

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 681**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2016 PCT/US2016/012560**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2016 WO16112236**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2016 E 16703378 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3242873**

54 Título: **Ureas cíclicas como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

09.01.2015 US 201562101434 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GLUNZ, PETER W.;
SITKOFF, DOREE F.;
YADAV, NAVNATH DNYANOBA;
BODAS, MANDAR SHRIKRISHNA;
BHIDE, RAJEEV S.;
PATIL, SHARANABASAPPA;
CHINNAKOTTI, KUMARESAN;
RAO, PRASANNA SAVANOR MADDU y
SHETTY, JEEVANPRAKASH

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 815 681 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

Ureas cíclicas como inhibidores de ROCK

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de urea cíclica, a composiciones que los contienen y a su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a actividad aberrante de la Rho cinasa.

10 Antecedentes de la invención

La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteínas cinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, EMBO J., 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que juega un papel clave en múltiples vías de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La vía de señalización RhoA/ROCK está implicada en un número de funciones celulares, tales como la organización ACTIN®, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A. P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. La ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

Hay evidencia considerable en la bibliografía de que la ruta de señalización Rho A/ROCK juega un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, Hypertension, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, Hepatology, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), noradrenalina (Martínez, M.C. *et al.*, Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDF) (Kishi, H. *et al.*, J. Biochem., 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

Estudios adicionales en la bibliografía, algunos utilizando los conocidos inhibidores de ROCK fasudil (Asano, T. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere una conexión con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, *ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de hipertensión de ratas, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque teniendo solamente un efecto menor en la presión sanguínea en las ratas control. Esto refuerza la conexión entre ROCK e hipertensión.

Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de la neoíntima después del daño por globo en arterias femorales de porcino (Eto, Y. *et al.*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de la neoíntima en ratas (Sawada, N. *et al.*, Circulation, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se mostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudilo redujo progresivamente la estenosis coronaria, así como promovió una regresión del remodelado coronario constrictivo (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovasc. Res., 51:169-177 (2001)).

Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se mostró que el fasudilo redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 demostró mejorar la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, Cardiovasc. Res., 55:757-767 (2002)).

Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales, incluyendo el vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)), el vasoespasmo cerebral (Sato, M. *et al.*, Circ. Res., 87:195-200 (2000)), la lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), la hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, Heart, 91:391-392 (2005)), la angina (Shimokawa, H. *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), las nefropatías (Satoh, S. *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (González-Cadavid, N.F. *et al.*, Endocrine, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la vía de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración de los monocitos (Worthylake, R.A. *et al.*, J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho cinasa

son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de células inmunes tras la ruta de señalización de RhoA/ROCK uno podría anticipar que la inhibición de Rho cinasa debería proporcionar también beneficio para enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan evidencia para una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Henry, P.J. *et al.*, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al.*, *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005)), las enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al.*, *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, el ictus y el dolor neuropático (Mueller, B.K. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006)).

Persiste una necesidad médica no cumplida de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que la enfermedad cardiovascular supuso el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, representando la cardiopatía coronaria aproximadamente 1 de cada 6 fallecimientos del total en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se descubrió que aproximadamente el 33,5 % de la población adulta de los Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010 aproximadamente 6,6 millones de adultos en Estados Unidos tendrían insuficiencia cardíaca. Por tanto, a pesar del número de medicaciones disponibles para tratar enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos pacientes.

Aunque hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, el documento US 2008/0275062 A1), fasudil es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasma cerebral. Se mantiene una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, la disfunción eréctil y el glaucoma.

Los documentos WO 2014/134388 y WO 2014/134391 desvelan derivados de fenilpirazol sustituidos como potentes inhibidores de ROCK. Los documentos WO 2006/048727 y WO 2009/078992 desvelan respectivamente ligandos de piperazinilfenalquil lactama como inhibidores de 5-HT1B y compuestos tricíclicos lineales como inhibidores de quinasa P38.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de urea cíclica que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos y productos intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con actividad anómala de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada con actividad anómala de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada. Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasma coronario,

vasoespasma cerebral, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso que incluyen asma, disfunción eréctil y glaucoma.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención tal como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas al menos parcialmente por Rho cinasa, que incluyen enfermedades fibróticas, oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino.

En aún otros aspectos, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, los procesos para preparar los compuestos e intermedios anteriormente mencionados usados en estos procesos.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más,

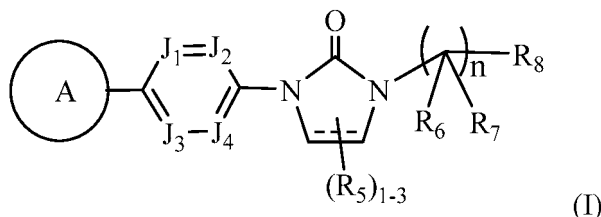
preferentemente uno o dos agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

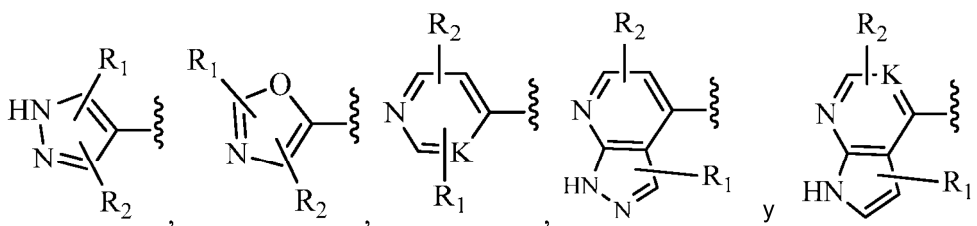
I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

--- es un enlace opcional;
el anillo A se selecciona independientemente entre



J_1 , J_2 , J_3 y J_4 se seleccionan independientemente entre N y CR_3 ; siempre que uno de J_1 , J_2 , J_3 y J_4 es N y no más de dos de J_1 , J_2 , J_3 y J_4 sean N;

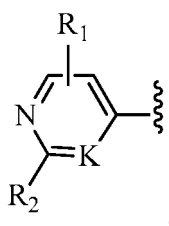
K se selecciona independientemente entre N y CR_1 ;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, -

- (CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- 5 R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- 10 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- R₈ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;
- 15 R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
- 20 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
- 25 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
- R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
- 30 R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;
- R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_r-arilo, -(CH₂)_r-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_d, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_d, NR_fC(=O)OR_d, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;
- 35 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
- n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
- 40 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; siempre cuando
- A es

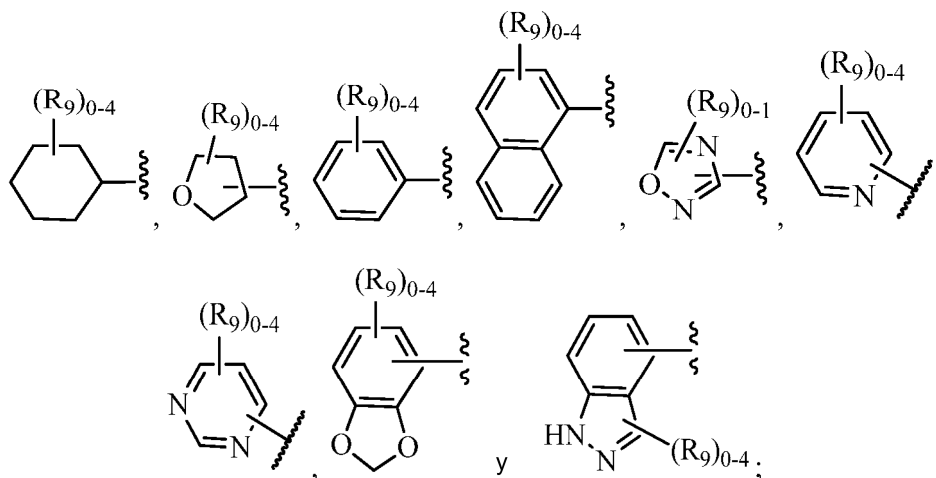


R₂ no es -C(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b y -NR_aC(=O)NR_aR_a.

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- 50 R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;
- R₂ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a y -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c;
- 55 R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
- R₈ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b; R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -

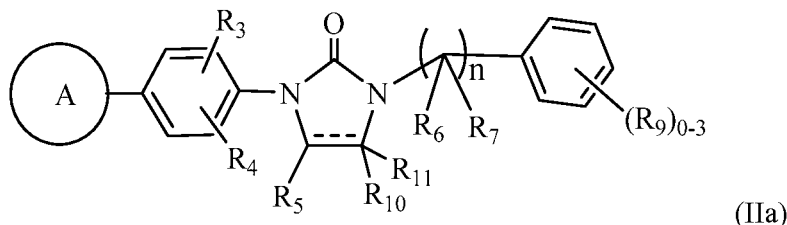
$(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
 R_8 se selecciona independientemente entre



R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , nitro, $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y $-(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e , y

otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anteriormente.

