65 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,43 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,26 - 3,14 (m, 1 H), 2,96 (ddd, 1 H), 2,76 - 2,64 (m, 1 H), 2,28 (tdd, 1 H).

Ejemplo 726: 6-(5-cloro-2-nitrofenil)-2-(propan-2-il)-3,4-dihidropirimidin-4-ona

A una solución de N,N-dimetilformamida (3 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 33 (0,60 g) se le añadieron carbonato potásico (0,46 g) y clorhidrato de 2-metilpropanimidamida (0,30 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 100 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,31 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 12,29 (s a, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,61 - 7,52 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 2,93 (td, 1 H), 1,32 (d, 6 H).

Ejemplo 735: (3S)-3-[5-(4-aminofenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 74 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 375 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanol).

CL/EM *t_R* 2,72 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 451 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,04 (s a, 1 H), 6,74 (d, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,13 - 3,04 (m, 1 H), 2,65 - 2,56 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 736: [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 735 (40 mg) se trató con cloroformato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (36 mg).

CL/EM *t_R* 3,12 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 553 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,30 (s, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,52 - 7,45 (m, 3 H), 7,43 (d, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,28 - 4,22 (m, 2 H), 3,67 - 3,61 (m, 2 H), 3,47 - 3,40 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,12 - 3,02 (m, 1 H), 2,66 - 2,55 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,48 - 2,40 (m, 1 H).

Ejemplo 738 (1) a Ejemplo 738 (11)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 375 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 738 (1): [4-(4-metil-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo y [4-(5-metil-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1,3-oxazol-4-il)fenil]carbamato de metilo

Los compuestos del título se obtuvieron en una relación (1,9:1) y se separaron por cromatografía en columna. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78).

Ejemplo 738 (1):

CL/EM *t_R* 2,94 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 523 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,59 (s a, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,45 (m, 3 H), 7,38 (d, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,59 - 5,49 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,40 - 3,38 (m, 1 H), 3,36 - 3,33 (osc. m, 1 H), 3,02 - 2,90 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 - 2,26 (s, 3 H), 2,23 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 738 (3): [4-(4-metil-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 481.

CL/EM *t_R* 3,11 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 567 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1 H), 7,54 - 7,49 (m, 3 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 7,45 - 7,37 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 4,28 - 4,25 (m, 2 H), 3,66 - 3,62 (m, 2 H), 3,48 - 3,41 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,07 (ddd, 1 H), 2,61 (cd, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,47 - 2,37 (m, 1 H), 2,31 (s a p., 3 H).

Ejemplo 738 (4): [4-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-etoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 714.

CL/EM *t_R* 3,13 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 567 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,54 - 7,47 (m, 3 H), 7,45 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 6,11 (s,

1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,28 - 4,25 (m, 2 H), 3,71 - 3,67 (m, 2 H), 3,60 - 3,54 (m, 2 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,13 - 3,04 (m, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,43 (m, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ejemplo 738 (5): [4-(2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 715.

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 567 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 7,64 - 7,56 (m, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 4 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,39 (m, 1 H), 1,94 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 738 (6): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

CL/EM t_R 2,67 minutos; EM (ES⁺) m/z 452 (M+H) 227 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,29 - 8,08 (m, 1 H), 7,81 - 7,67 (m, 1 H), 7,57 - 7,50 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 - 6,99 (m, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (m, 1 H), 3,15 - 3,01 (dd, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,32 (m, 1 H).

Ejemplo 738 (7): (3S)-3-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 551.

CL/EM t_R 2,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 466 (M+H) 234 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,33 - 8,17 (m, 1 H), 7,79 - 7,64 (m, 1 H), 7,57 - 7,51 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,53 - 3,38 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,49 - 2,37 (m, 1 H).

Ejemplo 738 (8): (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 215.

CL/EM t_R 3,06 minutos; EM (ES⁺) m/z 470 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1 H), 8,16 - 7,76 (m, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,14 (s a, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,48 - 3,37 (m, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,68 - 2,55 (m, 1 H), 2,53 - 2,43 (m, 4 H).

Ejemplo 738 (9): (3S)-3-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209.

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1 H), 7,99 - 7,65 (m, 1 H), 7,55 - 7,50 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,37 (s a, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,65 - 2,57 (m, 1 H), 2,55 - 2,44 (m, 4 H).

Ejemplo 738 (10): [6-(2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 712.

CL/EM t_R 3,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 510 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,64 - 8,46 (m, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,81 (s a, 1 H), 7,58 - 7,30 (m, 4 H), 6,13 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,10 (ddd, Hz, 1 H), 2,68 - 2,56 (m, 1 H), 2,52 (m, 4 H).

Ejemplo 738 (11): ácido fórmico - [6-(2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 713. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,56 - 7,46 (m,

4 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,33 - 4,25 (m, 2 H), 3,69 - 3,62 (m, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (m, 1 H), 2,55 - 2,45 (m, 4 H).

Ejemplo 739: [5-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 738(6) (200 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (213 mg).

CL/EM t_R 3,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 510 (M+H) 256 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,62 - 8,48 (m, 1 H), 8,10 - 7,97 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 3 H), 7,40 (s a, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,39 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,52 (s, 4 H).

Ejemplo 740: [5-(2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 738(6) (124 mg) se trató con cloroformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (81 mg).

CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H) 278 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,62 - 8,49 (m, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 3 H), 7,40 (s a, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 2 H), 3,69 - 3,64 (m, 2 H), 3,51 - 3,43 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,52 (s, 4 H).

Ejemplo 741 (1) a Ejemplo 741 (3):

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 738 (4), 738 (5) y 738 (11) usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 741 (1): [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-etoxietilo

CL/EM t_R 4,14 minutos; EM (ES⁺) m/z 601 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,56 - 7,51 (m, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 2 H), 3,72 - 3,67 (m, 2 H), 3,57 (c, 2 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ejemplo 741 (2): [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

CL/EM t_R 4,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 601 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,33 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,56 - 7,51 (m, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,25 - 4,20 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H), 1,95 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 741 (3): [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 588 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,68 - 8,61 (m, 1 H), 8,01 - 7,89 (m, 2 H), 7,56 - 7,45 (m, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,33 - 4,26 (m, 2 H), 3,71 - 3,62 (m, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 4 H), 3,14 - 3,04 (m, 1 H), 2,66 - 2,55 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,48 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 742 (1) a Ejemplo 742 (5):

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 738 (6), 738 (7), 738 (10), 739 y 740 usando el método como se detalla en el Ejemplo 44.

Ejemplo 742 (1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

CL/EM t_R 2,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 486 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,51 - 7,48 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,42-2,33(m, 1 H).

Ejemplo 742 (2): ácido fórmico - (3S)-3-{4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7--[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina (1:1)

La purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] dio el compuesto del título como la sal del ácido fórmico.

CL/EM t_R 3,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 500 (M+H) 250 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,32 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,42 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 742 (3): ácido fórmico - [6-(4-cloro-2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo (1:1)

CL/EM t_R 3,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H) 250 (M+H)/2^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (s a, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,02 - 7,93 (m, 1 H), 7,92 - 7,86 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (m, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,21 - 3,16 (m, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 2,55 - 2,48 (osc. m, 1H), 2,46 (s, 3 H), 2,26 - 2,10 (m, 1 H).

Ejemplo 742 (4): [5-(4-cloro-2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b

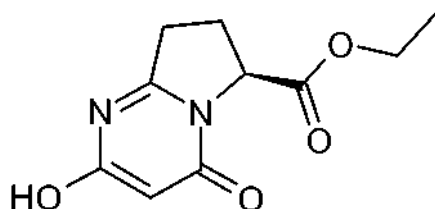
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,33 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,07 - 8,02 (m, 1 H), 8,02 - 7,96 (m, 1 H), 7,54 - 7,52 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,45 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 742 (5): [5-(4-cloro-2-{(3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-2-indolizinil]-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 588 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s a, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,27 - 3,22 (m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,53 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,24 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 743: (6S)-2-hidroxi-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



A una suspensión de 1,4-dioxano (570 ml) de clorhidrato de (2S)-5-aminopirrolidin-2-carboxilato de etilo [J. Org. Chem. 52 (26), 5717 (1987)] (28,3 g) se le añadieron secuencialmente trietilamina (51,2 ml) y cloruro de etil malonilo (20,8 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en bruto que tenían las siguientes propiedades físicas (42,6 g).

CL/EM t_R 0,80 minutos; EM (ES⁺) m/z 225 (M+H)^a.

Ejemplo 744: (6S)-2-cloro-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 743 (30,2 g) se suspendió en oxiclورو de fósforo (V) (125 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, el residuo se suspendió en una solución acuosa 1 M de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 al 70 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (5,31 g).

CL/EM t_R 1,43 minutos; EM (ES⁺) m/z 265 (M+Na), 243 (M+H)^a.

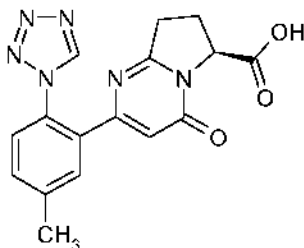
Ejemplo 745: (6S)-2-(2-amino-5-metilfenil)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

A una solución de 1,4-dioxano (290 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 744 (7,32 g) se le añadieron

clorhidrato de 4-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (9,50 g) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (45,2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (1,31 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y la capa orgánica se aisló, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10% al 100% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,50 g).

CL/EM t_R 1,52 minutos; EM (ES⁺) m/z 314 (M+H)^a.

- 10 Ejemplo 746: ácido (6S)-2-[5-metil-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrolol[1,2-a]pirimidin-6-carboxílico



- 15 La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 9 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 745 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 1,37 minutos; EM (ES⁺) m/z 699 (2M+Na), 677 (2M+H), 361 (M+Na), 339 (M+H), 311 (M-N₂+H)^a.

Ejemplo 747 (1) a Ejemplo 747 (11)

- 20 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 746 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

- 25 Ejemplo 747 (1): [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó [4-(bromoacetil)-fenil]carbamato de metilo [J. Am. Chem. Soc. 119 (10), 2453 (1997)].

- 30 CL/EM t_R 2,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 510 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,63 - 7,51 (m, 4 H), 7,44 (s a, 2 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,33 (s a, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 2,96 - 2,84 (m, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,39 (d, 1 H).

- 35 Ejemplo 747 (2): [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324.

- 40 CL/EM t_R 3,04 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,58 (s a ap., 2 H), 7,56 (s ap., 2 H), 7,46 (s a ap., 2 H), 7,28 (s a, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 2 H), 3,66 (dd, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,35 - 3,25 (m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,68 (cd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,40 (s a ap., 1 H).

- 45 Ejemplo 747 (3): [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-etoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 714.

- 50 CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES⁺) m/z 568 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 7,70 - 7,13 (m, 8 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,33 - 4,19 (m, 2 H), 3,73 - 3,65 (m, 2 H), 3,57 (c, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 (s a, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ejemplo 747 (4): [4-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

- 55 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 715.
CL/EM t_R 1,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 568 (M+H)^a
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,39 (s, 1 H), 7,84 - 6,91 (m, 9 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,20

(t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,20 (m, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,39 (s a, 1 H), 1,93 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 747 (5): ácido fórmico - [4-(4-metil-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico

CL/EM t_R 2,93 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s a, 1 H), 9,69 (s a, 1 H), 9,64 (s a, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,83 - 7,24 (m, 7 H), 6,18 (s a, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,68 - 3,56 (osc. m, 1 H), 3,28 - 3,10 (m, 1 H), 2,84 - 2,68 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,29 (s a, 3 H), 2,19 (s a, 1 H).

Ejemplo 747 (6): [4-(4-metil-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 481.

CL/EM t_R 3,03 minutos; EM (ES⁺) m/z 568 (M+H)^b

El análisis de RMN mostró una relación 3:2 de tautómeros.

Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1 H), 9,70 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,70 (s a, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,59 - 7,35 (m, 5 H), 6,19 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 4,21 - 4,17 (m, 2 H), 3,58 - 3,54 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,26 - 3,13 (m, 1 H), 2,81-2,70 (m, 1 H), 2,58 - 2,48 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 - 2,17 (m, 1 H).

Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s, 1 H), 9,82 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,72 (s a, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,59 - 7,35 (m, 5 H), 6,18 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,24 - 4,20 (m, 2 H), 3,60 - 3,56 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,26 - 3,13 (m, 1 H), 2,81 - 2,70 (m, 1 H), 2,58 - 2,48 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,19 - 2,11 (m, 1 H).

Ejemplo 747 (7): (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol-1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

CL/EM t_R 2,54 minutos; EM (ES⁺) m/z 453 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,25 - 8,15 (s a, 1 H), 7,80 - 7,70 (s a, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (s, 2 H), 7,30 - 7,20 (s a, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,70 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,92 - 2,85 (m, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,43 - 2,30 (s a, 1 H).

Ejemplo 747 (8): ácido fórmico - (6S)-6-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol-1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 551.

CL/EM t_R 2,51 minutos; EM (ES⁺) m/z 467 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,30 - 3,23 (m, 1 H), 3,01 - 2,85 (m, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,67 (dt, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,38 (td, 1 H).

Ejemplo 747 (9): (6S)-6-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol-1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209.

CL/EM t_R 2,20 minutos; EM (ES⁺) m/z 487 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,41 (s, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (s ap., 2 H), 7,39 (s a, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,76 (ddd, 1 H), 3,36 - 3,26 (osc. m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (cd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,48 - 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 747 (10): [6-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 712.

CL/EM t_R 2,94 minutos; EM (ES⁺) m/z 511 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,56 (s a, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,55 (s ap., 2 H), 7,51 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,36 - 3,25 (osc. m, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,47 - 2,37 (m, 1 H).

Ejemplo 747 (11): [6-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol-1,2-a)pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 713.

CL/EM t_R 2,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 555 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,57 (s a, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,87 - 7,31 (m, 5 H), 6,35 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,60 (s a, 1 H), 4,34 - 4,23 (m, 2 H), 3,71 - 3,61 (m, 2 H), 3,43 - 3,37 (m, 3 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 748: [5-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 747(7) (212 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (181 mg).

CL/EM t_R 2,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 511 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,40 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25 - 3,38 (m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (cd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H).

Ejemplo 749: [5-(2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 747(7) (212 mg) se trató con cloroformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (235 mg).

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 555 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,56 (s a, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,41 (s a, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,62 (s a, 1 H), 4,25 - 4,35 (m, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (m, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (cd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (m, 1 H).

Ejemplo 750 (1) a Ejemplo 750 (8)

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 747 (1), 747 (2), 747 (3), 747 (4), 747 (8), 747 (11), 748 y 749 usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 750 (1): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 544 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s a, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,52 (m, 3 H), 5,75 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,20 - 3,05 (m, 1 H), 2,8 - 2,7 (m, 1 H), 2,62 - 2,50 (osc. m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 750 (2): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 588 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (s a, 1 H), 9,91 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 - 7,58 (m, 3 H), 7,58 - 7,52 (m, 3 H), 6,21 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,18 - 3,06 (m, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,21 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 750 (3): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 2-etoxietilo

CL/EM t_R 4,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,57 - 7,48 (m, 3 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,36 - 4,17 (m, 2 H), 3,78 - 3,63 (m, 2 H), 3,57 (c, 2 H), 3,29 - 3,22 (m, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,60 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 - 2,24 (m, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ejemplo 750 (4): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de 3-metoxipropilo

CL/EM t_R 3,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,59 - 7,43 (m, 4 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,28 - 4,16 (m, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,30 - 3,22 (m, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,67 (cd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,41 - 2,28 (m, 1 H), 1,95 (quintuplete, 2 H).

Ejemplo 750 (5): ácido fórmico - (6S)-6-{4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona (1:1)

CL/EM t_R 2,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)^b

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,81 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 1 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,12 (td, 1 H), 2,83 - 2,71 (m, 4 H), 2,62 - 2,52 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,16 (tdd, 1 H).

Ejemplo 750 (6): [6-(4-cloro-2-{(6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il}-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 589 (M+H)^b

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s a, 1 H), 10,11 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,00 - 7,93 (m, 1 H), 7,93 - 7,87 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 4,27 - 4,19 (m, 2 H), 3,66 - 3,51 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,07 (td, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,61 - 2,52 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,16 - 2,07 (m, 1 H).

Ejemplo 750 (7): [5-(4-cloro-2-{(6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il}-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 3,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 545 (M+H)^b

- 20 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,42 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,04 - 8,10 (m, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,35 (d, 1 H), 2,92 (ddd, 1 H), 2,69 (cd, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,32 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 750 (8): [5-(4-cloro-2-{(6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il}-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 3,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 589 (M+H)^b

- 30 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,02 - 8,11 (m, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,23 - 4,41 (m, 2 H), 3,60 - 3,75 (m, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,36 (s a, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,68 (cd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 (cd, 1 H).

Ejemplo 751: [6-(4-cloro-2-{(6S)-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il}-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 747(10) (106 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20 mg).

CL/EM t_R 3,78 minutos; EM (ES⁺) m/z 545 (M+H)^b

- 40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s a, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,07 (td, 1 H), 2,76 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,52 (osc. m, 1 H), 2,48 (3H, s), 2,16 - 2,07 (m, 1 H).

Ejemplo 752: (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

La misma operación como en el Ejemplo 228 → Ejemplo 338 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 747 (7) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 2,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 487 (M+H)^b

- 50 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,40 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,59 - 7,51 (m, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,30 - 3,22 (m, 1 H), 2,89 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,60 (m, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,33 (tdd, 1 H).

Ejemplo 753: (3S)-7-(2-azido-5-clorofenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

A una solución de acetonitrilo (100 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 7 (8,95 g) se le añadieron secuencialmente azidotrimetilsilano (4,24 ml) y nitrito de terc-butilo (4,84 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 % al 75 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (7,0 g).

CL/EM t_R 2,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 359 (M+H)^a.

Ejemplo 754: (3S)-7-(5-cloro-2-[4-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

A una solución de tolueno (50 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 753 (5,0 g) se le añadió tributil(etinil)estannano (6,1 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 5% al 75 % en

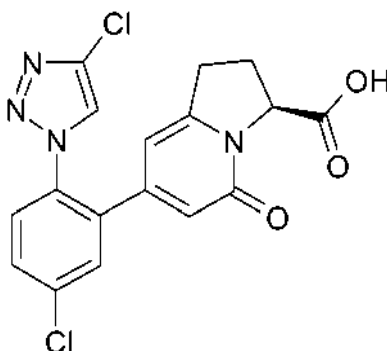
heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (6,42 g).
CL/EM t_R 2,95 minutos; EM (ES⁺) m/z 671,673 y 675 (M+H)^a.

Ejemplo 755: (3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxilato de etilo

A una solución de THF (540 ml) enfriada (0 °C) de cloruro de cobre (II) (1,51 g) se le añadió gota a gota una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 754 (3,4 g) en THF (36 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C un adicional de 15 minutos, después se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo, se lavó con hexano y la capa de acetonitrilo se concentró. El residuo se suspendió en agua y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 50 al 100% en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,12 g).

CL/EM t_R 1,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 441 y 443 (M+Na), 419 y 421 (M+H)^a.

Ejemplo 756: ácido (3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico



El compuesto preparado en el Ejemplo 755 (0,90 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 8 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (0,81 g).
CL/EM t_R 1,67 minutos; EM (ES⁺) m/z 391 y 393 (M+H)^a.

Ejemplo 757 (1) a Ejemplo 757 (9)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 756 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 757 (1): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324.

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 606 y 608 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,30 (s, 1 H), 7,73 - 7,69 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,59 (s a ap., 2 H), 7,45 (s a ap., 2 H), 7,35 - 7,12 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 4,31 - 4,26 (m, 2 H), 3,69 - 3,63 (m, 2 H), 3,52 - 3,45 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,51 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 757 (2): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

CL/EM t_R 2,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 505 y 507 (M+H), 253 y 254 [(M+2H)/2]^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,30 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,22 (s a, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,48 (td, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,66 (cd, 1 H), 2,53 - 2,45 (m, 1 H).

Ejemplo 757 (3): (3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 551.

CL/EM t_R 2,98 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 y 521 (M+H), 260 y 261 [(M+2H)/2]^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,28 (s, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,73 (s a, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,17 (s a, 1 H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,49 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 757 (4): (3S)-3-[5-(6-amino-2-fluoro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 215.

- 5 CL/EM t_R 3,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 523 y 525 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,28 (s, 1 H), 8,04 (s a ap., 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,18 (s a, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,84 - 5,76 (m, 1 H), 3,52 - 3,40 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,55 - 2,46 (m, 1 H).

10 Ejemplo 757 (5): (3S)-3-[5-(6-amino-2-cloro-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 209.

- 15 CL/EM t_R 3,23 minutos; EM (ES⁺) m/z 539, 541 y 543 (M+H), 270, 271 y 272 [(M+2H)/2]^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,27 (s, 1 H), 7,88 (s a ap., 1 H), 7,72 - 7,65 (m, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,38 (s a, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,54 - 3,39 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,56 (m, 1 H), 2,55 - 2,47 (m, 1 H).

20 Ejemplo 757 (6): [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 712.

- 25 CL/EM t_R 3,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 585 y 587 (M+Na), 563 y 565 (M+H), 282 y 283 [(M+2H)/2]^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,56 (s a ap., 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,81 (s a ap., 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,54 (s a, 1 H), 6,14 (s a, 2 H), 5,82 (s a ap., 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,49 (s a ap., 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,54 (s a ap., 1 H).

30 Ejemplo 757 (7): ácido fórmico - [6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 713. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.

- 35 CL/EM t_R 3,27 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 y 609 (M+H), 304 y 305 [(M+2H)/2]^b El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

- 40 Tautómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,21 (s a, 1 H), 9,90 (s a, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 8,23 (s a, 0,5 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,48 (s a, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s a, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 4,24 - 4,19 (m, 2 H), 3,59 - 3,54 (m, 2 H), 3,42 - 3,34 (osc. m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,55 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,37 - 2,29 (m, 1 H).

- 45 Tautómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s a, 1 H), 10,00 (s a, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,63 (s a, 1 H), 8,23 (s a, 0,5 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,33 (s a, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (s a, 1 H), 5,71 (s a ap., 1 H), 4,24 - 4,19 (m, 2 H), 3,59 - 3,54 (m, 2 H), 3,42 - 3,34 (osc. m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,06 - 2,95 (m, 1 H), 2,55 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,31 - 2,21 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 757 (9): ácido fórmico - 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzamida (1:1)

- 50 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 119. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.

- 55 CL/EM t_R 3,12 minutos; EM (ES⁺) m/z 532 y 534 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,26 (s a, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,22 (s a, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,79 - 7,67 (m, 5 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,42 - 3,34 (osc. m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,58 - 2,50 (osc. m, 1 H), 2,32 (s a ap., 1 H).

60 Ejemplo 758: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 757(2) (50 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 484 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (27 mg).

- 65 CL/EM t_R 3,42 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 y 565 (M+H), 282 y 283 [(M+2H)/2]^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,56 (s a ap., 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,07 - 7,97 (m, 1 H), 7,93 - 7,83 (m, 1 H), 7,73 - 7,67 (m, 2 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,48 (td, 1

H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,51 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 759: [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

5 El compuesto preparado en el Ejemplo 757(2) (50 mg) se trató con clororformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (30,7 mg).
CL/EM t_R 3,47 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 y 609 (M+H), 304 y 305 [(M+2H)/2]^b
10 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,57 (s a ap., 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,09 - 7,98 (m, 1 H), 7,92 - 7,82 (m, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 6,13 (s ap., 2 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,34 - 4,27 (m, 2 H), 3,69 - 3,63 (m, 2 H), 3,49 (td, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,52 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 760 (1) a Ejemplo 760 (3)

15 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 757 (2), 757 (3) y 757 (6) usando el método como se detalla en el Ejemplo 44.

20 Ejemplo 760 (1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 539, 541 y 543 (M+H), 270, 271 y 272 [(M+2H)/2]^b
25 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,28 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

25 Ejemplo 760 (2): (3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-3-[4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

30 CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 553, 555 y 557 (M+H), 277, 278 y 279 [(M+2H)/2]^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,28 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1H), 3,47 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,65 (cd, 1 H), 2,44 - 2,36 (m, 1 H).

35 Ejemplo 760 (3): [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 4,27 minutos; EM (ES⁺) m/z 597, 599 y 601 (M+H), 299, 300 y 301 [(M+2H)/2]^b
40 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,64 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,01 - 7,92 (m, 2 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,15 (s ap., 2 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,44 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,63 (cd, 1 H), 2,50 - 2,42 (m, 1 H).

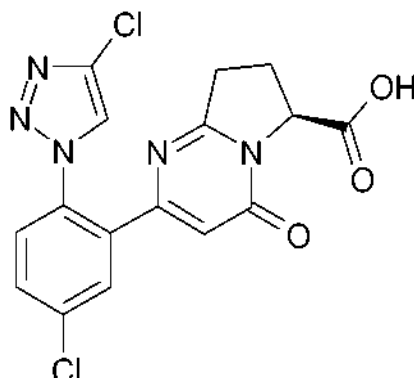
Ejemplo 761: ácido fórmico - [6-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo (1:1)

45 El compuesto preparado en el Ejemplo 757 (7) (54 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas (4 mg).

50 CL/EM t_R 4,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 641,643 y 645 (M+H), 321, 322 y 323 [(M+2H)/2]^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H), 8,75 (s a ap., 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,51 (s, 0,5 H), 7,97 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,27 - 4,22 (m, 2 H), 3,62 - 3,56 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (td, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 - 2,45 (osc. m, 1 H), 2,25 - 2,16 (m, 1 H).

55

Ejemplo 762: ácido (6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pirrollo[1,2-a]pirimidin- 6-carboxílico



5 La misma operación como en el Ejemplo 753 → Ejemplo 754 → Ejemplo 755 → Ejemplo 8 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 334 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 392 y 394 (M+H)^a.

10 Ejemplo 763 (1) a Ejemplo 763 (9)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 762 en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 763 (1): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

20 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó [4-(bromoacetil)-fenil]carbamato de metilo [J. Am. Chem. Soc. 119 (10), 2453 (1997)].

CL/EM t_R 3,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,36 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,61 - 7,51 (m, 2 H), 7,50 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (s a, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,39 (td, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,69 (cd, 1 H), 2,51 - 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 763 (2): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

30 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324.

CL/EM t_R 3,29 minutos; EM (ES⁺) m/z 607 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,63 - 7,53 (m, 2 H), 7,49 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (s a, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 4,30 - 4,21 (m, 2 H), 3,70 - 3,61 (m, 2 H), 3,48 - 3,35 (m, 4 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,71 (cd, 1 H), 2,51 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 763 (3): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78.

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 577 (M+H)^b

40 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,55 - 7,39 (m, 4 H), 6,16 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,78 - 3,71 (s, 3 H), 3,47 - 3,35 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,69 (cd, 1 H), 2,46 - 2,20 (m, 4 H).

Ejemplo 763 (4): [4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrollo[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

45 En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 481.

CL/EM t_R 3,20 minutos; EM (ES⁺) m/z 621 (M+H)^b

50 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,39 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,58 - 7,36 (m, 4 H), 6,17 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,35 - 4,23 (m, 2 H), 3,72 - 3,61 (m, 2 H), 3,49 - 3,36 (m, 4 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,80 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 - 2,23 (m, 4 H).

Ejemplo 763 (5): (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

- 5 CL/EM t_R 2,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,27 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,12 (s a, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,29 (td, 1 H), 2,92 (ddd, 1 H), 2,65 - 2,53 (m, 1 H), 2,36 - 2,26 (m, 1 H).

Ejemplo 763 (6): ácido fórmico - (6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-[5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il]-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 551. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el

- 15 producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.
CL/EM t_R 2,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,38 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,94 - 7,87 (m, 2 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,46 - 3,35 (m, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,77 - 2,64 (m, 1 H), 2,48 - 2,33 (m, 1 H).

Ejemplo 763 (7): ácido fórmico - [6-(2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 712.

- 25 En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.

CL/EM t_R 3,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 564 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 - 8,53 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,96 - 7,90 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,66 - 7,61 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (td, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,70 (cd, 1 H), 2,45 (tdd, 1 H).

Ejemplo 763 (8): [6-(2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 713.

- 35 CL/EM t_R 3,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (s a ap., 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,82 - 7,72 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,53 (s a, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,33 - 4,29 (m, 2 H), 3,69 - 3,65 (m, 2 H), 3,48 - 3,38 (m, 4 H), 3,04 (ddd, 1 H), 2,77 - 2,67 (m, 1 H), 2,51 - 2,42 (m, 1 H).

Ejemplo 763 (9): ácido fórmico - 4-(2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)benzamida (1:1)

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 119. En la etapa correspondiente al Ejemplo 52 en el proceso, se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido fórmico.

- 40 CL/EM t_R 3,09 minutos; EM (ES⁺) m/z 533 y 535 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,37 (s, 1 H), 8,35 (s a, 1 H), 7,92 - 7,83 (m, 3 H), 7,77 (d, 2 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,41 (td, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,71 (cd, 1 H), 2,49 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 764: [5-(2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 763(5) (175 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (162 mg).

- 60 CL/EM t_R 3,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 565 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,93 - 7,88 (m, 2 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,64 (m, 1 H), 7,44 (s a, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,48 - 3,38 (m, 1 H), 3,05 (ddd, 1 H), 2,79 - 2,68 (m, 1 H), 2,51 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 765: [5-(2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il]-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 763(5) (175 mg) se trató con clororformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (116 mg).

CL/EM t_R 3,38 minutos; EM (ES⁺) m/z 608 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (s a, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,94 - 7,88 (m, 2 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,65 (m, 1 H), 7,44 (s a, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,34 - 4,31 (m, 2 H), 3,69 - 3,67 (m, 2 H), 3,48 - 3,38 (m, 4 H), 3,05 (ddd, 1 H), 2,73 (cd, 1 H), 2,46 (m, 1 H).

Ejemplo 766 (1) a Ejemplo 766 (7):

- 10 Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 763 (1), 763 (2), 763 (6), 763 (7), 763 (8), 764 y 765 usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

15 Ejemplo 766 (1): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 4,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 597 (M+H)^b

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,91 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 - 7,80 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,62 - 7,58 (m, 2 H), 7,57 - 7,52 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,24 - 3,15 (m, 1 H), 2,86 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,57 (m, 1 H), 2,23 - 2,15 (m, 1 H).

Ejemplo 766 (2): [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

25 CL/EM t_R 4,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 641 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,39 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,32 - 4,28 (m, 2 H), 3,69 - 3,66 (m, 2 H), 3,45 - 3,37 (m, 4 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,72 (cd, 1 H), 2,39 (tdd, 1 H).

30 Ejemplo 766 (3): (6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-6-{4-cloro-5-[6-(metilamino)-3-piridinil]-1H-imidazol-2-il}-7,8-dihidropirrolol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

CL/EM t_R 3,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H)^b

35 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,36 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,77 - 7,69 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,37 (cd, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,69 (cd, 1 H), 2,37 (tdd, 1 H).

Ejemplo 766 (4): ácido fórmico - [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de metilo (1:1)

- 40 La purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] dio el producto del título como la sal del ácido fórmico.

CL/EM t_R 4,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 598 (M+H)^b

45 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,69 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,02 - 7,94 (m, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,77 - 7,71 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (m, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,44 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 766 (5): [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

50 CL/EM t_R 4,17 minutos; EM (ES⁺) m/z 642 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 7,99 - 7,96 (m, 2 H), 7,93 - 7,90 (m, 1 H), 7,85 - 7,81 (m, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,26 - 4,23 (m, 2 H), 3,60 - 3,58 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,21 - 3,13 (m, 1 H), 2,90 - 2,82 (m, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,19 - 2,12 (m, 1 H).

55 Ejemplo 766 (6): [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 4,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 598 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,11 (s a, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,08 - 8,01 (m, 1 H), 7,98 - 7,89 (m, 2 H), 7,86 - 7,79 (m, 1 H), 7,78 - 7,71 (m, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,21 (td, 1 H), 2,87 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,30 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 766 (7): [5-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

65 CL/EM t_R 4,07 minutos; EM (ES⁺) m/z 642 (M+H)^b

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,12 (s a, 1 H), 10,39 (s, 1 H), 8,80 - 8,76 (s, 1 H), 8,60 - 8,54 (m, 1 H), 8,07 - 8,01 (m, 1 H), 7,98 - 7,89 (m, 2 H), 7,86 - 7,80 (m, 1 H), 7,78 - 7,72 (m, 1 H), 6,18 - 6,12 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 4,30 - 4,17 (m, 2 H), 3,62 - 3,53 (m, 2 H), 3,30 - 3,27 (s, 3 H), 3,25 - 3,14 (m, 1 H), 2,87 (ddd, 1 H), 2,61 (cd, 1 H), 2,27-2,13 (m, 1H).

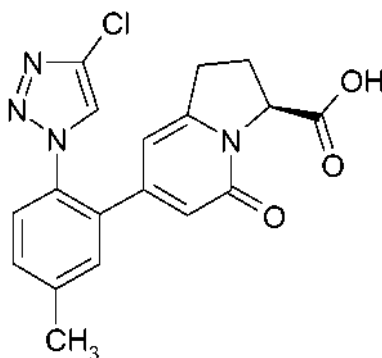
5 Ejemplo 767: (6S)-6-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

El compuesto preparado en el Ejemplo 763(5) (160 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (60 mg).

CL/EM t_R 3,11 minutos; EM (ES $^+$) m/z 541 (M+H) b

RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,39 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,82 - 7,73 (m, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,45 - 3,36 (m, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,67 (m, 1 H), 2,44 - 2,35 (m, 1 H).

15 Ejemplo 768: ácido (3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico



La misma operación como en el Ejemplo 7 \rightarrow Ejemplo 753 \rightarrow Ejemplo 754 \rightarrow Ejemplo 755 \rightarrow Ejemplo 8 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 6 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 7 en la operación, se usaron pinacol éster del ácido 2-amino-5-metilfenilborónico y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano).

CL/EM t_R 1,63 minutos; EM (ES $^+$) m/z 371 y 373 (M+H) a .

25 Ejemplo 769 (1) a Ejemplo 769 (5)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando los alfa-bromocetonas correspondientes a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 768 en el proceso del Ejemplo 51 \rightarrow Ejemplo 52.

30 Ejemplo 769 (1): [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó [4-(bromoacetil)-fenil]carbamato de metilo [J. Am. Chem. Soc. 119 (10), 2453 (1997)].

CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES $^+$) m/z 542 (M+H) b

RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,49 - 7,47 (m, 2 H), 7,47 - 7,42 (m, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 6,13 - 6,10 (m, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,52 - 2,47 (m, 4 H).

40 Ejemplo 769 (2): [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324.

CL/EM t_R 3,24 minutos; EM (ES $^+$) m/z 586 (M+H) b

RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 7,57 (s a, 2 H), 7,49 - 7,38 (m, 5 H), 7,33 - 7,13 (m, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,29 - 4,24 (m, 2 H), 3,67 - 3,62 (m, 2 H), 3,51 - 3,41 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (m, 1 H), 2,55 - 2,42 (m, 4 H).