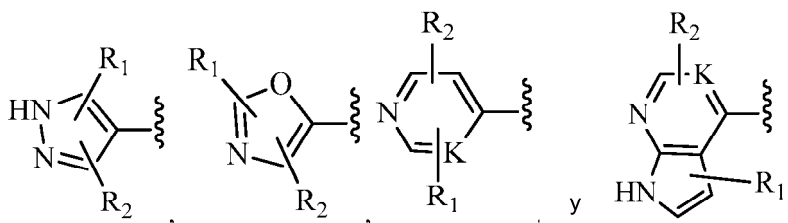
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIa):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente entre



K se selecciona independientemente entre N y CH;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ y $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} ; R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 , R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre H, =O y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; siempre que R_5 , R_{10} y R_{11} no son todos, H;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-

3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

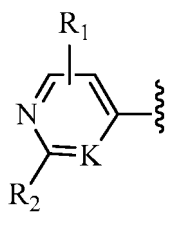
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y siempre que

(1) R_9 no es piperazina sustituida; y

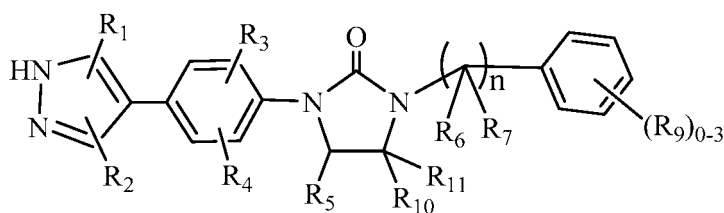
(2)

(2) cuando A es



R_2 no es $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$ y $-NR_aC(=O)NR_aR_a$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIIa)



(IIIa)

o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$ y $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} ;

R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 , R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre H, $=O$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; siempre que R_5 , R_{10} y R_{11} no son todos, H;

R_6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-CH_2OR_b$, $-C(=O)R_b$, $NR_aC(=O)R_b$, $-CH_2NR_aR_a$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$ y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

$(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo, $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, $(\text{CH}_2)_r$ -arilo y $(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ y $(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$;

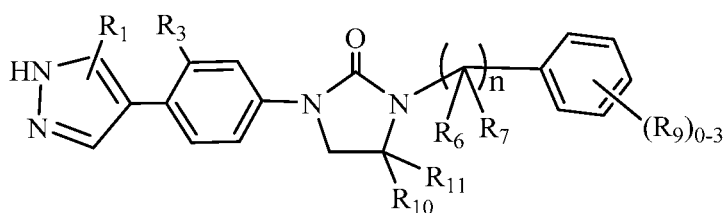
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

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

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IVa):



(IVa)

o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R_1 se selecciona independientemente entre H y CF_3 ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} , -Oalquilo C_{1-3} y -cicloalquilo C_{3-6} ;

R_8 se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ y $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$; R_6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $\text{CH}_2\text{NR}_a\text{R}_a$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ y $(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$;

R_7 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

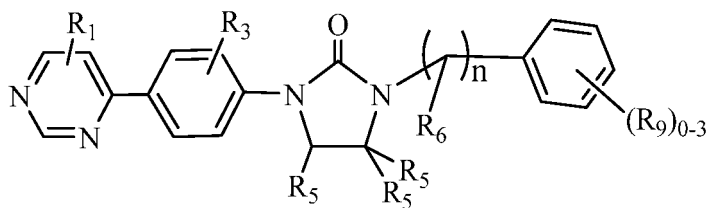
R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; siempre que R_{10} y R_{11} no son todos H; R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , OH y Oalquilo C_{1-4} ; n se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Va):

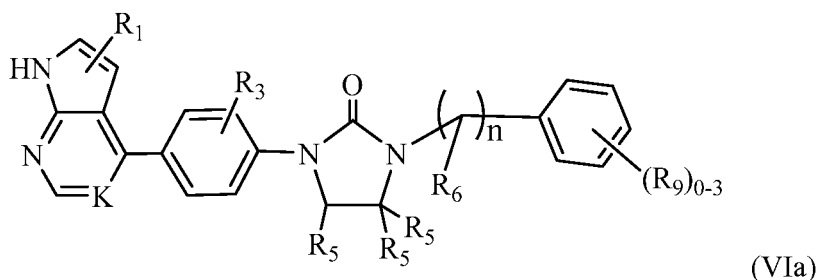


(Va)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_3 se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-OR_b$;
 R_8 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $-C(=O)OR_b$; R_6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
 R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ; R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;
 n se selecciona independientemente entre 1 y 2;
 p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
 r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIa):



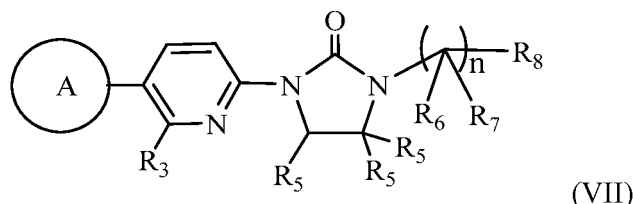
o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

K se selecciona independientemente entre N y CH;
 R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_3 se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-OR_b$;
 R_8 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $-C(=O)OR_b$;
 R_6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
 R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ; R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

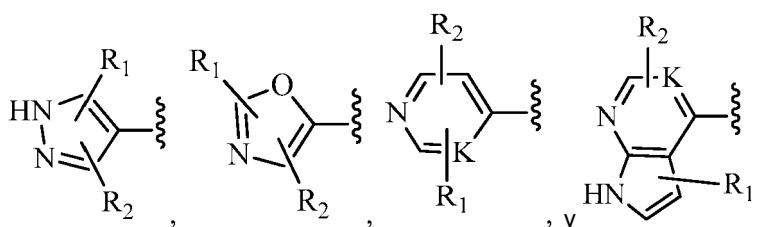
opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
 n se selecciona independientemente entre 1 y 2;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



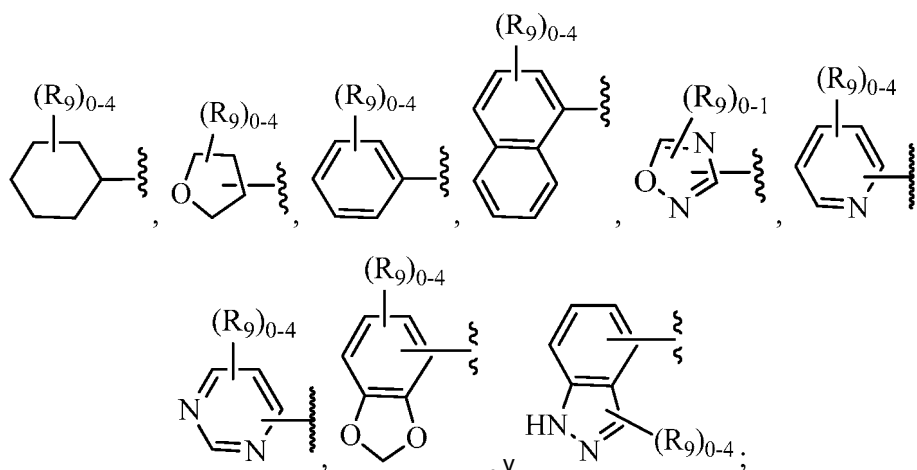
10 o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



15

K se selecciona independientemente entre N y CR₁;
 R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 R₂ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;
 R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b; R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
 R₈ se selecciona independientemente entre

25



30

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

35

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

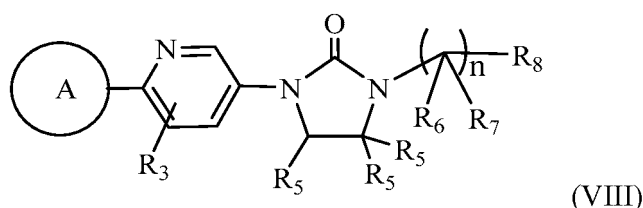
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

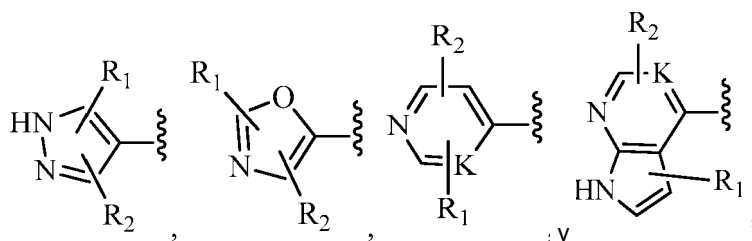
p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIII):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



K se selecciona independientemente entre N y CR_1 ;