50 Ejemplo 769 (3): [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 78.

CL/EM t_R 3,18 minutos; EM (ES⁺) m/z 556 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,24 (s, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 5 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,49 - 2,42 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H).

5

Ejemplo 769 (4): [4-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-4-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 481.

10 CL/EM t_R 3,19 minutos; EM (ES⁺) m/z 600 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (s, 1 H), 7,52 - 7,38 (m, 7 H), 6,14 - 6,08 (m, 2 H), 5,77 - 5,71 (m, 1 H), 4,29 - 4,25 (m, 2 H), 3,67 - 3,62 (m, 2 H), 3,52 - 3,42 (m, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,65 - 2,57 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,49 - 2,41 (m, 1 H), 2,31 (s a, 3 H).

15 Ejemplo 769 (5): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-1H-imidazol-2-il]-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en el proceso, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193.

20 CL/EM t_R 2,87 minutos; EM (ES⁺) m/z 485 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (s, 1 H), 8,21 (s a, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,50 - 7,48 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,20 (s a, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (m, 1 H), 3,18 - 3,08 (m, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,55 - 2,45 (m, 1 H).

25 Ejemplo 770: [5-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 769(5) (140 mg) se trató con cloroformiato de metilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (84 mg).

CL/EM t_R 3,32 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H), 272 (M/2+H)^b

30 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,55 (s a, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,46 - 7,49 (m, 2 H), 7,45 (s a, 1 H), 7,39 (s a, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,46 - 2,55 (m, 4 H).

35 Ejemplo 771: [5-(2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 769(5) (140 mg) se trató con cloroformiato de 2-metoxietilo siguiendo el método del Ejemplo 128 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (98 mg).

CL/EM t_R 3,32 minutos; EM (ES⁺) m/z 587 (M+H), 294 (M/2+H)^b

40 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,57 (s a, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,03 (s a, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (s a, 1 H), 6,15 - 6,10 (m, 2 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,34 - 4,29 (m, 2 H), 3,69 - 3,65 (m, 2 H), 3,53 - 3,44 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,57 - 2,47 (m, 1 H).

Ejemplo 772 (1) a Ejemplo 772 (2)

45

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los compuestos preparados en los Ejemplos 769 (1) y 769 (2) usando el método como se detalla en el Ejemplo 338.

Ejemplo 772 (1): [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de metilo

50

CL/EM t_R 4,29 minutos; EM (ES⁺) m/z 576 (M+H)^b

55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,85 (s a, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 2 H), 7,57 - 7,52 (m, 3 H), 7,52 - 7,46 (m, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,31 - 3,25 (m, 1 H), 3,04 - 2,96 (m, 1 H), 2,57 - 2,53 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 - 2,16 (m, 1 H).

Ejemplo 772 (2): [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

CL/EM t_R 4,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 620 (M+H)^b

60 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,50 - 7,48 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,30 - 4,27 (m, 2 H), 3,67 - 3,64 (m, 2 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,44 - 2,37 (m, 1 H).

Ejemplo 773 (1) a Ejemplo 773 (3)

65

Los compuestos de la presente invención que tienen los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir de los

compuestos preparados en los Ejemplos 769 (5), 770 y 771 usando el método como se detalla en el Ejemplo 44

Ejemplo 773 (1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

- 5 CL/EM t_R 3,05 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,23 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,50 - 7,48 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,51 - 3,42 (m, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,43 - 2,36 (m, 1 H).

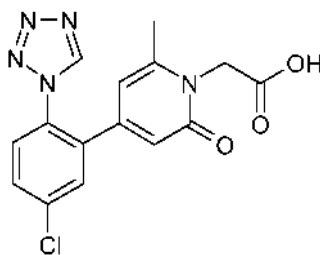
- 10 Ejemplo 773 (2): [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de metilo

CL/EM t_R 4,14 minutos; EM (ES⁺) m/z 577 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,05 - 8,02 (m, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1 H), 7,49 - 7,47 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,44 - 2,37 (m, 1 H).

Ejemplo 773 (3): [5-(4-cloro-2-((3S)-7-[2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-metilfenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-metoxietilo

- 20 CL/EM t_R 4,15 minutos; EM (ES⁺) m/z 621 (M+H), 311 (M/2+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,58 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,07 - 8,03 (m, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 1 H), 7,50 - 7,48 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,34 - 4,30 (m, 2 H), 3,69 - 3,65 (m, 2 H), 3,52 - 3,43 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,45 - 2,37 (m, 1 H).

- 25 Ejemplo 774: ácido 2-[4-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético



- 30 La misma operación como en el Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 se realizó se realizó a partir de 2-(4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)acetato de metilo [J. Het. Chem., 27 (5), 1401 (1990)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
 CL/EM t_R 1,53 minutos; EM (ES⁺) m/z 713 (2M+Na), 691 (2M+H), 368 (M+Na), 346 (M+H), 318 (M-N₂+H)^a.

- 35 Ejemplo 793: 4-[2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-1H-imidazol-5-il]furan-2-carboxilato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 4-bromofuran-2-carboxilato de terc-butilo [patente EP1489077, 20041 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 40 CL/EM t_R 1,81 minutos; EM (ES⁺) m/z 546 (M+H), 490 (M-C(CH₃)₃+H)^a.

Ejemplo 802: 5-[2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il)-1H-imidazol-5-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de terc-butilo

- 45 La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del ácido 5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 4,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 559 (M+H), 503 (M-C(CH₃)₃+H)^b

- 50 Ejemplo 806: [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acetato de etilo

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)acetato de metilo [patente US6184245, 2001] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,33 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,05 (s a, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,35 (s a, 1

H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,86 (d, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,21 (c, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,55 - 3,45 (m, 1 H), 3,35 - 3,26 (m, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,56 - 2,45 (m, 1 H), 1,30 (t, 3 H).

Ejemplo 807: ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]acético - ácido fórmico (1:1)

El compuesto preparado en el Ejemplo 806 (75 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 342 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas (52,7 mg).

CL/EM t_R 2,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 520 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (s a, 1 H), 12,01 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (m, 3 H), 7,34 (s a, 1 H), 7,30 (s a, 1 H), 7,20 (s a, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,40 - 3,20 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,48 (osc. m, 1 H), 2,33 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 808: [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]acetato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 806 (153 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (92 mg).

CL/EM t_R 4,44 minutos; EM (ES⁺) m/z 604 y 606 (M+Na), 582 y 584 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,23 (s a, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,48 - 7,44 (m, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,13 (c, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,40 - 3,31 (m, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,44 - 2,33 (m, 1 H), 1,23 (t, 3 H).

Ejemplo 809: clorhidrato del ácido [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]-2-tienil]acético

El compuesto preparado en el Ejemplo 808 (50 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 342 para dar, en concentración de la mezcla de reacción, el compuesto del título como la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas (48,5 mg).

CL/EM t_R 3,86 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 y 556 (M+H)^b
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,00 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,91 - 7,74 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,34 - 3,21 (m, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,47 (osc. m, 1 H), 2,18 (t ap., 1 H).

Ejemplo 815: 2-(4-bromofenil)-2-(trifluorometil)-1,3-dioxolano

Una solución vigorosamente agitada de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,0 g) y 2-cloroetanol (0,79 ml) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se enfrió a -60 °C y una se añadió gota a gota una solución de *tert*-butoxido potásico (1,33 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 90 minutos tiempo después del cual se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml). En calentamiento a temperatura ambiente, se añadió agua (5 ml) seguido de solución salina saturada (5 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 40 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 4,33 - 4,24 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 2 H).

Ejemplo 816: (3S)-7-(2-amino-5-clorofenil)-3-(5-[4-[2-(trifluorometil)-1,3-dioxolan-2-il]fenil]-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 40 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 815 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 11).

CL/EM t_R 1,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^a

Ejemplo 817: (3S)-7-(2-amino-5-clorofenil)-3-(5-[4-(trifluoroacetil)fenil]-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-5-ona

A una solución de diclorometano (6,8 ml) enfriada (0 °C) del compuesto preparado en el Ejemplo 816 (131 mg) se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (1,33 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó 16 horas. A la mezcla de reacción enfriada (0 °C), se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 15 % en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (50 mg).

CL/EM t_R 1,57 minutos; EM (ES⁺) m/z 517 (M+H₂O+H)^a

5 Ejemplo 818: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(trifluoroacetil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

El compuesto preparado en el Ejemplo 817 (67,9 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 24 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (60,1 mg).

10 CL/EM t_R 4,31 minutos; EM (ES⁺) m/z 570 (M+H₂O+H), 552 (M+H)^g
RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 5 H), 7,59 (d, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,53 - 2,44 (m, 1 H).

15 Ejemplo 819: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-3-[5-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil]-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

A una solución de metanol (3,2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 818 (32 mg) se le añadió borohidruro sódico (5,1 mg) y la mezcla se agitó una hora a temperatura ambiente. En concentración, el residuo se suspendió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol al 0 - 10% en diclorometano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (25,3 mg).

20 CL/EM t_R 3,30 minutos; EM (ES⁺) m/z 554 (M+H)^b RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9,35 (s, 1 H), 7,79 - 7,57 (m, 5 H), 7,47 (s a ap., 2 H), 7,43 - 7,20 (m, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,07 - 4,96 (m, 1 H), 3,51 - 3,38 (m, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (cd, 1 H), 2,56 - 2,34 (m, 1 H).

Ejemplo 823: ácido [3-(2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]acético

30 El compuesto preparado en el Ejemplo 345 (150 mg) se trató usando el método como se detalla en el Ejemplo 338 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] como la sal del ácido fórmico que tenía las siguientes propiedades físicas (10 mg).

CL/EM t_R 3,22 minutos; EM (ES⁺) m/z 548 y 550 (M+H)^b El análisis de RMN mostró una relación 2:1 de tautómeros.

35 Atropisómero principal: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,20 (s a, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,21 (s ap., 1 H), 7,91 - 7,82 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,66 - 7,39 (m, 3 H), 7,35 - 7,20 (m, 1 H), 7,13 - 7,03 (m, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,36 - 3,25 (m, 1 H), 3,18 - 3,05 (m, 1 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 2,35 (s a ap., 1 H).

Atropisómero menor: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (muy s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,22 (s ap., 1 H), 7,91 - 7,82 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 - 7,39 (m, 3 H), 7,35 - 7,20 (m, 1 H), 7,13 - 7,03 (m, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,36 - 3,25 (m, 1 H), 3,18 - 3,05 (m, 1 H), 2,66 - 2,54 (m, 1 H), 2,35 (s a ap., 1 H).

Ejemplo 824: {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acetato de 2-metil-2-propanilo

45 La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-[(4-bromofenil)sulfanil]acetato de terc-butilo [patente US2004/010019] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,89 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+H)^b

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,31

(d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,49 - 3,31 (osc. m, 1 H), 3,08 - 2,89 (m, 1 H), 2,60 - 2,41 (osc. m, 1 H), 2,42 - 2,25 (m, 1 H), 1,33 (s, 9 H).

Ejemplo 825: ácido {[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]tio}acético

60 El compuesto preparado en el Ejemplo 824 (235 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 363 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] que tenía las siguientes propiedades físicas (104 mg).

CL/EM t_R 3,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 546 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,12 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,44 - 3,30 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,38 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 826: 2-[(3-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]sulfanil]acetato de terc-butilo

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-[(3-bromofenil)sulfanil]acetato de terc-butilo [J. Med. Chem., 47 (1), 18 (2004)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 1,92 minutos; EM (ES⁺) m/z 602 (M+H)^a.

Ejemplo 827: ácido {[3-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]tio}acético

El compuesto preparado en el Ejemplo 826 (80 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 363 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] que tenía las siguientes propiedades físicas (40 mg).

CL/EM t_R 3,14 minutos; EM (ES⁺) m/z 546 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,85 - 7,76 (m, 3 H), 7,64 (s ap., 1 H), 7,58 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 - 7,23 (m, 1 H), 7,18 - 7,10 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,43 - 3,30 (osc. m, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,57 - 2,49 (osc. m, 1 H), 2,41 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 828: ácido {[3-(4-cloro-2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]tio}acético

La misma operación como en el Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 826 para dar el compuesto del título después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1%)] que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 4,02 minutos; EM (ES⁺) m/z 580 y 582 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s a, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 7,64 (s ap., 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,35 - 3,23 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,48 (osc. m, 1 H), 2,24 - 2,17 (m, 1 H).

Ejemplo 829: {[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino}acetato de 2-metil-2-propanilo

La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir de 2-[(4-bromofenil)amino]acetato de terc-butilo [patente WO2004/113279] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,40 minutos; EM (ES⁺) m/z 585 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,96 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,42 (s a ap., 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,60 (d, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 4,36 (s a, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,53 - 3,40 (m, 1 H), 3,39 - 3,28 (m, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,52 - 2,40 (m, 1 H), 1,50 (s, 9 H).

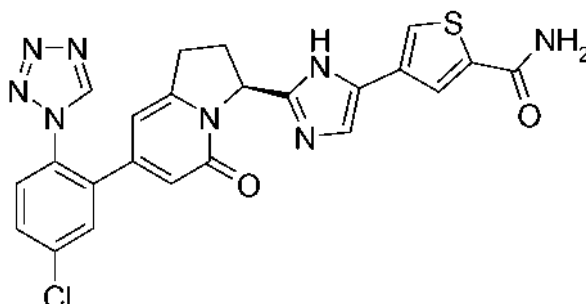
Ejemplo 830: clorhidrato del ácido {[4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]amino}acético

A una solución de 1,4-dioxano (1,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 829 (25,6 mg) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (40 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. En concentración, el residuo se trituró con diclorometano y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20 mg).

CL/EM t_R 1,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)^e

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,68 (s a, 1 H), 14,51 (s a, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,84 - 7,79 (m, 3 H), 7,71 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,68 (d, 2 H), 6,06 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,32 - 3,23 (m, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,74 - 2,65 (m, 1 H), 2,38 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 831: 4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il}tiofeno-2-carboxamida



5

El compuesto preparado en el Ejemplo 363 (20 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 114 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (16 mg).
CL/EM t_R 1,36 minutos; EM (ES⁺) m/z 505 (M+H)^a.

10 Ejemplo 832: 4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il}-2-tiofenocarbonitrilo

A una solución de piridina (0,5 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 831 (16 mg) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,45 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se calentó a 50 °C y se agitó 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, además, se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,90 μ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. En concentración, el residuo se disolvió en metanol (0,5 ml), se trató con una solución acuosa concentrada de amoníaco (12,3 μ l) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. En concentración, el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo en una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (8 mg).

CL/EM t_R 3,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 487 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,24 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85 - 7,73 (m, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,38 - 3,28 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 - 2,44 (osc. m, 1 H), 2,35 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 834: ácido 4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il}-3-fluoro-2-tiofenocarboxílico

30 La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 8 → Ejemplo 55 → Ejemplo 24 se realizó a partir de 4-bromo-3-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo [Tetrahedron Lett., 42 (50), 8797 (2001)] para dar, después de la tritución a partir de diclorometano, el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 11).

CL/EM t_R 3,34 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,30 (s a, 1 H), 12,26 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 5,96 (s ap., 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,38 - 3,27 (osc. m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 - 2,47 (osc. m, 1 H), 2,35 - 2,28 (m, 1 H).

40 Ejemplo 835: 4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-5-il}-3-fluoropiridin-2-carboxilato de terc-butilo

45 La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 se realizó a partir del ácido 4-cloro-3-fluoropiridin-2-carboxílico [Eur. J. Org. Chem., 10,2116 (2005)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 2,00 minutos; EM (ES⁺) m/z 575 (M+H), 519 (M-C(CH₃)₃+H)⁺; 447 (M-CO₂ C(CH₃)₃-N₂+H)^a.

50 Ejemplo 836: ácido 4-{2-[(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-5-il}-3-fluoro-2-piridincarboxílico

A una solución de 1,4-dioxano (4,2 ml) del compuesto preparado en el Ejemplo 835 (102 mg) se le añadió ácido clorhídrico 6 M (4,2 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. En concentración el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (33,1 mg).

CL/EM t_R 3,16 minutos; EM (ES⁺) m/z 519 (M+H), 447 (M-CO₂-N₂+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,52 (s a, 1 H), 12,63 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,04 (t, 1 H), 7,86 - 7,75 (m, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 5,98 (s ap., 2 H), 5,77 - 5,58 (m, 1 H), 3,37 - 3,25 (osc. m, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,59 - 2,45 (m, 1 H), 2,39 - 2,28 (m, 1 H).

5 Ejemplo 837: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-tiofenocarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 4-bromotiofeno-3-carboxílico para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 3,37 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^b

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14,34 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 6,06 - 6,04 (m, 1 H), 6,03 - 6,01 (m, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,26 (td, 1 H), 3,14 - 3,05 (m, 1 H), 2,76 - 2,66 (m, 1 H), 2,33 - 2,21 (m, 1 H).

Ejemplo 838 (1) y 838 (2): 4-metil tiofeno-2,4-dicarboxilato de 2-terc-butilo y ácido 4-(metoxycarbonil)tiofeno-2-carboxílico

Se trató 4-bromotiofeno-2-carboxilato de terc-butilo [J. Med. Chem., 55 (12), 5982, información de soporte (2012)] (1,0 g) como se detalla en el Ejemplo 673 para dar los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 838 (1): 309 mg

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,59 (s, 9 H).

Ejemplo 838 (2): 363 mg

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

Ejemplo 839: ácido 5-[(terc-butoxi)carbonil]tiofeno-3-carboxílico

A una solución en agitación del compuesto preparado en el Ejemplo 838 (1) (305 mg) en tetrahidrofurano (12,8 ml) y agua (12,8 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (63,1 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron agua (20 ml) y terc-butil metil éter (30 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (30 ml), después, las capas acuosas se combinaron y se trataron con ácido clorhídrico 2 M hasta que se alcanzó un pH 1 - 2. Esta suspensión acuosa se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (269 mg).

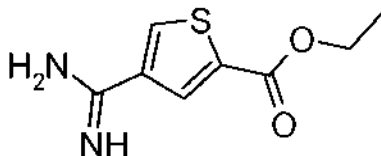
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s a, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 1,53 (s, 9 H).

Ejemplo 841: 4-cianotiofeno-2-carboxilato de etilo

A una solución de N,N-dimetilformamida (75 ml) de 4-bromotiofeno-2-carboxilato de etilo [patente US2012/022123] (4,98 g) se le añadió cianuro de cobre (I) (2,09 g) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 9,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (350 ml) y se lavó con agua (200 ml) y solución acuosa 2 M de amoníaco (200 ml). La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 20 % en heptanos) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (2,39 g).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 4,39 (c, 2 H), 1,39 (t, 3 H).

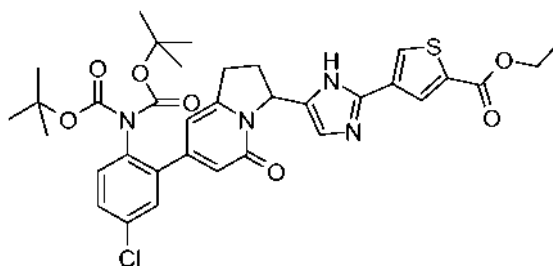
Ejemplo 842: 4-carbamimidoiltiofeno-2-carboxilato de etilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 841 (1,79 g) se trató como se detalla en el Ejemplo 237 para dar, después de la trituración de una mezcla de agua (15 ml) y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico (15 ml), el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,08 g).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,37 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,36 (s a, 3 H), 4,31 (c, 2 H), 1,31 (t, 3 H).

Ejemplo 843: 4-(5-[7-(2-{bis(terc-butoxi)carbonil}amino)-5-clorofenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-il]-1H-imidazol-2-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo



El compuesto preparado en el Ejemplo 842 (0,57 g) se trató con el compuesto preparado en el Ejemplo 623 (1,60 g) como se detalla en el Ejemplo 620 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,44 g).
CL/EM t_R 2,08 minutos; EM (ES⁺) m/z 704 (M+Na), 681 (M+H)^a.

Ejemplo 844: 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo

La misma operación como en el Ejemplo 40 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 843 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 3,46 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 5,91 (s ap., 2 H), 5,58 (d, 1 H), 4,32 (c, 2 H), 3,36 - 3,25 (m, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,47 - 2,38 (m, 1 H), 2,26 (dd, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ejemplo 845: 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 844 (296 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 364 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (20,4 mg).
CL/EM t_R 4,25 minutos; EM (ES⁺) m/z 552 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 11,26 (s a, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,58 - 7,51 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,36 (c, 2 H), 3,42 - 3,27 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,84 (dd, 1 H), 2,61 - 2,46 (m, 1 H), 1,39 (t, 3 H).

Ejemplo 846: 4-(4-cloro-5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo

El compuesto preparado en el Ejemplo 844 (90 mg) se trató como se detalló en el Ejemplo 44 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (54,9 mg).
CL/EM t_R 4,10 minutos; EM (ES⁺) m/z 568 y 570 (M+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s a, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,84 - 7,78 (m, 2 H), 7,76 - 7,72 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 4,32 (c, 2 H), 3,18 (td, 1 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,53 (m, 1 H), 2,16 - 2,08 (m, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ejemplo 847: ácido 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 8 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 843 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 2,96 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H), 478 (M-N₂+H)^b
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,25 (s a, 1 H), 12,46 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,18 - 8,06 (m, 2 H), 7,84 - 7,76 (m, 3 H), 6,88 (s a, 1 H), 5,92 (s ap., 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,40 - 3,26 (osc. m, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,48 - 2,38 (m, 1 H), 2,26 (dd, 1 H).

Ejemplo 848: ácido 4-(5-[7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil]-4-fluoro-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 364 → Ejemplo 8 → Ejemplo 40 → Ejemplo 24 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 843 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
CL/EM t_R 3,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)^b

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,32 (s a, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,12 - 8,03 (m, 2 H), 7,85 - 7,77 (m, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,25 - 3,15 (m, 1 H), 3,05 - 2,95 (m, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,24 - 2,13 (m, 1 H).

5 Ejemplo 849: ácido 4-(4-cloro-5-{7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-2-il)-2-tiofenocarboxílico

El compuesto preparado en el Ejemplo 847 (70 mg) se trató como se detalla en el Ejemplo 338. La mezcla de reacción se concentró directamente y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido fórmico acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (18,1 mg).

CL/EM t_R 2,57 minutos; EM (ES $^+$) m/z 540 y 542 (M+H) $^+$

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,30 (s a, 1 H), 12,85 (s a, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 2 H), 7,74 (s ap., 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,21 - 3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,97 (m, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 1 H), 2,16 - 2,07 (m, 1 H).

Ejemplo 850: [4-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 290 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 288 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 324)

CL/EM t_R 0,72 minutos; EM (ES $^+$) m/z 597 (M+H) $^+$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,6 - 11,8 (m, 1H), 9,85 - 9,55 (m, 1H), 9,35 (s, 1 H), 7,85 - 7,73 (m, 3 H), 7,64 - 7,02 (m, 5 H), 5,95 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,18 (dd, 2 H), 3,56 (dd, 2 H), 3,46 - 3,30 (m, 1 H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (dd, 1 H), 2,60-2,45 (m, 1 H), 2,40 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 851: [4-(4-cloro-2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(4-ciano-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil}-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

La misma operación como en el Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 850 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,51 (CH $_2$ Cl $_2$ /AcOEt/MeOH, 8/4/1)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,8 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,36 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 7,63 - 7,48 (m, 4 H), 5,96 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,20 (dd, 2 H), 3,56 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 1 H), 3,06-2,90 (m, 1 H), 2,60-2,45 (m, 1 H), 2,28 - 2,14 (m, 1 H).

Ejemplo 852: 1-(2-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolizinil}-4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonitrilo

La misma operación como en el Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 38 → Ejemplo 39 → Ejemplo 10 → Ejemplo 290 → Ejemplo 338 → Ejemplo 287 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 288 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 38 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193)

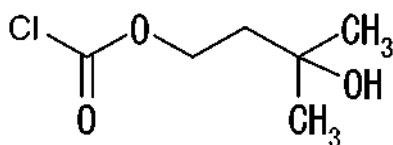
CL/EM t_R 0,70 minutos; EM (ES $^+$) m/z 530 (M+H) $^+$

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,7 (s, 1H), 9,36 (s, 1 H), 8,19 (d, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 3 H), 7,63 (dd, 1 H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 3,30 - 3,06 (m, 1 H), 3,05 - 2,92 (m, 1 H), 2,60-2,45 (m, 1 H), 2,24 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 853 (1) a Ejemplo 853 (2)

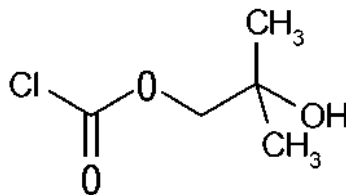
La misma operación como en el Ejemplo 485 se realizó a partir de los correspondientes alcoholes para dar los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 853 (1): carbonocloridato de 3-hidroxi-3-metilbutilo



RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 4,51 (t, 2 H), 1,94 (t, 2 H), 1,29 (s, 6 H).

Ejemplo 853 (2): carbonocloridato de 2-hidroxi-2-metilpropilo



5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4,18 (s, 2 H), 1,30 (s, 6 H).

Ejemplo 854 (1)

10 Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos, se prepararon usando el compuesto preparado en el Ejemplo 194 y los cloroformatos correspondientes usando el método como se detalla en el Ejemplo 128.

Ejemplo 854 (1): [5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridinil]carbamato de 2-hidroxi-2-metilpropilo

15 CL/EM *t_R* 0,66 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 588 (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,7-12,1 (m, 1 H), 10,1-9,98 (m, 1 H), 9,70-9,60 (m, 1 H), 8,62-8,52 (m, 1 H), 8,05-7,95 (m, 1 H), 7,86-7,72 (m, 4 H), 7,52-7,20 (m, 1 H), 5,97-5,88 (m, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 3,90-3,83 (m, 2 H), 3,38 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,60-2,20 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H).

20 Ejemplo 860: (3S)-3-[5-(5-amino-2-piridinil-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-23-dihidro-5(1H)-indolizinona

25 La misma operación como en el Ejemplo 52 → Ejemplo 44 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 228 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.
 CL/EM *t_R* 0,71 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 506 (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,6 (s a, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,02-7,70 (m, 4 H), 7,65 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 5,54 (s a, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H).

30 Ejemplo 861: (6S)-6-[5-(5-amino-2-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-7,8-dihidropirrol[1,2-a]pirimidin-4(6H)-ona

35 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 44 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 219)

40 CL/EM *t_R* 0,68 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 507 (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,46 - 3,15 (m, 2 H), 2,95 - 2,80 (m, 1 H), 2,55 - 2,39 (m, 1 H).

Ejemplo 862: [4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il]carbamato de metilo

45 La misma operación como en el Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 718(13) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

50 CL/EM *t_R* 0,84 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 564 (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 2 H), 7,62 - 7,50 (m, 4 H), 6,32 (s, 1 H), 5,59 - 5,52 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,20 - 3,02 (m, 1 H), 2,81 - 2,71 (m, 1 H), 2,62 - 2,39 (m, 1 H), 2,18 - 2,09 (m, 1 H).

Ejemplo 863: [4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-metil-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il]fenil]carbamato de metilo

55 La misma operación como en el Ejemplo 44 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 309 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

60 CL/EM *t_R* 2,18 minutos; EM (ES⁺) *m/z* 543 (M+H)⁺
 RMN ¹H (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,31 (s, 1 H), 7,66-7,46 (m, 7 H), 6,10 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,42 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,38 (m, 1 H).

Ejemplo 864 (1) a Ejemplo 864 (3)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se prepararon a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 usando las alfa-bromocetonas correspondientes en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52.

Ejemplo 864 (1): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-metilfenil]carbamato de metilo

- 10 CL/EM t_R 3,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 543 (M+H)^d
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,26 - 12,10 (m, 1 H), 9,74 - 9,57 (m, 2 H), 7,84 - 7,80 (m, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,39 - 7,30 (m, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 5,99 (s, 2 H), 5,69 - 5,66 (m, 1 H), 3,73 - 3,69 (m, 3 H), 3,48 - 3,30 (m, 1 H), 3,08 - 3,00 (m, 1 H), 2,56 - 2,53 (m, 2 H), 2,38 - 2,30 (m, 3 H).

- 15 Ejemplo 864 (2): [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenil]carbamato de 2-metoxietilo

- CL/EM t_R 0,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 573 (M+H)^f
 20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s a, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 6,02 - 5,90 (m, 2 H), 5,61 (d, 1 H), 4,28 - 4,12 (m, 2 H), 3,62 - 3,50 (m, 2 H), 3,45 - 3,21 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,06 - 2,93 (m, 1 H), 2,57 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 864 (3)-(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-3-[5-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

- 25 CL/EM t_R 0,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 472 (M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,3 (s, 0,3 H), 11,9 (s, 0,7 H), 9,69 (s, 0,3 H), 9,67 (s, 0,7 H), 9,47 (s, 0,3 H), 9,24 (s, 0,7 H), 7,80 - 7,75 (m, 3 H), 7,51 - 7,37 (m, 2 H), 7,26 (d, 0,7 H), 6,98 (d, 0,3 H), 6,79 - 6,67 (m, 2 H), 5,97 - 5,90 (m, 2 H), 5,62 - 5,55 (m, 1 H), 3,43 - 3,21 (m, 1 H), 3,02 - 2,91 (m, 1 H), 2,63 - 2,13 (m, 2 H).

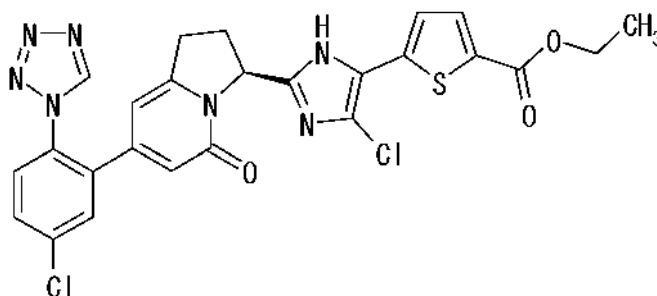
Ejemplo 865 (1) a Ejemplo 865 (2)

Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se prepararon a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 usando las alfa-bromocetonas correspondientes en el proceso del Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 44.

Ejemplo 865 (1): (3S)-3-[4-cloro-5-(4-hidroxifenil)-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona

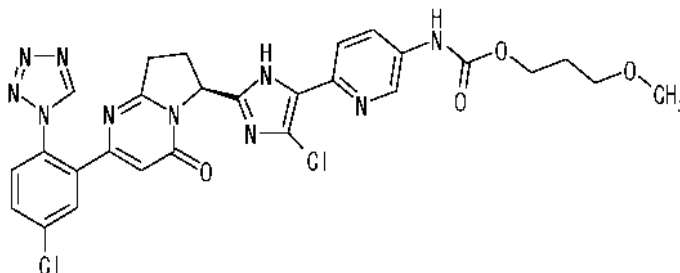
- 40 CL/EM t_R 0,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,7 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (m, 3 H), 7,48 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 1 H), 3,02 - 2,89 (m, 1 H), 2,62 - 2,30 (m, 1 H), 2,24 - 2,14 (m, 1 H).

- 45 Ejemplo 865 (2): 5-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)]fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo



- 50 TLC Fr 0,52 (acetato de etilo)
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,65 (m, 4 H), 7,37 (d, 1 H), 6,12 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,34 (c, 2 H), 3,50 - 3,30 (m, 1 H), 3,08 - 3,10 (m, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 1 H), 2,43 - 2,30 (m, 1 H), 1,37 (t, 3 H).

Ejemplo 867: [6-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-piridinil]carbamato de 3-metoxipropilo



La misma operación como en el Ejemplo 128 → Ejemplo 188 → Ejemplo 204 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 se realizó a partir de 5-amino-2-cianopiridina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

(Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 128 en la operación, se usó cloroformiato de 3-metoxipropilo. En la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 336)

CL/EM t_R 0,85 minutos; EM (ES⁺) m/z 623 (M+H)⁺
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 11,45 - 11,25 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,13 - 8,03 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,20 - 7,12 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,85 - 5,79 (m, 1 H), 4,30 (t, 2 H), 3,57 - 3,40 (m, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,16 - 3,03 (m, 1 H), 2,96 - 2,82 (m, 1 H), 2,60 - 2,42 (m, 1 H), 2,03 - 1,92 (m, 2 H).

Ejemplo 868: bis(2-metil-2-propanil)[5-(bromoacetil)-3-fluoro-2-piridinil]imidodicarbonato

La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 228 → Ejemplo 361 se realizó a partir de (5-yodo-3-fluoropiridin-2-il)-amina para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,87 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 4,42 (s, 2 H), 1,44 (s, 18 H).

Ejemplo 869: (3S)-3-[5-(6-amino-5-fluoro-3-piridinil-4-cloro-1H-imidazol-2-il)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizinona]

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 55 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 9 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 868)

CL/EM t_R 0,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 524 (M+H)⁺
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,9 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,86 - 7,74 (m, 3 H), 7,60 (dd, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 3,30 - 3,17 (m, 1 H), 3,03 - 2,92 (m, 1 H), 2,60 - 2,45 (m, 1 H), 2,24 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 870: clorhidrato del ácido 3-(2-(1(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de 3-bromo-2-fluorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 518 (M+H)⁺
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,12 - 8,04 (m, 1 H), 7,88 - 7,71 (m, 5 H), 7,43 - 7,36 (m, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,80 - 5,72 (m, 1 H), 3,45 - 3,21 (m, 1 H), 3,17 - 2,98 (m, 1 H), 2,72 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 871: ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-fluorobenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de 5-bromo-2-fluorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 518 (M+H)⁺
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1 H), 8,29 - 8,21 (m, 1 H), 8,07 - 7,93 (m, 2 H), 7,85 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 - 7,72 (m, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,78 - 5,70 (m, 1 H), 3,37 - 3,20 (m, 1 H), 3,15 - 3,00 (m, 1 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,42 - 2,28 (m, 1 H).

Ejemplo 872: clorhidrato del ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-metilbenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo

363 se realizó a partir de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 514 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 7,86 - 7,76 (m, 4 H), 7,70 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,84 - 5,75 (m, 1 H), 3,42 - 3,00 (m, 2 H), 3,79 - 2,23 (m, 5 H).

Ejemplo 873: clorhidrato del ácido 2-cloro-5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 2-cloro-5-yodobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,73 - 7,65 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,80 - 5,72 (m, 1 H), 3,39 - 3,21 (m, 1 H), 3,18 - 3,00 (m, 1 H), 2,74 - 2,23 (m, 2 H).

Ejemplo 877: clorhidrato del ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2,6-difluorobenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 3-bromo-2,6-difluorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 536 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1 H), 8,06 - 7,94 (m, 1 H), 7,82 - 7,71 (m, 3 H), 7,65 - 7,56 (m, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,74 - 5,67 (m, 1 H), 3,39 - 3,22 (m, 1 H), 3,08 - 2,96 (m, 1 H), 2,75 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 878: trifluoroacetato del ácido 2-cloro-3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 3-bromo-2-clorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

(Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,64 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,03 - 7,93 (m, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 4 H), 7,61 - 7,54 (m, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 6,02 - 5,97 (m, 2 H), 5,75 - 5,67 (m, 1 H), 3,43 - 3,23 (m, 2 H), 3,11 - 2,97 (m, 2 H).