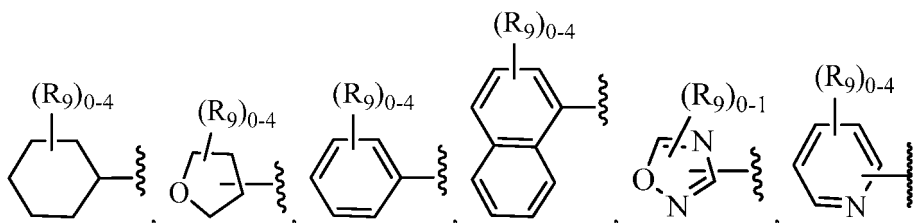
R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

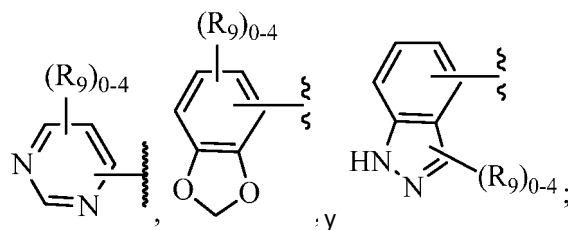
R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $-C(=O)OR_b$; R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_9 se selecciona independientemente entre





R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

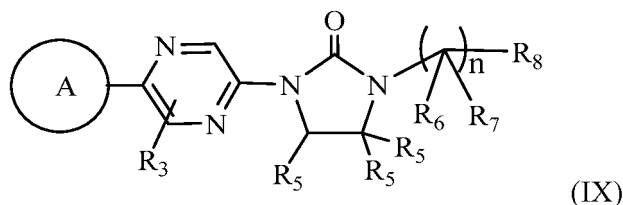
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

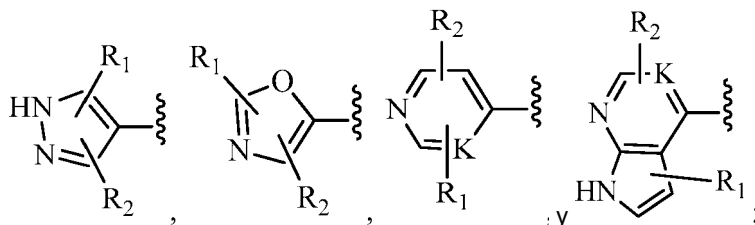
r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX):



(IX)

o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



K se selecciona independientemente entre N y CR_1 ;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

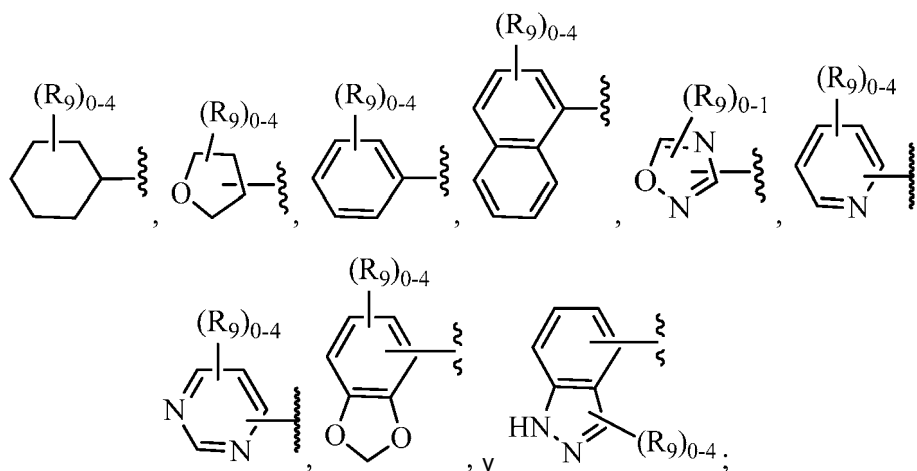
R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $C(=O)OR_b$;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido

con 0-3 R_e;

R₈ se selecciona independientemente entre



R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo, y

-(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e; R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

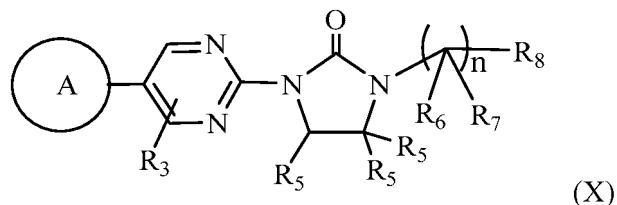
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

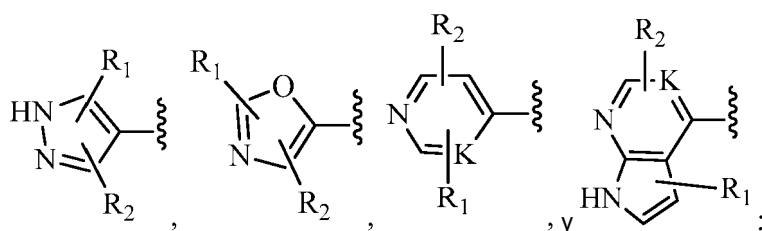
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (X):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



K se selecciona independientemente entre N y CR₁;

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

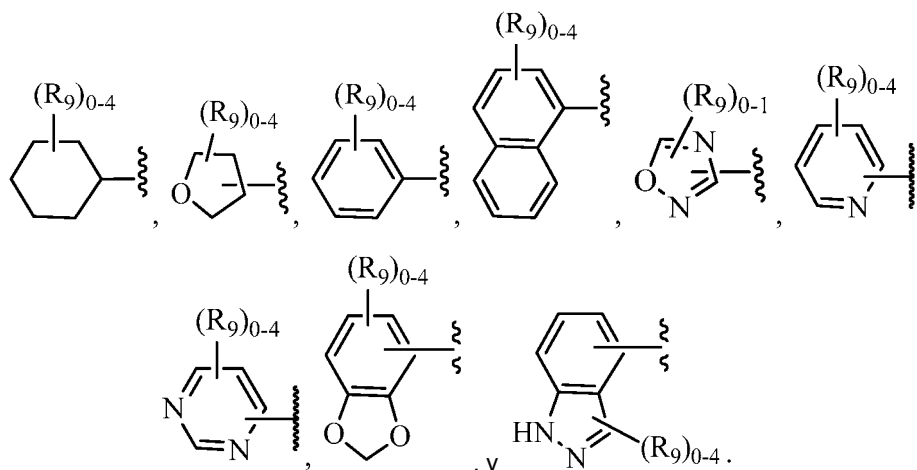
R₂ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

5 R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b; R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -

10 (CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₈ se selecciona independientemente entre



15

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

20

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

25

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

30

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

35

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

40

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

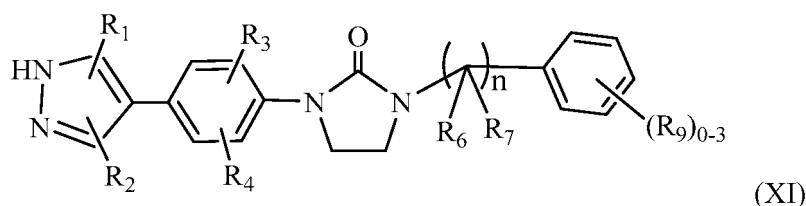
45

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XI):



(XI)

45 o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, -CH₂OR_b, -C(=O)R_b, NR_aC(=O)R_b, -CH₂NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₇ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄; siempre que R₆ y R₇ no sean ambos H; cuando R₇ es alquilo C₁₋₄, R₆ no es H;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

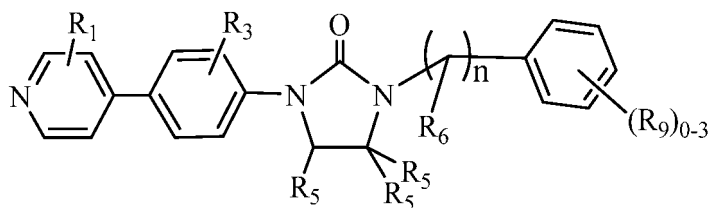
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

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

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XII):



(XII)

o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R₁ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -OR_b;

R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b; R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -OR_b, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

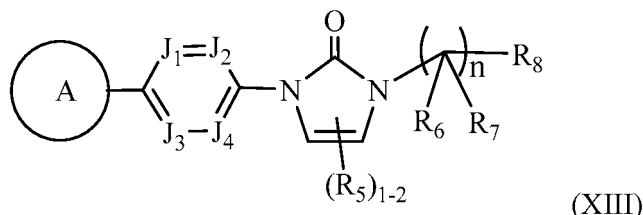
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

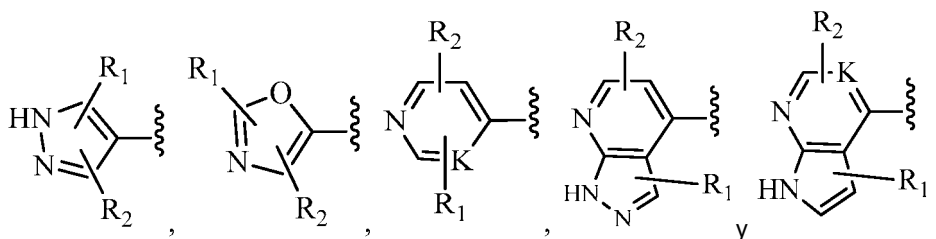
p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIII):



o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde el anillo A se selecciona independientemente entre



J_1 , J_2 , J_3 y J_4 se seleccionan independientemente entre N y CR_3 ;

K se selecciona independientemente entre N y CR_1 ;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alqueniilo C_{2-4} , alquiniilo C_{2-4} , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquiniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -

heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_r-arilo, -(CH₂)_r-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_d, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_d, NR_fC(=O)OR_d, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y siempre que R₉ no sea piperazina sustituida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ejemplificados en la presente solicitud.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl₅₀ de ROCK ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl₅₀ de ROCK ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl₅₀ de ROCK ≤ 0,1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl₅₀ de ROCK ≤ 0,05 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores Cl₅₀ de ROCK ≤ 0,01 μM.

II. Otras realizaciones de la invención

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada con actividad anómala de ROCK. Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado patológico, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión de la patología.

Tal como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de un estado patológico para reducir y/o minimizar el riesgo y/o la reducción en el riesgo de recurrencia de un estado patológico mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que incrementan el riesgo o que sufren un estado patológico clínico en comparación con la población general. Para tratamiento profiláctico, las

condiciones para el estado patológico clínico pueden estar o no presentes todavía. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de un estado patológico en un paciente que no ha presentado todavía un estado patológico clínico, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de recurrencia o de una segunda aparición del mismo estado patológico clínico o uno similar.

Tal como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una enfermedad subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general.

La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilen" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilen), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo,

n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

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

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

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

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

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

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

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

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

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo,

naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique otra cosa, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar sin sustituir o sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterocíclico" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros estable o un anillo heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-6]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quiazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quiazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende

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

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos de 5 o 6 miembros aromáticos sustituidos y sin sustituir, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferentemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno siempre que el número total de heteroátomos de cada anillo sea de cuatro o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p) y los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados.

Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo completamente aromático, pero el otro anillo o anillos condensados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo puede unirse a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema de anillo heteroarilo puede contener cero, una, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano.

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

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

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

En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces

dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

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

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario habituales del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas habituales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pág. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcóxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

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

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxycarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio

Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBT o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)

Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
precatalizador de XPhos de 2 ^a generación	Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1' bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II), Aducto de THF
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P®	anhídrido de ácido propano fosfónico
TRIS	tris (hidroximetil) aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 μ l que contiene HEPES 20 mM, a pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 μ M y sustrato peptídico 1,5 μ M (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción se terminó mediante la adición de EDTA y se separaron los péptidos fosforilados y no fosforilados usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste a curva para determinar la CI₅₀; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad cinasa.

Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían actividad inhibidora de ROCK. La Tabla A siguiente enumera los intervalos de valores de CI₅₀ de ROCK2 medidos para los ejemplos: A = 0 - 2 nM; B = 2,1 - 20 nM; C = 20,1 - 200 nM; D = 200,1 - 2000 nM.

Tabla A

N.º de ejemplo	CI ₅₀ de ROCK2
1	B
2	B
3	B
4	B
5	C
6	B
7	B
8	D
9	C
10	B
11	C
12	D
13	A
14	C

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	D
21	B
22	D
23	B
24	B
25	C
26	C
27	D
28	B
29	C
30	C
31	C
32	D
33	D
34	C
35	C
36	B
37	A
38	B
39	B
40	A
41	B
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	C
48	B
49	C
50	C
51	D
52	C
53	D
54	C
55	C
56	C
57	D
58	D
59	C
60	C
61	D
62	C
63	C
64	D
65	B
66	D
67	C
68	C
69	C

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
70	B
71	C
72	B
73	C
74	B
75	A
76	C
77	B
78	C
79	C
80	C
81	D
82	C
83	D
84	C
85	D
86	D
87	D
88	D
89	D
90	C
91	D
92	D
93	C
94	C
95	C
96	D
97	D
98	C
99	C
100	C
101	B
102	C
103	C
104	C
105	B
106	C
107	B
108	D
109	D
110	C
111	B
112	A
113	C
114	C
115	C
116	C
117	D
118	A
119	C
120	C
121	D
122	A
123	A
124	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
125	A
126	C
127	A
128	B
129	A
130	B
131	B
132	B
133	C
134	D
135	D
137	A
138	B
139	D
140	B
141	B
142	C
143	C
144	B
145	B
146	C
147	B
148	B
151	B
152	B
153	D
154	C
155	A
156	B
157	D
158	C
159	A
160	C
161	B
162	D
163	B
164	D
165	B
166	B
167	A
168	A
169	C
170	B
171	C
172	B
173	A
174	D
175	A
176	A
177	C
178	B
179	B
180	A
181	B
182	D

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
183	A
184	D
185	B
186	C
187	B
188	A
189	C
190	D
191	D
192	D
193	B
194	D
195	D
196	B
197	A
198	D
199	C
200	B
201	D
202	B
202	B
204	C
205	D
206	A
207	D
208	D
209	B
210	C
211	D
212	B
213	D
214	A
218	B
219	A
220	C
221	A
222	B
223	B
224	B
225	B
226	A
227	B
228	A
229	B
230	A
231	C
233	B
234	C
235	D
236	D
236	B
237	C
238	D
239	C
240	D

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
241	D
242	D
243	D
244	B
245	C
246	B
247	A
248	A
249	C
250	B
251	C
252	B
253	B
254	C
255	D
256	B
257	B
258	C
259	D
260	A
261	C
262	C
263	B
264	C
265	C
266	B
267	D
268	A
269	C
270	B
271	D
272	B
273	B
274	A
275	C
276	C
277	D
278	C
279	D
280	B
281	B
282	B
283	D
284	C
285	D
286	C
287	C
288	D
289	B
290	C
291	C
292	B
293	D
294	B
295	C

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
296	C
297	D
299	C
300	C
301	B
303	C
304	D
306	C
309	C
310	B
311	C
312	B
313	C
314	B
316	B
318	C
319	B
320	B
321	B
322	B
323	D
324	A
325	C
326	B
327	D
330	C
331	B
332	C
333	B
334	A
335	C
336	B
337	C
338	C
339	A
340	C
342	A
343	B
344	B
345	B
346	C
347	C
348	C
351	D
352	D
353	B
354	C
355	A
356	D
357	C
358	D
359	C
360	D
361	B
362	A

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
363	D
364	C
365	D
366	A
367	C
368	D
369	B
370	B
371	C
372	C
373	A
374	B
375	B
376	A
377	B
378	A
380	A
381	B
382	B
383	C
387	C
388	B
389	A
390	C
391	B
392	D
393	B
394	C
395	B
396	C
397	A
398	B
399	B
400	A
401	B
402	B
403	C
404	C
405	C
406	C
407	C
408	C
409	C
410	C
412	D
413	A
414	C
415	B
416	B
417	B
418	C
419	A
420	C
423	B
424	B

(continuación)

N.º de ejemplo	CI50 de ROCK2
425	A
426	B
427	C
428	B
429	B
430	B
431	C
432	C
433	C
434	B
437	C
438	C
439	B
440	C
441	D
442	D
443	B
444	C
446	B
447	C
448	C
449	C
450	B
451	A
452	B
453	C
454	C
455	D
456	C
458	B
459	C
460	A
461	A
462	C
463	B
464	C
465	C
466	A
467	A
468	C
469	C
470	C
471	C
472	B
473	C
474	B
475	A
476	B
477	A
478	A

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden

administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y de la práctica farmacéutica convencional.

5

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Éstas incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, el género, la salud, el estado médico y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará preferentemente entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis puede darse continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como la lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármacos orales pueden combinarse con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, como lactosa, glicerol, agua y similares. Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa,

agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares.

5 Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol u óxido de polietilén-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

20 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera o pueden tener cubierta entérica para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

25 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

30 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo, por ejemplo como un patrón o control de calidad, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

55 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se define previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente

respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante métodos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la técnica puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas en las síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o los compuestos deseados.