Ejemplo 879: clorhidrato del ácido (2E)-3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]acrílico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de ácido (2E)-3-(4-bromo-2-tienil)acrílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 532(M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,78 - 7,66 (m, 3H), 6,27 (d, 1H), 6,05 (s, 1 H), 5,99 (s, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 1 H), 2,46 - 2,26 (m, 1 H).

Ejemplo 880: clorhidrato del ácido 3-[4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-tienil]propanoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 21 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido (2E)-3-(4-bromo-2-tienil)acrílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,58 minutos; EM (ES⁺) m/z 535(M+H)^f

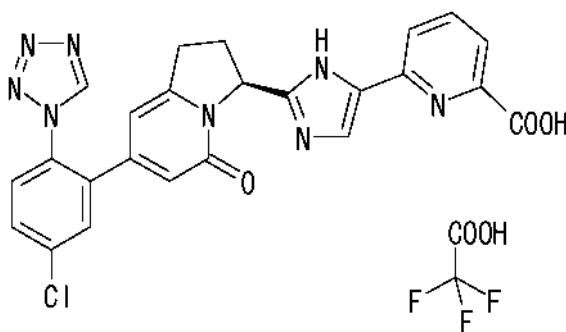
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,00 (s, 1 H), 5,79 - 5,75 (m, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 1 H), 2,61 (t, 1H), 2,40 - 2,19 (m, 1 H).

Ejemplo 881: diclorhidrato del ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)nicotínico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 5-bromonicotínico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 9,21 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65 (t, 1 H), 8,21 - 8,15 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,81 - 5,73 (m, 1 H), 3,41 - 3,25 (m, 1 H), 3,18 - 3,01 (m, 2 H), 2,712,61 (m, 1 H).

Ejemplo 883: trifluoroacetato del ácido 6-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 6-bromo-2-piridincarboxílico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,62 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 8,13 - 8,01 (m, 3 H), 8,00 (m, 1 H), 7,86 - 7,72 (m, 3 H), 6,05 - 5,98 (m, 2 H), 5,84 - 5,72 (m, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 2 H), 3,15 - 2,98 (m, 2 H).

Ejemplo 885: trifluoroacetato del ácido 4-cloro-3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)benzoico

La misma operación como en el Ejemplo 378 → Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del ácido 3-bromo-4-clorobenzoico para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

(Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,70 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 1 H), 8,31 (s, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 4H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1H), 5,94 - 5,89 (m, 1 H), 3,42 - 3,10 (m, 2 H), 3,90 - 2,79 (m, 1H), 2,53 - 2,41 (m, 1 H).

Ejemplo 887: trifluoroacetato del ácido [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenoxi]acético

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de (3-yodofenoxi)acetato de 2-metil-2-propanilo [patente EP1386913] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,59 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 4 H), 7,63 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1H), 5,90 - 5,85 (m, 1 H), 3,35 - 3,17 (m, 2 H), 2,94 - 2,79 (m, 1 H), 2,49 - 2,35 (m, 1 H).

Ejemplo 888: trifluoroacetato del ácido [3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)fenoxi]acético

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de (4-yodofenoxi)acetato de 2-metil-2-propanilo [patente EP1386913] para dar el compuesto del título que

tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,62 minutos; EM (ES⁺) m/z 530 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,76 - 7,67 (m, 3 H), 7,42 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,92 - 5,86 (m, 1 H), 3,41 - 3,17 (m, 2 H), 2,94 - 2,79 (m, 1 H), 2,49 - 2,39 (m, 1 H).

10 Ejemplo 890: trifluoroacetato del ácido 3-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-4-fluorobenzoico

La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir de 3-bromo-4-fluorobenzoato de 2-metil-2-propanilo [patente WO2010/37210] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 518 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1 H), 8,51 - 8,47 (m, 1 H), 7,90 - 7,82 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,71 - 5,68 (m, 1 H), 3,40 - 3,27 (m, 1 H), 3,13 - 3,02 (m, 1 H), 2,71 - 2,24 (m, 2 H).

Ejemplo 891: (6-((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo

25 A una solución de (6-hidroxi-1-benzotiofen-3-il)acetato de metilo (883 mg) y trietilamina (1,1 ml) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (1,23 g) a 0 °C. Después de agitarse durante 25 min a 0 °C, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 - 20% en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,16 g). TLC: Fr 0,76 (acetato de etilo al 30 % en hexano).

30 Ejemplo 893: trifluoroacetato del ácido 2-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)isonicotínico

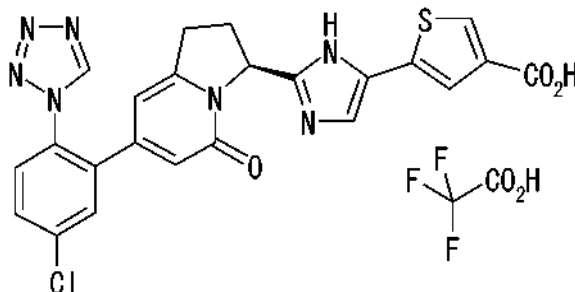
35 La misma operación como en el Ejemplo 139 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 342 se realizó a partir de 2-bromoisonicotinato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,60 minutos; EM (ES⁺) m/z 501 (M+H)⁺

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,17 - 8,05 (m, 1 H), 7,91 - 7,69 (m, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,79 - 5,70 (m, 1 H), 3,40 - 3,23 (m, 1 H), 3,14 - 2,98 (m, 2 H), 2,65 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 894: trifluoroacetato del ácido 5-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-1H-imidazol-5-il)-3-tiofenocarboxílico

45



La misma operación como en el Ejemplo 90 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 342 se realizó a partir de 5-yodo-3-tiofenocarboxilato de metilo para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,73 minutos; EM (ES⁺) m/z 506 (M+H)⁺

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 - 7,75 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,40 - 3,20 (m, 1 H), 3,14 - 2,98 (m, 1 H), 2,65 - 2,25 (m, 2 H).

Ejemplo 895: 3-acetil-1H-pirazol-5-carboxilato de 2-metil-2-propanilo

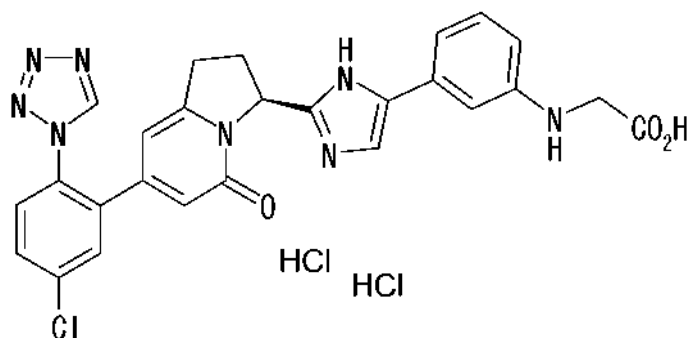
A una solución en agitación de cloruro de indio (III) (22 mg) en agua (3 ml) se le añadieron 3-butin-2-ona (340 mg) y diazoacetato de terc-butilo (710 mg) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,05 g).

TLC: Fr 0,74 (acetato de etilo al 50 % en hexano).

Ejemplo 902: 2-(3-acetilnilino)acetato de terc-butilo

A una solución de 1-(3-aminofenil)etanona (600 mg) en acetona (20 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,23 g) y 2-bromoacetato de terc-butilo (1,73 g). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 - 20% en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (1,10 g).

TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo al 20% en hexano).

Ejemplo 903: diclorhidrato del ácido {[3-(2-{(3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini]-1H-imidazol-5-il)fenil]amino}acético

La misma operación como en el Ejemplo 379 → Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 902 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,57 minutos; EM (ES⁺) m/z 529 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,63 - 7,45 (m, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,06 - 6,88 (m, 2 H), 6,67 (d, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,88 - 5,72 (m, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,34 - 3,18 (m, 1 H), 3,16 - 2,98 (m, 1 H), 2,77 - 2,60 (m, 1 H), 2,43 - 2,28 (m, 1 H).

Ejemplo 904: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato de 2-(1H-indol-5-il)-2-oxoetilo

La misma operación como en el Ejemplo 361 → Ejemplo 51 → Ejemplo 363 se realizó a partir de 5-acetil-1H-indol-1-carboxilato de 2-metil-2-propanilo [patente WO2005/26175] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Fr 0,47 (acetato de etilo al 20% en hexano).

Ejemplo 905: (3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizincarboxilato de 2-(1-{2-[(2-metil-2-propanil)oxi]-2-oxoetil}-1H-indol-5-il)-2-oxoetilo

A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 904 (140 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadieron carbonato potásico (792 mg) y 2-bromoacetato de terc-butilo (395 mg) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (metanol del 0 - 10% en acetato de etilo) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (99 mg).

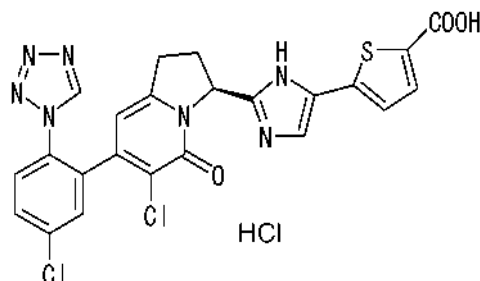
TLC: Fr 0,53 (acetato de etilo).

Ejemplo 907: (5-bromo-1H-benzoimidazol-1-il)acetato de 2-metil-2-propanilo

A una suspensión en agitación de hidruro sódico (487 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió una solución de 5-bromo-1H-benzoimidazol (2 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se le añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (2,38 g) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 20 minutos, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 0 - 50% en hexano) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas (3,16 g).
TLC: Fr 0,59 (acetato de etilo).

- 5 Ejemplo 909: clorhidrato del ácido 5-(2-((3S)-6-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

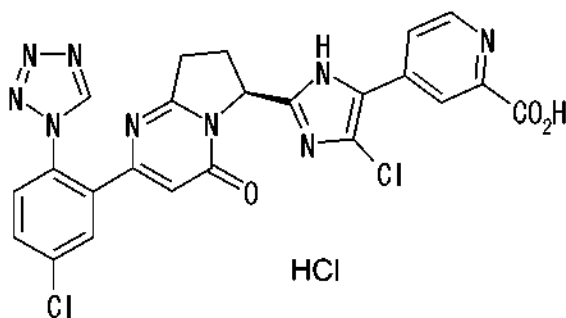


- 10 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 383 (2) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 374).
CL/EM t_R 0,64 minutos; EM (ES^+) m/z 540 ($M+H$)⁺
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 - 9,63 (m, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 2 H), 7,78-7,61 (m, 3 H), 7,41 - 7,31 (m, 1 H),
15 6,43 - 6,35 (m, 1 H), 5,79 - 5,68 (m, 1 H), 3,80-3,05 (m, 4 H).

Ejemplo 910: clorhidrato del ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

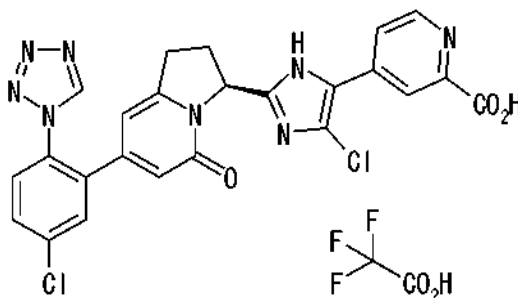
- 20 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 384)
CL/EM t_R 0,55 minutos; EM (ES^+) m/z 502 ($M+H$)⁺
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s, 1 H), 8,78 - 8,71 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,95 (s,
25 1 H), 7,91 - 7,80 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,82 - 5,71 (m, 1 H), 3,24 - 3,05 (m, 2 H), 2,95 - 2,78 (m, 2 H).

Ejemplo 911: clorhidrato del ácido 4-(4-cloro-2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico



- 30 La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 336 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el
35 Ejemplo 384)
CL/EM t_R 0,59 minutos; EM (ES^+) m/z 536 ($M+H$)⁺
RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H),
40 7,81 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,13 - 3,03 (m, 1 H), 2,85 - 2,73 (m, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 1 H), 2,26 - 2,15 (m, 1 H).

Ejemplo 912: trifluoroacetato del ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 384 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 535 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,38 - 3,20 (m, 1 H), 3,07 - 2,91 (m, 1 H), 2,50 - 2,30 (m, 1 H), 2,28 - 2,16 (m, 1 H).

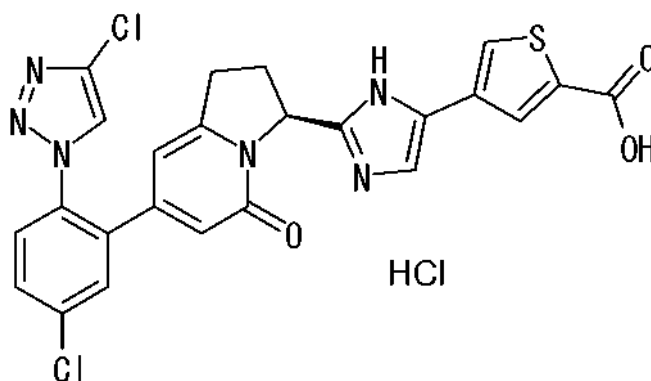
Ejemplo 913: trifluoroacetato del ácido 4-(4-cloro-2-((3S)-8-cloro-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 383 (1) para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 384. Se usó cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100 % (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el producto del título en forma de la sal de ácido trifluoroacético).

CL/EM t_R 0,69 minutos; EM (ES⁺) m/z 569 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 - 9,72 (m, 1 H), 8,77 - 8,75 (m, 1 H), 8,45-8,43 (m, 1 H), 8,00 - 7,95 (m, 1 H), 7,89 - 7,68 (m, 3 H), 6,32 - 6,25 (m, 1 H), 5,74-5,68 (m, 1 H), 3,40 - 3,21 (m, 1 H), 3,19 - 3,03 (m, 1 H), 2,77 - 2,60 (m, 1 H), 2,42-2,39 (m, 1H).

Ejemplo 914: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 756 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 361)

CL/EM t_R 0,68 minutos; EM (ES⁺) m/z 539 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 3,14 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,36 (m, 1 H).

Ejemplo 915: clorhidrato del ácido 4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizini)-1H-imidazol-5-il)-2-piridincarboxílico

La misma operación como en el Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 756 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 384)

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,77-7,68 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 2,68-2,25 (m, 2H).

Ejemplo 916: 5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenol

La misma operación como en la bibliografía [Tetrahedron 56 (24), 3933 (2000)] se realizó a partir de 1-(4-cloro-2-hidroxifenil)etanona para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 384)

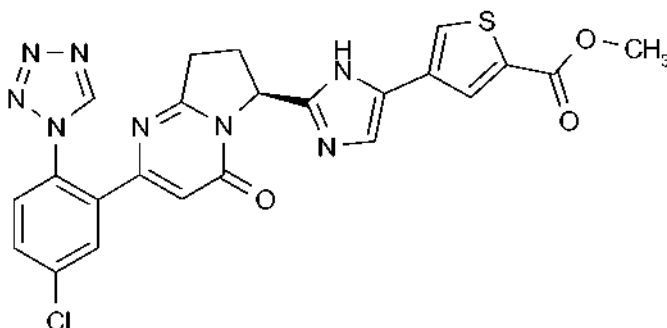
TLC: Fr 0,74 (acetato de etilo al 50 % en hexano).

Ejemplo 917: (3S)-3-[5-(6-amino-3-piridinil)-4-cloro-1H-imidazol-2-il]-7-[5-cloro-2-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-2,3-dihidro-5(1H)-indolizina

La misma operación como en el Ejemplo 6 → Ejemplo 283 → Ejemplo 8 → Ejemplo 51 → Ejemplo 52 → Ejemplo 10 → Ejemplo 338 → Ejemplo 363 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 916 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. (Nota: en la etapa correspondiente al Ejemplo 51 en la operación, se usó el compuesto preparado en el Ejemplo 193)

CL/EM t_R 0,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 522 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s a, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73 - 7,57 (m, 3 H), 6,51 (d, 1 H), 6,18 (s a, 2 H), 5,98 (d, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 3,45 - 3,14 (m, 1 H), 3,04 - 2,88 (m, 1 H), 2,60 - 2,34 (m, 1 H), 2,29 - 2,12 (m, 1 H).

Ejemplo 918: 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo

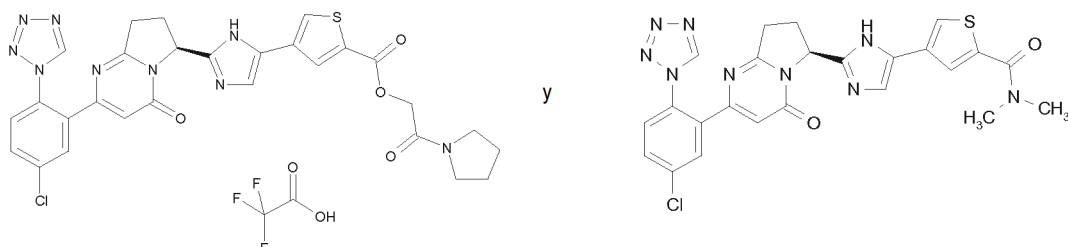
La misma operación como en el Ejemplo 370 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 392 para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 521 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, Metanol-d₄) δ 9,44 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 1 H), 7,40 - 7,34 (m, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,27 - 3,20 (m, 1 H), 3,02 - 2,84 (m, 1 H), 2,77 - 2,55 (m, 1 H), 2,49 - 2,29 (m, 1 H).