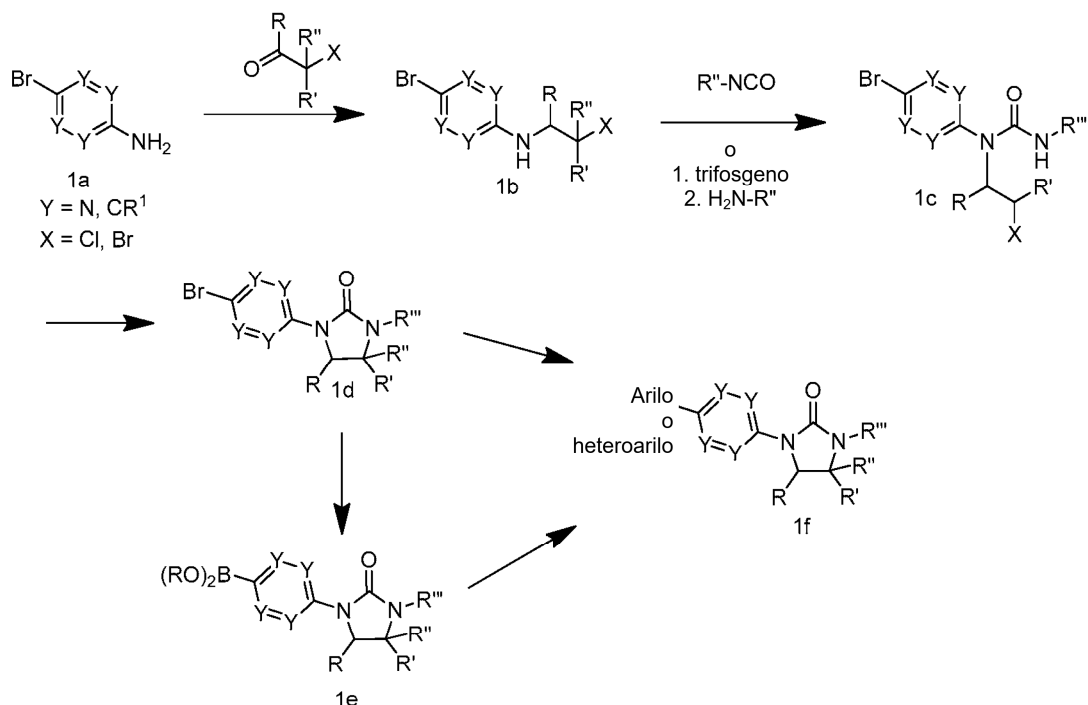
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Éstas incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la materia de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

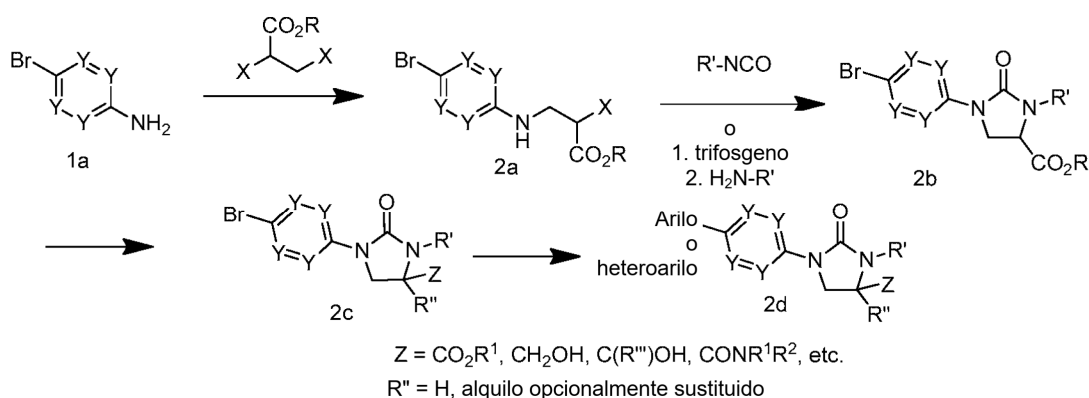
También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe con autoridad que describe las muchas alternativas al

médico capacitado es Greene et al., (Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

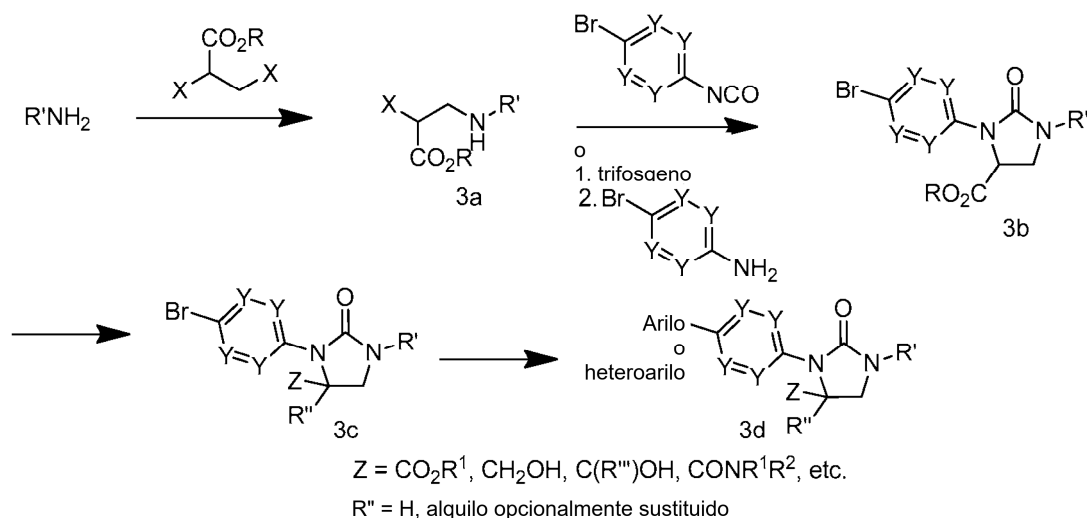
Esquema 1



Esquema 2

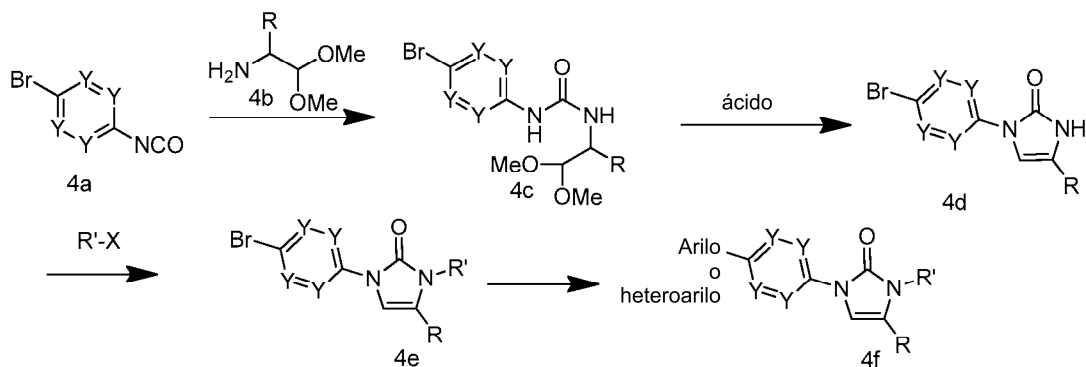


Esquema 3



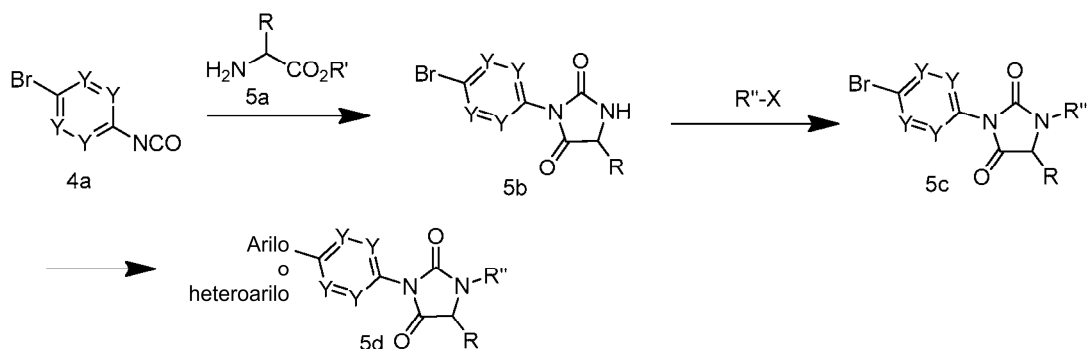
- 5 El esquema 3 muestra la síntesis de compuestos de la estructura genérica **3d**. La reacción de $R'NH_2$ con un dihaloéster proporciona **3a**. La reacción de **3a** con un isocianato (relacionado con **1a**) o trifosgeno, seguido de tratamiento con amina **1a** proporciona una urea, la cual se cicla espontáneamente o con calor o tratamiento opcional con base, tal como NaH o K_2CO_3 , para proporcionar **3b**. Opcionalmente, **3b** se funcionaliza adicionalmente mediante desprotonación con una base, tal como LiHMDS o LDA, seguido de tratamiento con un electrófilo $R''X$ para proporcionar **3c**. El resto éster se funcionaliza adicionalmente opcionalmente por reducción con una base tal como $LiBH_4$, alquilación por tratamiento con una especie de alquilmetal, tal como un reactivo de Grignard, o por hidrólisis y formación de amida con el ácido resultante para proporcionar **3c**. El acoplamiento de Suzuki proporciona **3d**.

Esquema 4

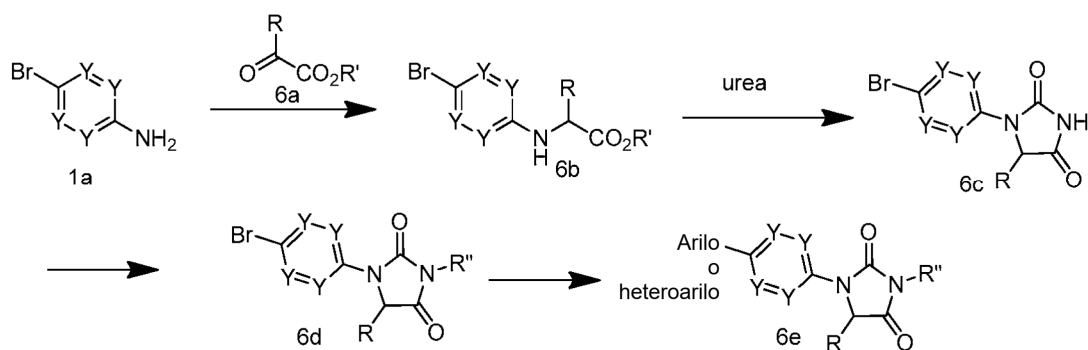


- El esquema 4 muestra la síntesis de la imidazolona **4f**, comenzando por el isocianato **4a**, que está disponible comercialmente o puede prepararse a partir del precursor de amina mediante tratamiento con fosgeno y base, tal como TEA. El tratamiento de **4a** con la amina **4b** proporciona la urea **4c**. La ciclación se logra mediante tratamiento con ácido, tal como HCl para proporcionar **4d**. La alquilación de **4d** por tratamiento con una base, tal como NaH o K_2CO_3 y un electrófilo proporciona **4e**. El acoplamiento de Suzuki proporciona **4f**.

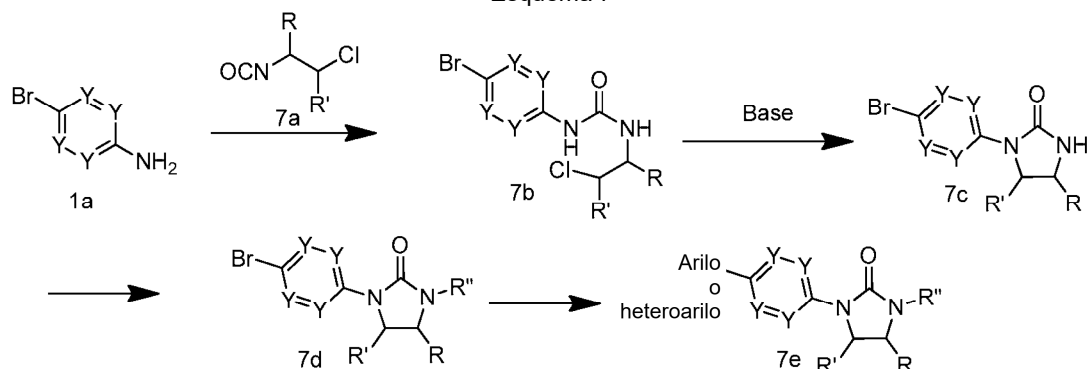
Esquema 5



Esquema 6



Esquema 7



La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía ya sea de fase normal o inversa.

La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo bien con gradientes de hexanos y EtOAc o bien con DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa usando columnas C18 eluyendo con gradientes de disolvente A (H₂O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H₂O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H₂O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y disolvente B (H₂O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de disolvente A (H₂O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y disolvente B (ACN al 98 %, H₂O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 µ 30 x 100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5µm; Precolumna: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A: agua con acetato de amonio 20 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-65 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos al 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

- 15 Método A: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 12 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 20 Método B: Columna XBridge Phenyl (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 12 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 25 Método C: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.
- Método D: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.
- 30 Método E: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.
- Método F: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después una parada de 1 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.
- 35 Método G: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 25 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 40 Método H: Columna XBridge Phenyl (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 25 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 45 Método I: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 12 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- Método J: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 12 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 3 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 50 Método K: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 25 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 55 Método L: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 25 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 60 Método M: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 18 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.
- 65 Método N: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del disolvente B al 10 -100 % Disolvente durante 18 min y después, disolvente B al 100 % Disolvente durante 5 min. El disolvente

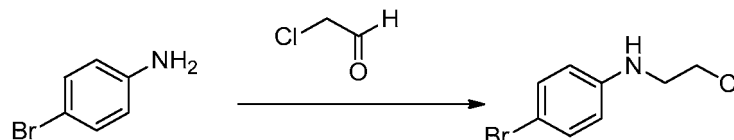
A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Métodos de pureza quiral y SFC

Método I: CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % {DEA al 0,2 % en IPA:A CN(1:1)}, Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10 MPa (100 bar), Temperatura: 25 °C, UV: 218 nm.
 Método II: CHIRALPAK® OD-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % {DEA al 0,2 % en IPA:A CN(1:1)}, Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,4 MPa (104 bar), Temperatura: 24,9 °C, UV: 287 nm.
 Método III: CHIRALPAK® OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 30 % (DEA al 0,3 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (101 bar), Temperatura: 23,6 °C, UV: 272 nm.
 Método IV: CHIRALPAK® AS-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % (DEA al 0,3 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (102 bar), Temperatura: 25,4 °C, UV: 272 nm.
 Método V: CHIRALCEL® OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (102 bar), Temperatura: 24,6 °C, UV: 272 nm.
 Método VI: Lux Cellulose-2, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 3,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (101 bar), Temperatura: 23,6 °C, UV: 260 nm.
 Método VII: CHIRALCEL® AS-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (101 bar), Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.
 Método VIII: CHIRALPAK® IC, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; CO₂: 60 %, Codisolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol), Flujo total: 4,0 g/min, Contrapresión: 10,2 MPa (101 bar), Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.
 Método IX: Columna: CHIRALPAK® IF (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en etanol, Flujo: 1,0 ml/min.
 Método X: Columna: Lux Amylose 2 (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol:5:95, Flujo: 1,0 ml/min.
 Método XI: Columna: CHIRALCEL® OD-H (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,2 % en n-hexano:etanol:70:30, Flujo: 1,0 ml/min.
 Método XII: Columna: CHIRALPAK® ID (250 x 4,6 mm), 5 µ, Fase móvil: DEA al 0,1 % en metanol, Flujo: 1,0 ml/min.

Intermedio 1

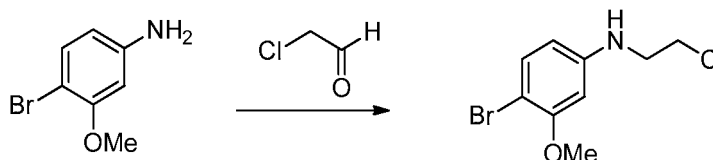
4-Bromo-N-(2-cloroetil)anilina



A una solución de 4-bromoanilina (3,00 g, 17,4 mmol) y 2-cloroacetaldeído (2,69 ml, 20,9 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió cianoborohidruro sódico (2,74 g, 43,6 mmol), seguido de ácido acético (1,00 ml, 17,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se añadió cianoborohidruro sódico adicional (2,74 g, 43,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 día. Se evaporó MeOH y la mezcla se basificó con NaHCO₃ ac. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-15 %/Hex) para obtener 3,25 g (rendimiento del 79 %) del Intermedio 1 en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 233,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,21 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 6,57 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,65 (t, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,43 (t, *J* = 6,40 Hz, 2 H).

Intermedio 2

4-Bromo-N-(2-cloroetil)-3-metoxianilina

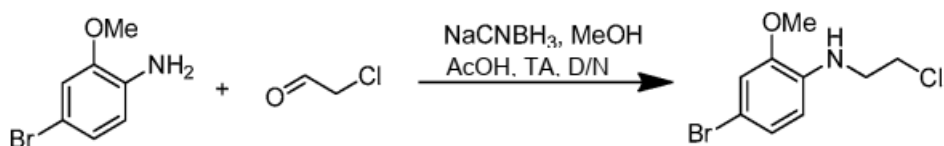


A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (4,00 g, 19,8 mmol) y 2-cloroacetaldeído (3,05 ml, 23,8 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió cianoborohidruro sódico (3,11 g, 49,5 mmol), seguido de ácido acético (1,13 ml, 19,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se evaporó MeOH y la mezcla se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-15 %/hexanos) para obtener 3,20 g (rendimiento del 61 %) del Intermedio 2 en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 263,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 6,23 (d, *J* = 2,41 Hz, 1 H), 6,16 (dd, *J* = 8,50, 2,50 Hz, 1 H), 4,12 (s a, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,69 - 3,77 (m, 2 H), 3,51 (c, *J* =

5,45 Hz, 2 H).