Ejemplo 919 (1) y compuesto 919 (2): trifluoroacetato de 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-oxo-2-(1-pirrolidinil)etilo y 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-N,N-dimetil-2-tiofenocarboxamida

5



A una solución del compuesto preparado en el Ejemplo 392 (100 mg), 2-hidroxi-1-pirrolidin-1-il-etanona (48 mg), y N,N-diisopropiletilamina (0,080 ml) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hexafluoroacetato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (84 mg) a temperatura ambiente. Después de agitarse a 40 °C durante 15 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [fase móvil B del 5 al 100% (ácido trifluoroacético al 0,1 % en acetonitrilo) en fase móvil A (ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %)] para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 919 (1): 48 mg

CL/EM t_R 0,71 minutos; EM (ES⁺) m/z 618 (M+H)⁺

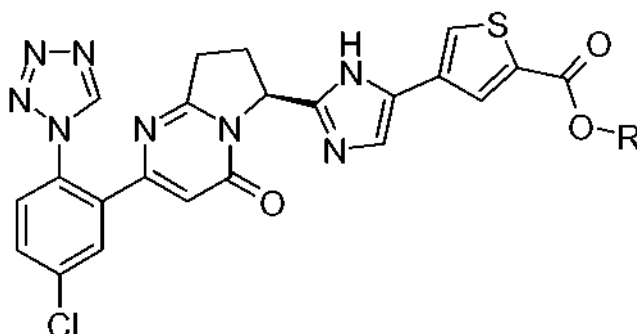
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,92-7,79 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,50-3,02 (m, 5 H), 2,82 (m, 1 H), 2,60 (m, 1 H), 2,24 (m, 1 H), 1,96-1,92 (m, 2 H), 1,82-1,70 (m, 2H).

Compuesto 919 (2): 20 mg.

CL/EM t_R 0,61 minutos; EM (ES⁺) m/z 534 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,7-10,4 (m, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 7,72-7,35 (m, 5 H), 7,18-7,08 (m, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 5,75 (m, 1 H), 3,48-3,00 (m, 8 H), 2,92 (m, 1 H), 2,48 (m, 1 H).

Ejemplo 920 (1) a Ejemplo 920 (9)



Los compuestos de la presente invención que tenían los siguientes datos físicos se sintetizaron a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 392 usando los alcoholes correspondientes, empleando el método como se detalla en el Ejemplo 367.

Ejemplo 920 (1): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de etilo

CL/EM t_R 0,77 minutos; EM (ES⁺) m/z 535 (M+H)⁺

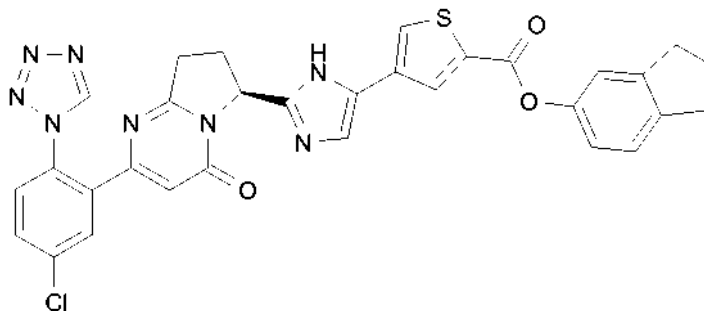
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,72 - 7,62 (m, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,35 (c, 2 H), 3,41 - 3,35 (m, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 1 H), 2,53 - 2,47 (m, 1 H), 1,39 (t, 3 H).

Ejemplo 920 (2): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isobutilo

CL/EM t_R 0,88 minutos; EM (ES⁺) m/z 563 (M+H)⁺

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,68 - 7,61 (m, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,09 (d, 2 H), 3,43 - 3,35 (m, 2 H), 2,96 - 2,91 (m, 1 H), 2,54 - 2,47 (m, 1 H), 2,12 - 2,07 (m, 1 H), 1,01 (d, 6 H).

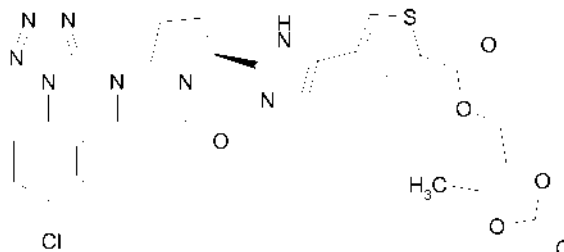
10 Ejemplo 920 (3): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo



CL/EM t_R 0,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 623 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,97 - 6,94 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 3,47 - 3,35 (m, 2 H), 2,92 (c, 4 H), 2,58 - 2,43 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 3 H).

20 Ejemplo 920 (4): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo



CL/EM t_R 0,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 619 (M+H)⁺

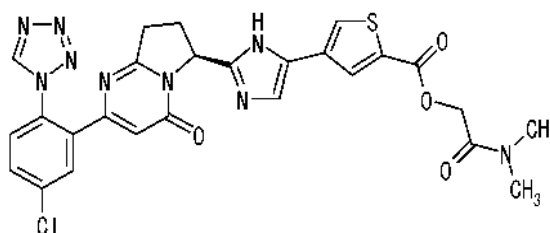
25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,7-10,3 (m, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 8,05-7,90 (m, 1 H), 7,81-7,43 (m, 4 H), 7,22-7,14 (m, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 5,80-5,70 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,46-3,25 (m, 2 H), 2,93 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,25 (m, 3 H).

30 Ejemplo 920 (5): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)etilo

CL/EM t_R 0,56 minutos; EM (ES⁺) m/z 620 (M+H)⁺

35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,7-10,4 (m, 1 H), 8,78 (m, 1 H), 8,01-7,88 (m, 1 H), 7,75-7,59 (m, 3 H), 7,47 (m, 1 H), 7,21-7,12 (m, 1 H), 6,42-6,37 (m, 1 H), 5,80-5,70 (m, 1 H), 4,46-4,40 (m, 2 H), 3,72 (t, 4 H), 3,48-3,18 (m, 2 H), 2,92 (m, 1 H), 2,76 (t, 2 H), 2,57 (t, 4 H), 2,51 (m, 1 H).

Ejemplo 920 (6): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(dimetilamino)-2-oxoetilo



CL/EM t_R 0,66 minutos; EM (ES⁺) m/z 592 (M+H)^f

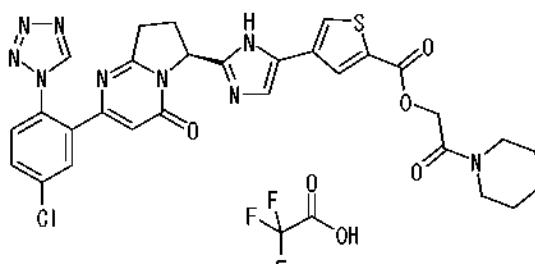
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,4 (s a, 1 H), 8,79 (m, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 7,75 (s a, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,14 (s, 1H), 6,38 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,93 (m, 1 H), 2,51 (m, 1 H).

Ejemplo 920 (7): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(dietilamino)-2-oxoetilo

10 TLC Fr 0,42 (metanol al 10 % en acetato de etilo)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s a, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,16 - 7,93 (m, 1 H), 7,83 - 7,55 (m, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,21 - 7,09 (m, 1 H), 6,50 - 6,29 (m, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,65 - 3,22 (m, 6 H), 3,22 - 3,65 (m, 6 H), 3,01 - 2,83 (m, 1 H), 2,64-2,37 (m, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 1,15 (t, 3 H).

15 Ejemplo 920 (8): trifluoroacetato de 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-oxo-2-(1-piperidinil)etilo



20 CL/EM t_R 0,76 minutos; EM (ES⁺) m/z 632 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98-7,80 (m, 4 H), 6,41 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,46-3,25 (m, 4 H), 3,12 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,65-1,12 (m, 6 H).

25 Ejemplo 920 (9): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 2-(4-morfolinil)-2-oxoetilo

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 634(M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1 H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,65 - 5,61 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H).

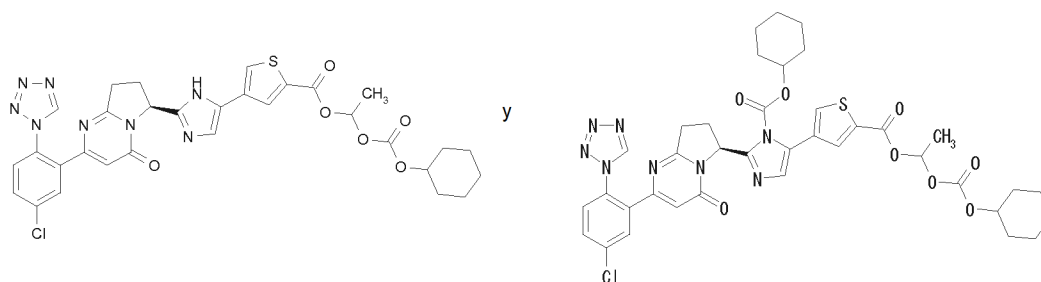
Ejemplo 921: 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de isopropilo

35 La misma operación como en el Ejemplo 367 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 392 y 2-propanol para dar el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CL/EM t_R 0,82 minutos; EM (ES⁺) m/z 549 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,68 - 7,61 (m, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,27 - 5,18 (m, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 1 H), 2,54 - 2,47 (m, 1 H), 1,37 (d, 6 H).

40 Ejemplo 922 (1) y Compuesto 922 (2): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de 1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etilo y 2-[(6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-5-{5-[(1-[(ciclohexiloxi)carbonil]oxi]etoxi)carbonil]-3-tienil}-1H-imidazol-1-carboxilato de ciclohexilo



La misma operación como en el Ejemplo 373 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 392 y

ciclohexil carbonato de 1-cloroetilo para dar los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas.

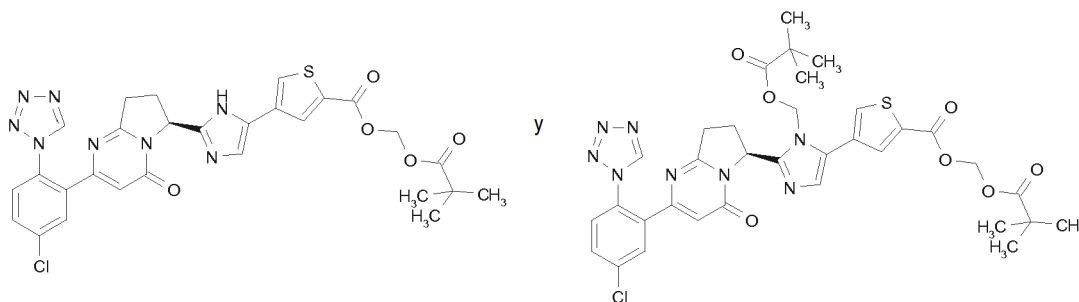
Ejemplo 922 (1):

- 5 CL/EM t_R 0,99 minutos; EM (ES⁺) m/z 677(M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (c, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,64 (d, 3H), 1,60 - 1,21 (m, 6H).

10 Compuesto 922 (2):

- CL/EM t_R 1,24 minutos; EM (ES⁺) m/z 803(M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,97 (c, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,35 - 6,32 (m, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,69 - 2,55 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,21 (m, 20H), 1,63 (d, 3H).

- 15 Ejemplo 923 (1) y Compuesto 923 (2): 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxil]metilo y 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1-[(2,2-dimetilpropanoil)oxil]metil)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de [(2,2-dimetilpropanoil)oxil]metilo



- 25 La misma operación como en el Ejemplo 373 se realizó a partir del compuesto preparado en el Ejemplo 392 y 2,2-dimetilpropanoato de clorometilo para dar los compuestos del título que tenían las siguientes propiedades físicas.

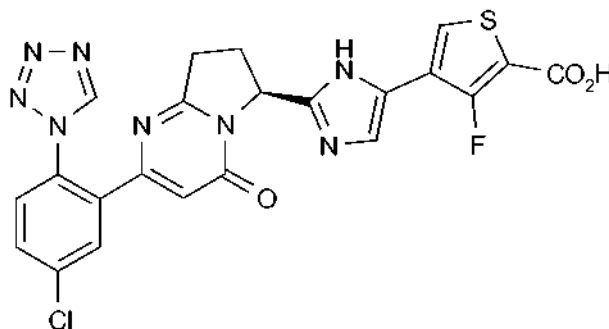
Ejemplo 923 (1):

- 30 CL/EM t_R 0,90 minutos; EM (ES⁺) m/z 621(M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,43 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 - 7,62 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 1H), 1,23 (s, 9H).

Compuesto 923 (2):

- 35 CL/EM t_R 1,13 minutos; EM (ES⁺) m/z 735(M+H)^f
 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 5,91 (d, 1H), 5,87 - 5,83 (m, 1H), 3,77 - 3,62 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,49 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s, 9H).

- 40 Ejemplo 924: ácido 4-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-3-fluoro-2-tiofenocarboxílico

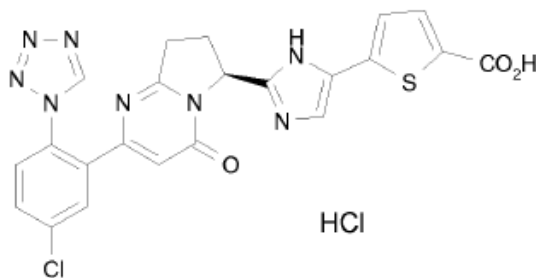


CL/EM t_R 0,63 minutos; EM (ES⁺) m/z 525 (M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,87 - 7,78 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,21 - 3,04 (m, 1 H), 2,84 - 2,68 (m, 1 H), 2,63 - 2,51 (m, 1 H) 2,28 - 2,11 (m, 1 H).

5

Ejemplo 925: clorhidrato del ácido 5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



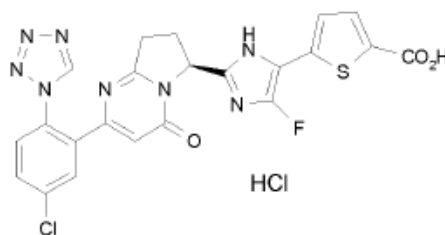
10

CL/EM t_R 0,65 minutos; EM (ES⁺) m/z 507(M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1 H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,36 (s, 1 H), 5,80 - 5,74 (m, 1 H), 3,20 - 3,06 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1 H), 2,36 - 2,23 (m, 1 H).

15

Ejemplo 926: clorhidrato del ácido 5-(2-((6S)-2-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidropirrolol[1,2-a]pirimidin-6-il)-4-fluoro-1H-imidazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



20

CL/EM t_R 0,75 minutos; EM (ES⁺) m/z 525(M+H)^f

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,28 (s, 1H), 9,74 (s, 1 H), 7,97 (d, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,35 (s, 1 H), 5,57 - 5,50 (m, 1 H), 3,17 - 3,01 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,63 - 2,47 (m, 1 H), 2,21 - 2,10 (m, 1 H).

25 ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibidora del Factor Xla y biodisponibilidad oral, por ejemplo, dicho efecto de los compuestos de la presente invención se confirmó mediante las pruebas siguientes.

30

Todos los procedimientos se llevaron a cabo mediante técnicas de uso convencional sobre la base de métodos biológicos básicos. Además, el método de medición de la presente invención se modificó para mejorar la precisión y / o sensibilidad de la medición para evaluar el compuesto de la presente invención. El método experimental detallado fue el siguiente.

35 MÉTODO EXPERIMENTAL

(1) Ensayo *in vitro*

40

Las actividades inhibidoras de los compuestos de la presente invención contra el factor Xla, Xa, Xlla, IXa, VIIa, calicreína en plasma o trombina se evaluaron usando proteasas purificadas apropiadas y sustratos sintéticos. La velocidad de hidrólisis del sustrato cromogénico por la proteasa relevante se midió continuamente a 405 nm. La actividad inhibidora contra cada enzima se calculó como el % de inhibición usando la ecuación que se describe a continuación.

45

% de inhibición = [(velocidad sin compuesto)-(velocidad con compuesto)]/(velocidad sin compuesto) x100 %.

Cada valor de la concentración inhibidora semimáxima (CI50) se determinó representando la concentración del compuesto de la invención frente al % de inhibición.

(1-1) Actividad enzimática del factor XIa

5 La actividad del factor XIa humano (Haematologic Technologies Inc.) se midió a una concentración de la enzima de 0,1 U/ml en NaCl 150 mM, KCl 5 mM, 1 mg/ml de PEG6000, HEPES-NaOH 50 mM (pH 7,4) con S-2366 300 µM (pyroGlu-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-2) Actividad enzimática de la calicreína en plasma

10 La actividad de la calicreína en plasma humana (Enzyme Research Laboratories Ltd) se midió a una concentración de la enzima de 0,605 mU/ml en NaCl 200 mM, 5 mg/ml de PEG6000, Fosfato-NaOH 100 mM (pH 7,4) con S-2302 150 µM (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-3) Actividad enzimática del factor Xa y trombina

15 Las actividades del factor Xa humano (American Diagnostica Inc.) y trombina humana (Sigma) se midieron a las concentraciones de enzima de 0,18 U / ml y 0,12 U / ml, respectivamente, en el mismo tampón que contenía NaCl 150 mM, 2 mg/ml de PEG6000, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), excepto que las reacciones se iniciaron con S-2222 300 µM (fenil-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA, Chromogenix) y S-2366 300 µM, respectivamente.