Intermedio 3

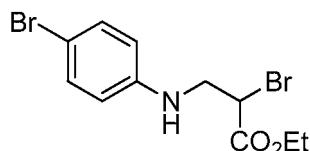
5 4-Bromo-N-(2-cloroetil)-2-metoxianilina



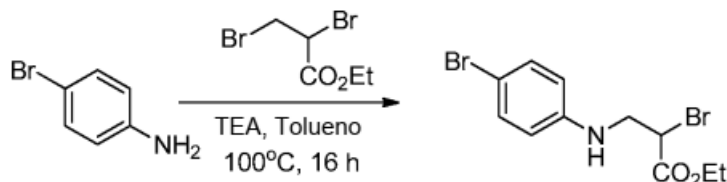
10 A la solución de 4-bromo-2-metoxianilina (2,00 g, 9,90 mmol) y 2-cloroacetaldehído (1,87 g, 11,9 mmol) en metanol (20 ml), se le añadieron cianoborohidruro sódico (1,56 g, 24,7 mmol) y ácido acético (0,567 ml, 9,90 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexanos) para obtener 2,20 g (rendimiento del 59 %) del Intermedio 3 en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 264,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,99 (dd, J = 8,40, 2,12 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 2,12 Hz, 1 H) 6,47 (d, J = 8,45 Hz, 1 H) 4,60 (s, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,69 - 3,75 (m, 2 H) 3,51 (c, J = 6,06 Hz, 2 H).

Intermedio 4

20 2-Bromo-3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo



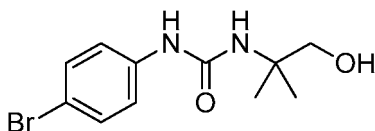
Preparación de 2-bromo-3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo



25 A una suspensión de 4-bromoanilina (20 g, 116 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió TEA (48,6 ml, 349 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C, después se añadió gota a gota un 2,3-dibromopropanoato de etilo (16,90 ml, 116 mmol) en tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con DCM (100 ml) y hexanos y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 2-bromo-3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo (5,8 g, rendimiento del 11,8 %) en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) m/z : 352,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,48 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,72 (dd, J = 14,3, 8,3 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 14,3, 6,3 Hz, 1H), 1,22 - 1,16 (m, 3H).

Intermedio 5

1-(4-Bromofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea



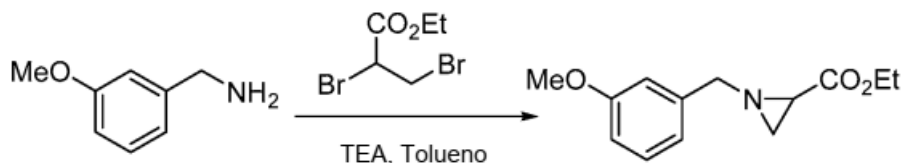
Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea



A una solución de 1-bromo-4-isocianatobenceno (500 mg, 2,53 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió gota a gota 2-amino-2-metilpropan-1-ol (270 mg, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se concentró DCM a sequedad y el residuo se diluyó con hexanos, el sólido formado se filtró y se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 5 (1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea (0,7 g, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 289,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 4H), 5,94 (s, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 1H), 3,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,22 (s, 6H).

Intermedio 6

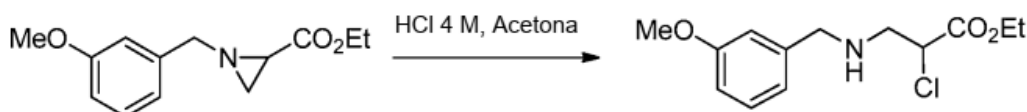
Preparación de 1-(3-metoxibencil)aziridin-2-carboxilato de etilo



A una solución de (3-metoxifenil)metanamina (2,0 g, 14,58 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron TEA (8,13 ml, 58,3 mmol) y 2,3-dibromopropionato de etilo (3,79 g, 14,58 mmol) en tolueno (10 ml) a ta y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el sólido formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 6 (1-(3-metoxibencil)aziridin-2-carboxilato de etilo) (4,2 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 236,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 2,28 (dd, J = 3,0, 1,1 Hz, 1H), 2,20 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 1H), 1,77 (dd, J = 6,4, 0,8 Hz, 1H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 7

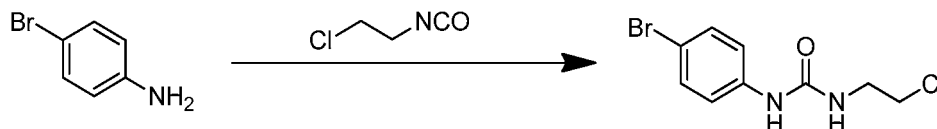
Preparación de 2-cloro-3-((3-metoxibencil)amino)propanoato de etilo



A una solución de 1-(3-metoxibencil)aziridin-2-carboxilato de etilo (4,2 g, 17,85 mmol) en acetona (45 ml) fue HCl 4 M en dioxano (13,39 ml, 53,6 mmol) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó lentamente a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía CombiFlash (columna de 40 g REDISEP® SiO₂, elución de gradiente; Hex al 100 % durante 5 min; EtOAc al 0-60 %/Hex durante 30 min) para proporcionar el Intermedio 7, 2-cloro-3-((3-metoxibencil)amino)propanoato de etilo (0,39 g, rendimiento del 4,7 %) en forma de un líquido amarillo. EM (IEN) m/z : 272,1 (M+H)⁺.

Intermedio 8

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(2-cloroetil)urea



A una mezcla de 4-bromoanilina (5,00 g, 29,1 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente 1-cloro-2-isocianatoetano (2,98 ml, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por trituración con éter de pet. para proporcionar 6,00 g del Intermedio 8 (rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 277,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,44 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,65 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (c, J = 6,0 Hz, 2H).

Intermedio 9

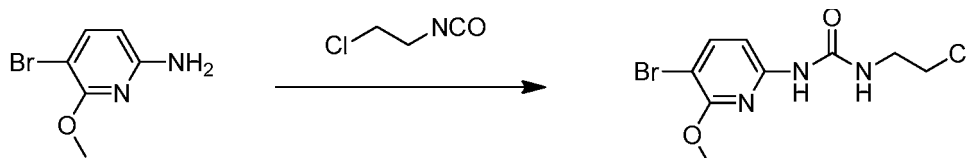
1-(4-Bromofenil)imidazolidin-2-ona



A una mezcla enfriada con hielo del Intermedio 6 (8,00 g, 28,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (2,08 g, 860 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a ta durante 16 h, después se inactivó con hielo y se diluyó en acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Este producto en bruto se purificó por trituración con hexanos para proporcionar el Intermedio 9 (5,00 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 241,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,61 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,82 (dd, $J = 9,1, 6,8$ Hz, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H).

Intermedio 10

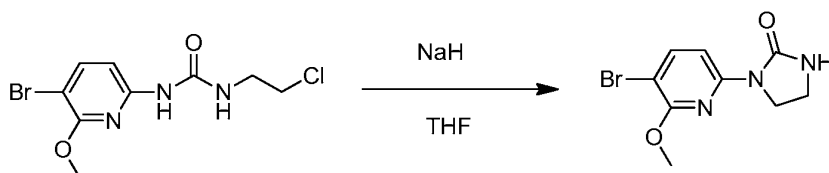
1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea



Se recogió 5-bromo-6-metoxipiridin-2-amina (1 g, 4,93 mmol) en diclorometano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota isocianato de 2-cloroetilo (2,079 g, 19,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con hexanos y se secó con succión para dar 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea (1,12 g, 3,60 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 308,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,31 (s, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,72 - 3,66 (m, 2 H), 3,54 - 3,47 (m, 2 H).

Intermedio 11

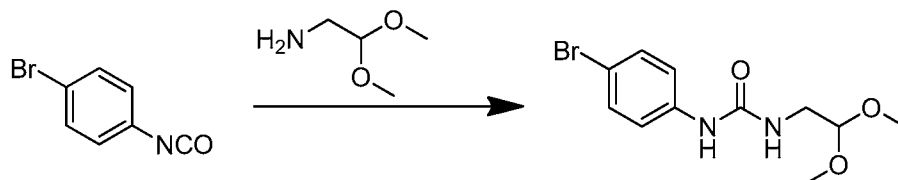
1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)imidazolidin-2-ona



Se recogió 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea (1,1 g, 3,56 mmol) en THF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (0,428 g, 10,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió MeOH (10 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó con succión para dar el Intermedio 11: 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (0,84 g, 3,04 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 272,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 4,05 - 3,98 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,45 - 3,37 (m, 2 H).