(1-4) Actividad enzimática del factor XIIa

25 La actividad del factor a-XIIa (Enzyme Research Laboratories Ltd) se midió a una concentración de la enzima de 0,17 U/ml en NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con S-2302 300 µM (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-5) Actividad enzimática del factor IXa

30 La actividad del factor IXa humano (American Diagnostica Inc.) se midió a una concentración de la enzima de 13 U/ml en NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM, 30 % de etilenglicol, Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) con Pefachrome IXa 3960 3 mM (Leu- Ph¹Gly-Arg-pNA, Pentapharm).

(1-6) Actividad enzimática del factor VIIa

35 La actividad del factor VIIa humano se midió usando Factor VIIa humano recombinante (American Diagnostica Inc.) en presencia de factor tisular humano recombinante que se produjo de acuerdo con el método descrito en la bibliografía (expresión y purificación de proteínas, 3, 453-460 (1992) en un tampón que contiene NaCl 150 mM, CaCl₂ 2 mM, 0,5 mg/ml de PEG6000, HEPES-NaCl 50 mM (pH 7,4) con S-2288 3 mM (Ile-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-7) Medición del APTT, PT

45 El tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT) y el tiempo de protrombina (PT) se midieron usando un analizador de coagulación automático (CA-1500, Sysmex Corporation). Para la medición del APTT o el PT, se mezcló plasma humano estándar (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) con cada dilución de compuesto, seguido de la adición automática de reactivo APTT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) y cloruro de calcio 0,02 M o reactivo PT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) para comenzar la formación del coágulo. Las actividades anticoagulantes (APTT2 o PT2) de los compuestos de la invención se expresaron como las concentraciones necesarias para duplicar el tiempo de coagulación en el grupo vehículo (1 % de DMSO). El APTT2 o el PT2 se determinaron representando la concentración del compuesto de la invención contra el aumento del tiempo de coagulación.

(2) Prueba de administración oral en rata

55 Cada compuesto de la presente invención en una solución de un 20 % de Wellsolve (celeste) se administró a ratas Crj: CD (SD) IGS macho en ayunas como una única dosis de 3 mg / kg, por vía oral mediante sonda. Se extrajeron muestras de sangre de la vena yugular en jeringas que contenían 3,2 % de citrato de sodio (la relación del volumen entre la sangre y el anticoagulante = 9:1) después de la administración oral a 0,5, 1, 2, 4 y 6 horas. El plasma se recogió por centrifugación y se almacenó a -20 °C hasta la medición de la concentración en plasma.

65 Para medir las concentraciones en plasma de los compuestos de la presente invención, las muestras de plasma se desproteinizaron con acetonitrilo, seguido de la evaporación del acetonitrilo hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver con DMSO y su actividad inhibidora de FXIa se midió mediante el ensayo enzimático descrito anteriormente. Las concentraciones en plasma de cada compuesto de la presente invención se cuantificaron generando una curva patrón de concentración de compuesto conocido en plasma de rata.

Los compuestos de la presente invención se analizaron en el ensayo del Factor Xla y la prueba de administración oral en rata descrita anteriormente y se encontró que tenían una buena actividad inhibidora del Factor Xla y una buena biodisponibilidad oral. La Tabla 1 que se describe a continuación enumera los valores CI_{50} del Factor Xla medidos para los siguientes ejemplos.

5

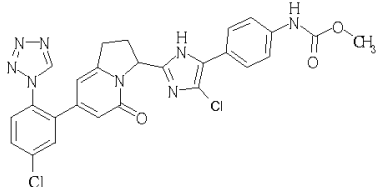
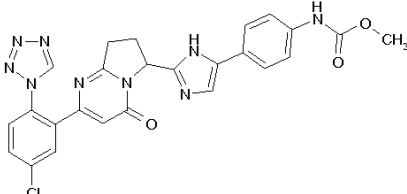
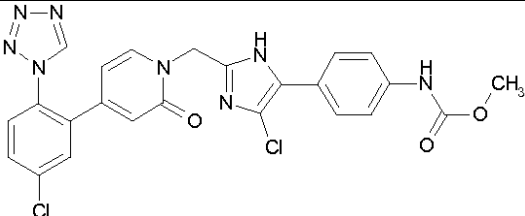
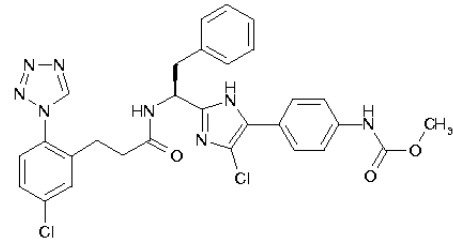
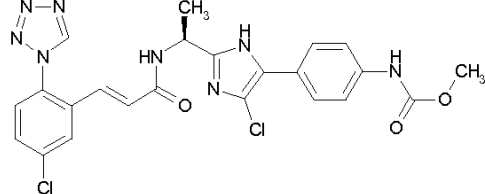
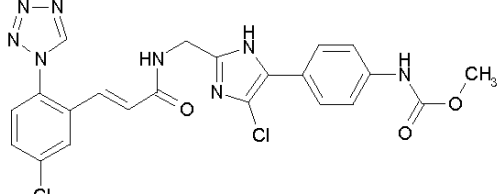
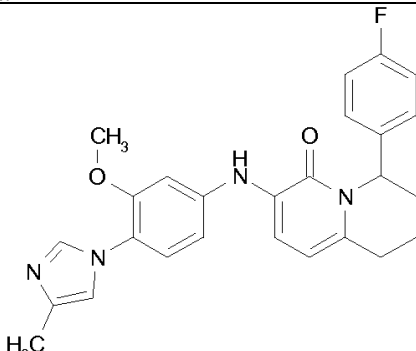
Tabla 1

N.º de ejemplo	Actividad inhibidora del FXla <i>in vitro</i> CI_{50} (μ M)
41	0,0065
45	0,015
57	0,0024
60	0,0072
61	0,014
86	0,0039
129 (2)	0,0046
181	0,047
198	0,0015
210	0,0028
216	0,0038
230	0,011
241	0,0048
245	0,017
264	0,0061
270	0,011
278	0,0057
290	0,0025
309	0,0083
310	0,0049
347	0,0042
363	0,0014
387	0,0016
391	0,0011
392	0,0021
399	0,0011
400	0,013
834	0,0016
848	0,0017

Experimentos comparativos

- 10 Ex. comp. 1, Ex. 2, Ex. 3 y Ex. 4 como compuestos comparativos se prepararon de acuerdo con la preparación presentada en los documentos WO2007 / 070826 (Ex. 64 y Ex. 254), WO2008 / 076805 (Ex.1) y WO2009 / 076337 (Ex.1). Los compuestos comparativos también se analizaron en el ensayo del Factor Xla y el ensayo de administración oral en rata descrito anteriormente. La Tabla 2 que se describe a continuación enumera los valores de la CI_{50} del factor Xla y las concentraciones en plasma medidas para los compuestos comparativos y el compuesto
- 15 típico de la presente invención.

Tabla 2

N.º de ejemplo	Estructura	Actividad inhibidora del FXIa <i>in vitro</i> CI50 (µM)	Concentración en plasma de rata tras la administración por vía oral C _{máx} (µM) a 3mpk
45		0,015	1,25
41		0,0065	2,28
57		0,0024	0,51
Ej. comp. 1		0,0036	0,015
Ej. comp. 2		0,040	0,025
Ej. comp. 3		0,130	0,088
Comp. Ej. 4		>10	No analizado

Como resultado, los compuestos de la presente invención mostraron una buena biodisponibilidad oral en comparación con los compuestos comparativos descritos anteriormente.

Por lo tanto, los resultados indicaron que los compuestos de la presente invención poseen actividad inhibidora del Factor XIa, con buena biodisponibilidad oral.

Además, la buena biodisponibilidad oral de los compuestos de la presente invención se puede determinar usando los siguientes métodos experimentales.

(3-1) Estudio farmacocinético (FC) en rata

Cada compuesto de la presente invención en una solución de un 20 % de Wellsolve (celeste) se administró a ratas Crj: CD (SD) macho en ayunas como una única dosis de 3 mg / kg, por vía oral mediante sonda. Se extrajeron muestras de sangre de la vena yugular en jeringas que contenían 3,2 % de citrato de sodio (la relación del volumen entre la sangre y el anticoagulante = 9:1) o jeringuillas heparinizadas a 0,5, 1, 3, 7 horas después de la administración oral. El plasma se obtuvo por centrifugación y se almacenó a -20 °C hasta la medición de la concentración en plasma.

Para medir las concentraciones en plasma de los compuestos de la presente invención, las muestras de plasma se desproteinizaron con acetonitrilo, seguido de la evaporación del acetonitrilo hasta sequedad. A continuación, la muestra se reconstituyó en la fase móvil y se analizó mediante LC / MS / MS.

Se utilizaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODS II, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml / min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

(3-2) Estudio farmacocinético (FC) del compuesto que tiene un grupo éster en rata

Cada compuesto de la presente invención en una solución de un 20 % de Wellsolve (celeste) se administró a ratas Crj: CD (SD) macho en ayunas como una única dosis de 3 mg / kg, por vía oral mediante sonda. Se tomaron muestras de sangre de la vena yugular en jeringas tratadas con una mezcla de heparina-diisopropil fluorofosfato (500:1) a 0,5, 1, 3, 7 horas después de la administración oral. El plasma se obtuvo por centrifugación y se almacenó a -20 °C hasta la medición de la concentración en plasma.

Para medir las concentraciones en plasma de los compuestos de la presente invención, las muestras de plasma se desproteinizaron con acetonitrilo, seguido de la evaporación del acetonitrilo hasta sequedad. A continuación, la muestra se reconstituyó en la fase móvil y se analizó mediante LC / MS / MS.

Se utilizaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODS II, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml / min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

Tabla 3

N.º de ejemplo del compuesto administrado	Concentración en plasma de rata del compuesto éster tras la administración por vía oral C _{máx} (µM) a 3mpk	Concentración en plasma de rata del ácido carboxílico correspondiente tras la administración por vía oral C _{máx} (µM) a 3mpk
401	0,96	5,6

Además, la hidrólisis enzimática de un grupo éster en el compuesto de la presente invención se puede determinar usando los siguientes métodos experimentales.

(4-1) Análisis de la hidrólisis enzimática de uno o más grupos éster en los compuestos de la presente invención usando hepatocitos preparados a partir de diversas especies (rata, perro, mono, ser humano)

Se llevó a cabo un procedimiento de ensayo típico usando hepatocitos criopreservados preparados a partir de diversas especies. Se incubaron una mezcla de hepatocitos, tampón (pH 7,4) y cada compuesto de ensayo. La concentración final del compuesto de ensayo fue típicamente de 100 ng / ml, con una densidad celular habitual de 1.000.000 de células / ml para todas las especies. La incubación fue a 37 °C, con puntos de tiempo tomados durante 120 minutos. La terminación de la reacción se logró mediante la adición de una alícuota de la mezcla de hepatocito / compuesto de ensayo a acetonitrilo / etanol (7/3) para efectuar la precipitación de la proteína, seguido de centrifugación. A continuación, la muestra se diluyó con agua destilada y se analizó mediante LC / MS / MS.

Se utilizaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODS II, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml / min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

(4-2) Análisis de la hidrólisis enzimática del compuesto que tiene un grupo o grupos éster usando sangre de diversas especies (rata, perro, mono, ser humano)

Cada compuesto de la presente invención en una solución de acetonitrilo se incubó en sangre de diversas especies.

- 5 La incubación se realizó, típicamente, a una concentración de 100ng/ml del compuesto de ensayo a 37 °C tomada durante 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de una alícuota de la mezcla de sangre/compuesto de ensayo a acetonitrilo / etanol (7/3) para efectuar la precipitación de la proteína, seguido de centrifugación. A continuación, la muestra se diluyó con agua destilada y se analizó mediante LC / MS / MS.

- 10 Se utilizaron una columna analítica (Shim-pack XR-ODS II, 2,0 mm x 75 mm, 2,2 µm) y fase móvil (0,1 % de ácido fórmico en agua y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo, caudal de 0,5 ml / min). El sistema se usó en modo de monitorización de reacción múltiple (MRM) con detección de iones positivos.

Ejemplo de formulación 1

- 15 Los componentes siguientes se mezclaron mediante un método convencional y se troquelaron para obtener 10.000 comprimidos, conteniendo cada uno 10 mg de principio activo.

- [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo 100 g
- 20 • Carboximetilcelulosa cálcica (agente disgregante) 20 g
- Estearato de magnesio (agente lubricante) 10 g
- Celulosa microcristalina 870 g

Ejemplo de formulación 2

- 25 Los siguientes componentes se mezclaron de un modo convencional. La solución se esterilizó de manera convencional, se filtró a través de un equipo de eliminación de polvo, se colocaron porciones de 5 ml en ampollas y se esterilizaron en autoclave para obtener 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg del ingrediente activo.

- 30 • [4-(2-((3S)-7-[5-cloro-2-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-3-indolizinil)-5-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]carbamato de metilo 200 g
- manitol 20 g
 - agua destilada 50 l

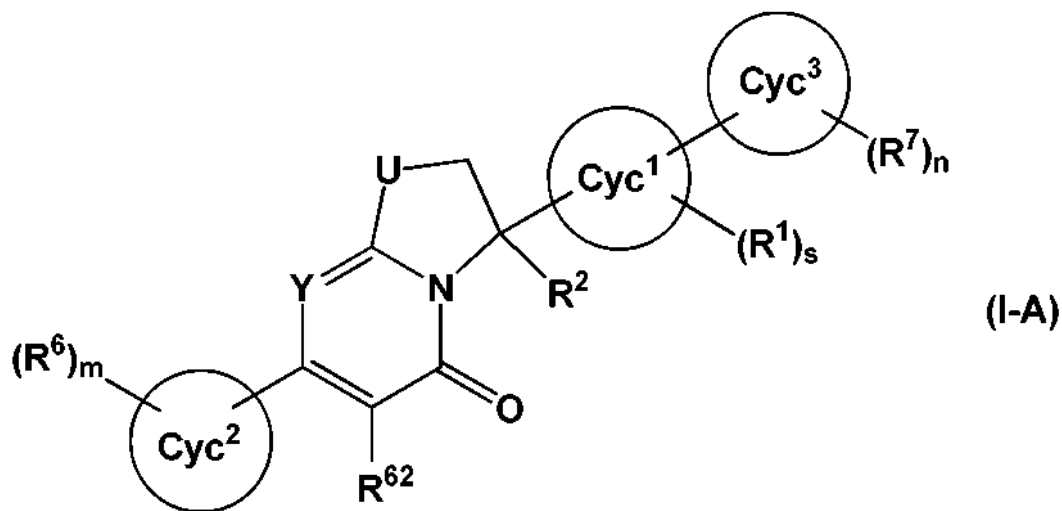
35 **Aplicabilidad industrial**

- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I-A) actúan como inhibidores potentes y selectivos del Factor XIa, con potente actividad anticoagulante y / o buena disponibilidad oral. En particular, los compuestos de la presente invención actúan como un inhibidor del Factor XIa o un inhibidor doble del factor XIa y la calicreína en plasma. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir y / o tratar enfermedades tromboembólicas, por ejemplo trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica. El compuesto de la presente invención es, por tanto, útil, como medicamento.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-A):



en la que U representa S o CH₂;

R² representa (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquenilo C2-8, (4) alquinilo C2-8, (5) Cyc⁴ o (6) alquilo C1-8, alquenilo C2-8 o alquinilo C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, Cyc⁵, -NR¹³R¹⁴, -OR¹⁵, -SR¹⁶, -NHC(O)-Cyc⁶, -NHC(O)-alquilo C1-8, -NHC(O)O-R¹⁷ y Cyc⁵ sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-8, alquenilo C2-8, alquinilo C2-8, halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, oxo, amidino y -OR¹⁸,

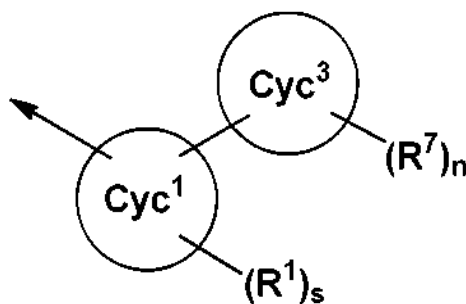
en donde R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alquenilo C2-8, (4) alquinilo C2-8, (5) cicloalquilo C3-C8, (6) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) arilo de C5-C10, (8) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (9) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Cyc⁴, Cyc⁵ y Cyc⁶ cada uno representa independientemente cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

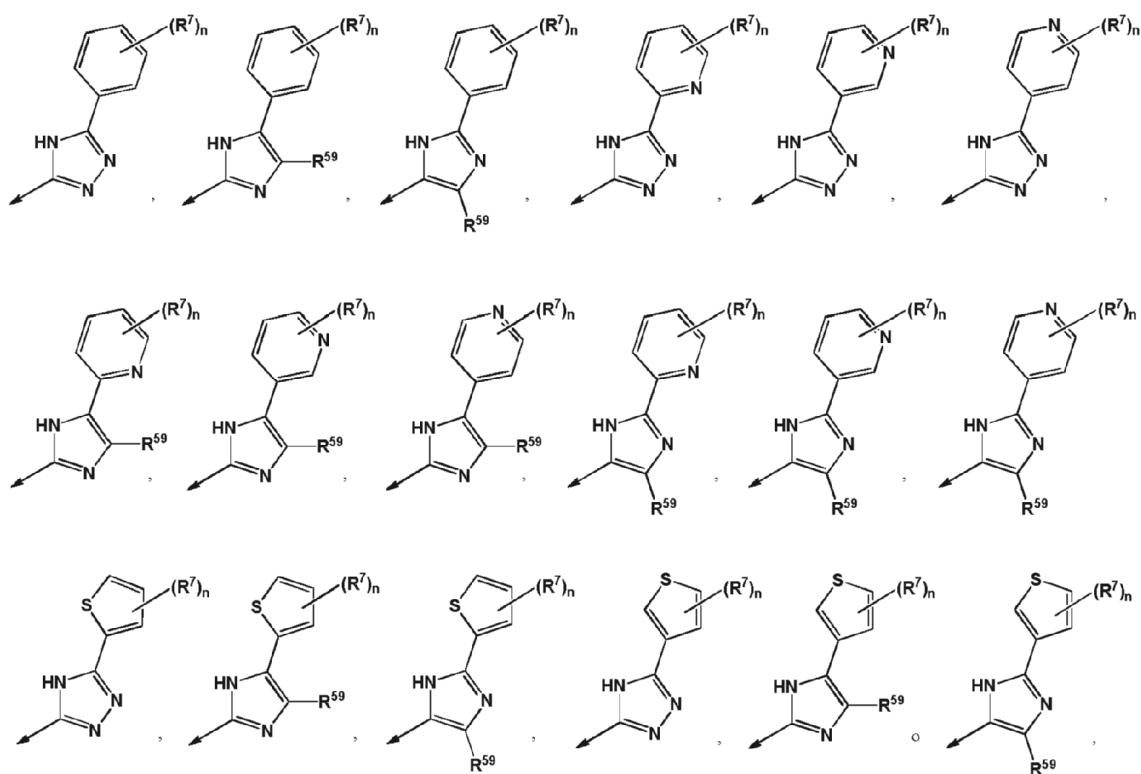
Y representa N o C(R⁵);

R⁵ representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo C1-4, (4) cicloalquilo C3-C8, (5) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (6) arilo de C5-C10, (7) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (8) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

en la que

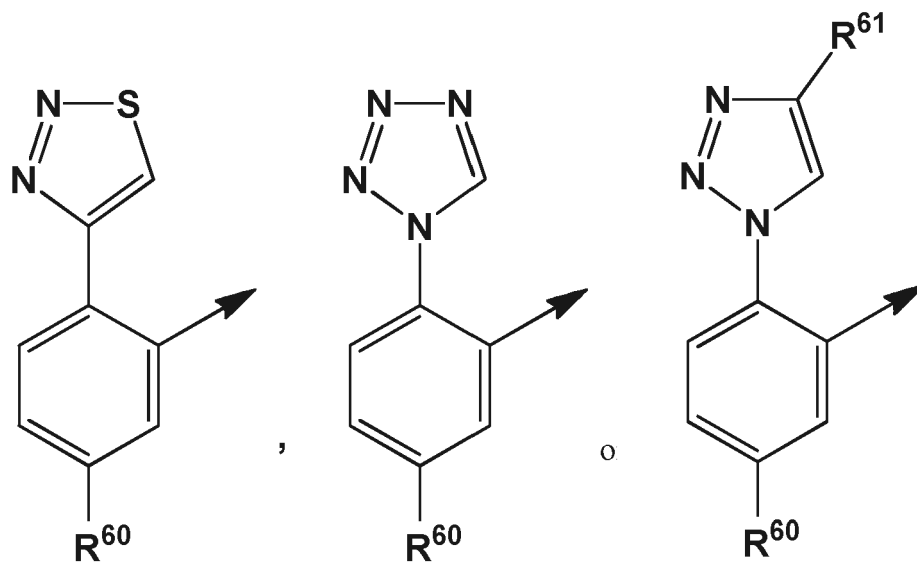


representa



en las que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno; y
la flecha representa una posición de unión;
-Cyc²-(R^6)_m representa

5



en las que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;

R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) -COOH, (6) -COO-alquilo C1-4, (7) ciano o (8) -CONH₂; y

la flecha representa una posición de unión;

R^7 representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) -OR⁴⁰, (8) -NR⁴²R⁴³, (9) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (10) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (11) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (12) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (13) -COOR⁴⁸, (14) -NHC(O)-R⁴⁹, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (16) -NHC(O)O-R⁵¹, (17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen

10

15

C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶, en donde R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁵, R⁵⁶, R⁵⁷ y R⁵⁸ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) trifluorometilo, (3) alquilo C1-8, (4) alqueno C2-8, (5) alquino C2-8, (6) cicloalquilo C3-C8, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros o (10) alquilo C1-4 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

T representa (1) alquilen C1-4, (2) alqueno C2-4, (3) -O-alquilen C1-4-, (4) -O-alquilen C2-4-, (5) -S-alquilen C1-4-, (6) -S-alquilen C2-4-, (7) -NH-alquilen C1-4-, (8) -NH-alquilen C2-4-, (9) -NH-arilo C5-C10- o (10) -NH-heteroarilo de 5 a 10 miembros-;

R⁴⁸ y R⁶⁶ cada uno representa independientemente (1) hidrógeno, (2) alquilo C1-8, (3) alqueno C2-8, (4) alquino C2-8, (5) alquilo C1-8, alqueno C2-8 o alquino C2-8, que están sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre -NH₂, -NH-alquilo C1-4, -N(alquilo C1-4)₂, OH, oxo, -O-alquilo C1-4, -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, arilo C5-C10 y heteroarilo de 5 a 10 miembros (6) cicloalquilo C3-C10, (7) heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (8) arilo de C5-C10, (9) heteroarilo de 5 a 10 miembros, (10) -alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (11) -alquilen C1-4-arilo C5-C10 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno, (12) -alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH, trifluorometilo y halógeno, (13) -alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, OH, trifluorometilo y halógeno o (14) -alquilen C1-4-O-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre OH, oxo, -O-alquilo C1-4, -O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, halógeno, nitro, ciano, cicloalquilo C3-C8, arilo C5-C10, heterocicloalquilo 5 a 10 miembros, -O-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-cicloalquilo C3-C8, -O-arilo C5-C10, -O-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, -O-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros, -O-alquilen C1-4-cicloalquilo C3-C8, -O-alquilen C1-4-arilo C5-C10, -O-alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros y -O-alquilen C1-4-heteroarilo de 5 a 10 miembros;

n representa un número entero de 0 a 6,

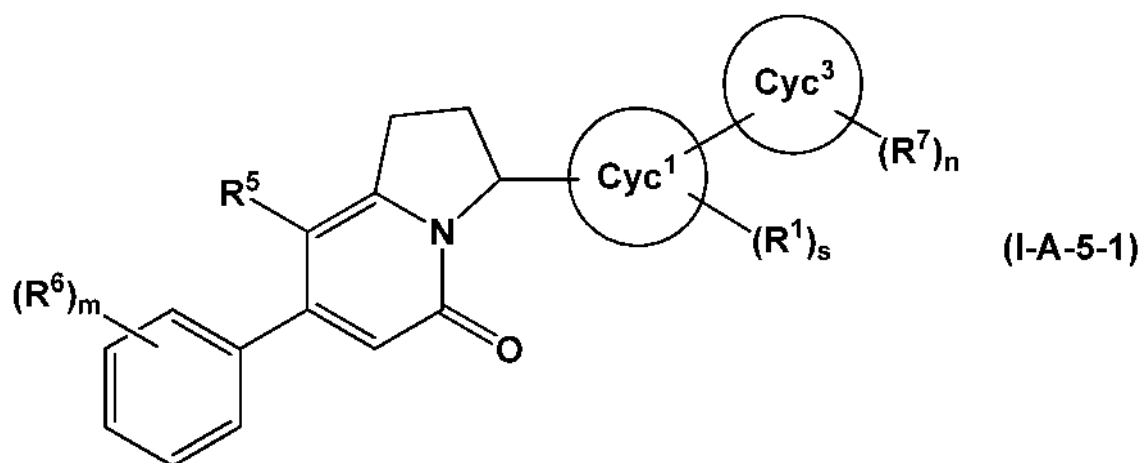
en donde cuando n representa un número entero de 2 a 6, cada R⁷ puede ser igual o diferente; y

R⁶² representa hidrógeno o halógeno,

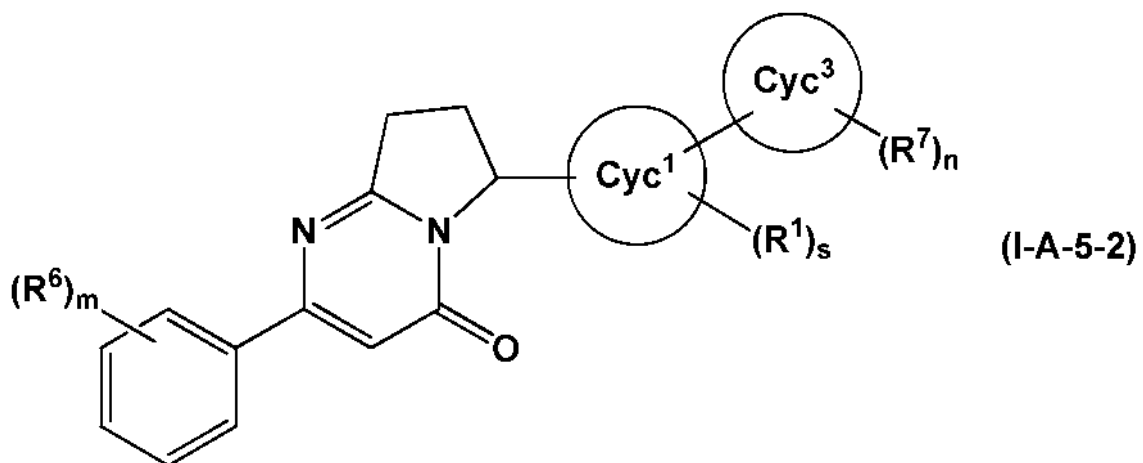
una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2 y un R⁷ representa (1) -NH₂, (2) -NHC(O)O-alquilo C1-4 o (3) -NHC(O)O-alquilen C1-4-O-alquilo C1-4, (4) -COOH, (5) -COO-alquilo C1-8, (6) -COO-alquilo C1-8 sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre -N(alquilo C1-4)₂, oxo y heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros, (7) -COO-arilo C5-C10 o (8) -COO-alquilen C1-4-heterocicloalquilo de 5 a 10 miembros sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados entre alquilo C1-4, oxo, OH y halógeno y el otro R⁷ representa halógeno.

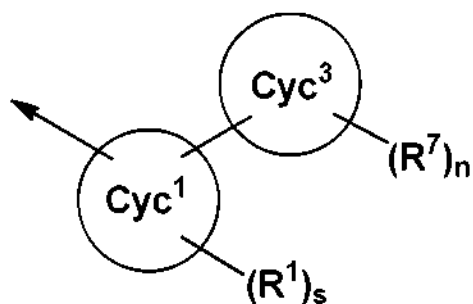
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I-A) es un compuesto representado por la fórmula (I-A-5-1):



en la que m representa un número entero de 0 a 5; o un compuesto de (I-A-5-2):

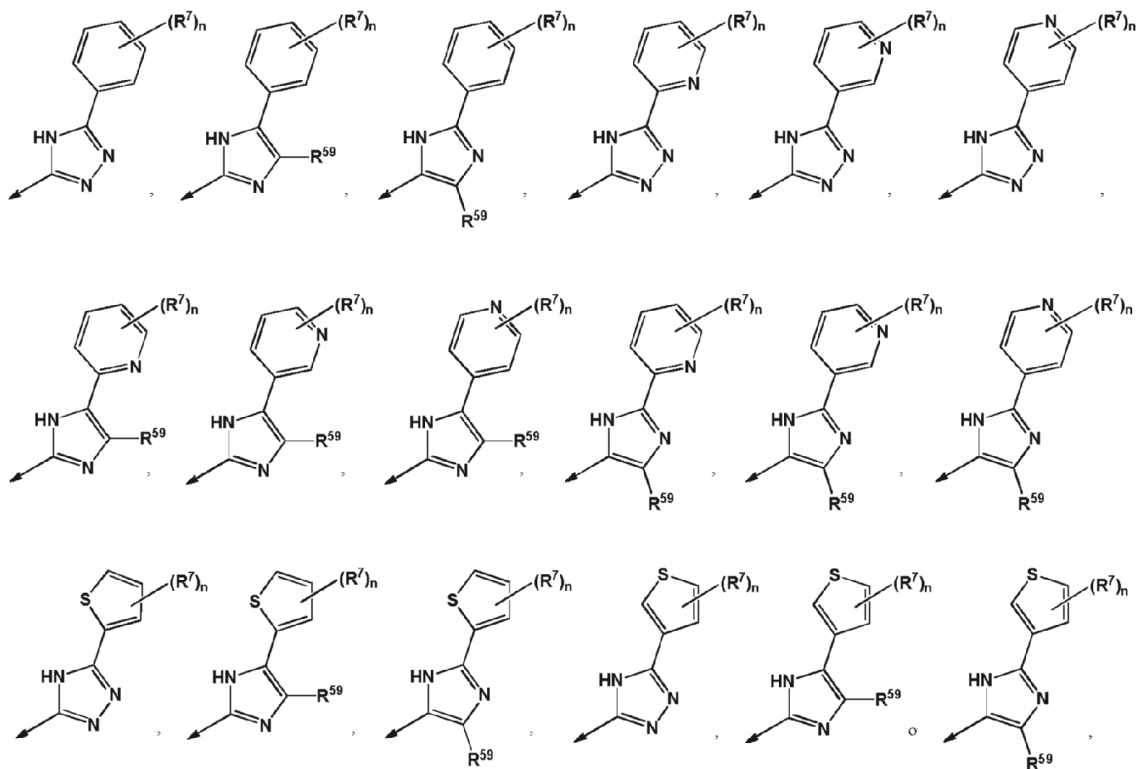


en la que m representa un número entero de 0 a 5; y en donde



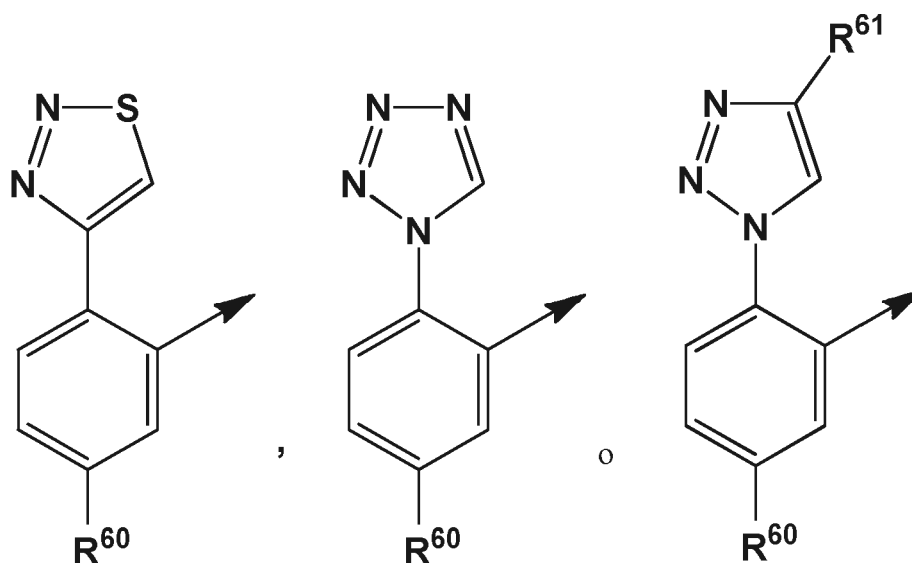
5

representa



10

en las que R^{59} representa hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno; y la flecha representa una posición de unión; - $Cyc^2-(R^6)_m$ representa



en las que R^{60} representa hidrógeno, metilo o halógeno;

R^{61} representa (1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5)-COOH, (6) -COO-alquilo C1-4, (7) ciano o (8) -CONH₂; y

la flecha representa una posición de unión;

R^7 representa (1) alquilo C1-8, (2) halógeno, (3) nitro, (4) trifluorometilo, (5) ciano, (6) oxo, (7) -OR⁴⁰, (8) -NR⁴²R⁴³, (9) -NHC(O)NR⁴⁴R⁴⁵, (10) -NHC(O)-alquilen C1-4-NR⁴⁶R⁴⁷, (11) -NHC(O)-alquilen C1-4-COOH, (12) -NH-S(O)₂-alquilo C1-4, (13) -COOR⁴⁸, (14) -NHC(O)-R⁴⁹, (15) -NHC(O)-alquilen C1-4-OR⁵⁰, (16) -NHC(O)O-R⁵¹, (17) -NHC(O)O-alquilen C1-4-OR⁵², (18) -C(O)NH-R⁵³, (19) -OC(O)-R⁵⁵, (20) -C(O)-R⁵⁶, (21) -CH(OH)-R⁵⁷, (22) -alquilen C1-4-NH₂, (23) -alquilen C1-4-OH, (24) -alquilen C1-4-OC(O)-alquilo C1-4, (25) -alquilen C1-4-NHC(O)-alquilo C1-4, (26) -alquilen C1-4-NHC(O)O-alquilo C1-4, (27) -alquilen C1-4-NHC(O)-CF₃, (28) -alquilen C1-4-NHC(O)NH-alquilo C1-4, (29) -CH=N-OR⁵⁸ o (30) -T-COOR⁶⁶; y

los otros símbolos tienen los mismos significados como se describen en la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso como un inhibidor del factor Xla o un inhibidor doble del factor Xla y de la caliceína en plasma, y que es, preferiblemente, para su uso como agente para el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad tromboembólica.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad tromboembólica se selecciona del grupo que consiste en trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación periférica y, preferentemente en donde la enfermedad tromboembólica se selecciona de entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, ictus, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.