Intermedio 12

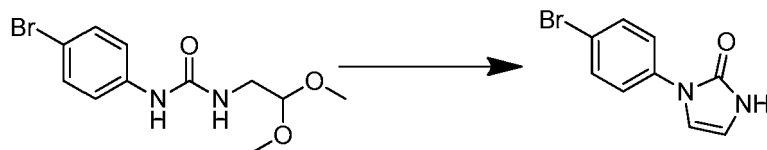
1-(4-Bromofenil)-3-(2,2-dimetoxietil)urea



A una mezcla enfriada con hielo de 2,2-dimetoxietanamina (3,01 ml, 27,8 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota 1-bromo-4-isocianatobenceno (5,5 g, 27,8 mmol) y la mezcla se agitó bien a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para conseguir el producto en bruto, que se trituró con hexanos para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-dimetoxietil)urea (8 g, 22,17 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 302,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,71 (s, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 5H), 6,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,29 (s, 6H), 3,20 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H).

Intermedio 13

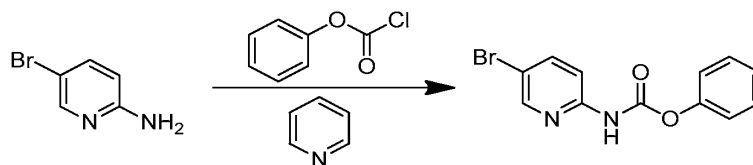
1-(4-Bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona



- 5 A HCl 1,5 M en agua (88 ml, 132 mmol) se le añadió 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-dimetoxietil)urea (8 g, 26,4 mmol) y la mezcla se agitó bien a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se basificó usando una solución ac. saturada de NaHCO_3 y el producto se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron en agua seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (5 g, 18,61 mmol, rendimiento del 70,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 238,9 ($\text{M}+\text{H}^+$). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,37 (s a, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 3,2, 2,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 3,0, 2,3 Hz, 1H).

Intermedio 14

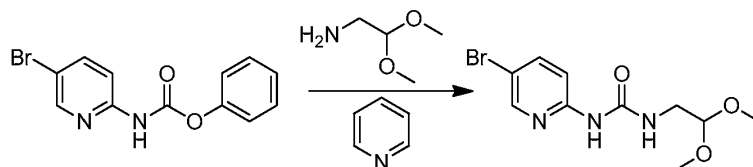
- 15 (5-Bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo



- 20 A una mezcla enfriada con hielo de 5-bromopiridin-2-amina (5 g, 28,9 mmol) y piridina (2,80 ml, 34,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió carbonoclorhidrato de fenilo (4,36 ml, 34,7 mmol) y se agitó bien a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido formado en la mezcla de reacción se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar (5-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (8,5 g, 20,42 mmol, rendimiento del 70,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 294,9; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10,92 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 3H).

Intermedio 15

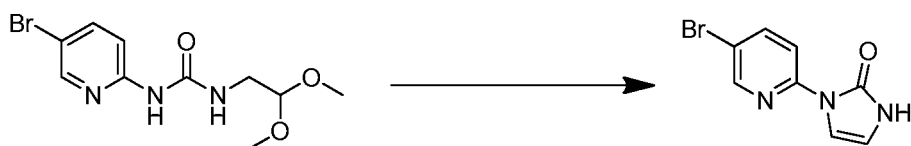
1-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(2,2-dimetoxietil)urea



- 30 A la mezcla de (5-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (8,5 g, 29,0 mmol) y piridina (2,81 ml, 34,8 mmol) en THF (150 ml) se le añadió 2,2-dimetoxietanamina (3,77 ml, 34,8 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con éter dietílico. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(2,2-dimetoxietil)urea (7 g, 22,27 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 304,0; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 3,35 - 3,29 (m, 6H), 3,26 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Intermedio 16

1-(5-Bromopiridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona

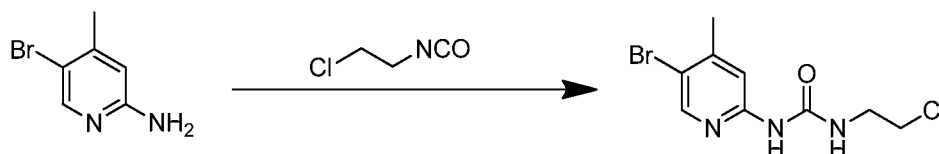


- 45 La solución de 1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(2,2-dimetoxietil)urea (7 g, 23,02 mmol) en HCl ac. 2 N (200 ml, 400 mmol) se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se basificó a pH~8 usando una solución ac. al

10 % de NaOH y se extrajo con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (4,6 g, 18,31 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 241,1; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,51 (s a, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,40 - 8,34 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

Intermedio 17

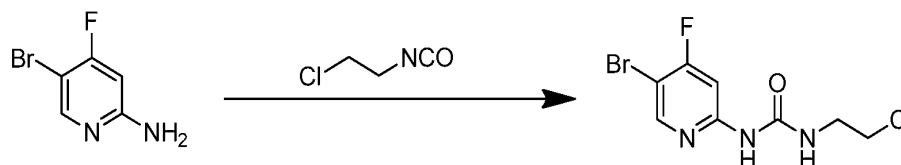
Preparación de 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea



A una mezcla de 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (2 g, 10,69 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente 1-cloro-2-isocianatoetanol (1,095 ml, 12,83 mmol). Después de agitar la mezcla a ta durante 16 h, se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por trituración con hexanos para proporcionar 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea (2,10 g, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 294,2 ($M+H$) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,49 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 3 H).

Intermedio 18

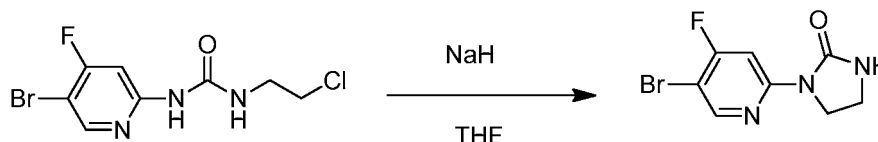
Preparación de 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea



A una mezcla de 5-bromo-4-fluoropiridin-2-amina (1,6 g, 8,38 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió lentamente 1-cloro-2-isocianatoetanol (0,884 g, 8,38 mmol). Después de agitar la mezcla a ta durante 16 h, se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por trituración con hexanos para proporcionar 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea (1,50 g, rendimiento del 60,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 298,1 ($M+H$) $^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (c, J = 6,0 Hz, 2H).

Intermedio 19

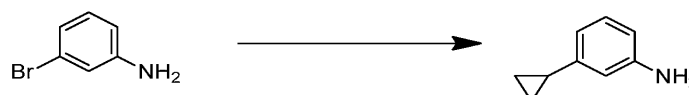
1-(5-Bromo-4-fluoropiridin-2-il)imidazolidin-2-ona



Se recogió 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)-3-(2-cloroetil)urea (1,5 g, 5,06 mmol) en THF (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (0,121 g, 5,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. Se añadió MeOH (10 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó con succión para dar 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (0,8 g, 3,08 mmol, rendimiento del 60,8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 262,1 ($M+H$) $^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 3,99 - 3,95 (m, 2 H), 3,43 - 3,37 (m, 2 H).

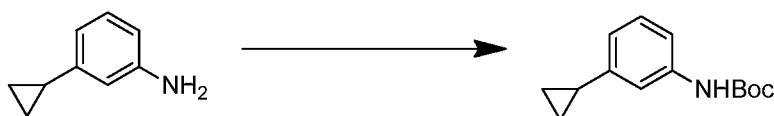
Intermedio 20

3-Ciclopropilanilina



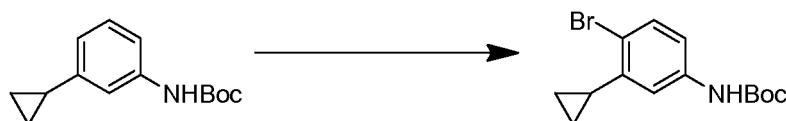
A una solución desgasificada de 3-bromoanilina (4 g, 23,25 mmol) en tolueno (20 ml), se le añadieron ácido ciclopropilborónico (3,99 g, 46,5 mmol), triciclohexil-fosfina (1,304 g, 4,65 mmol), fosfato potásico, dibásico (8,10 g, 46,5 mmol) y acetato de paladio (II) (0,522 g, 2,325 mmol), a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con el DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por el CombiFlash (gel de sílice 60-120, hexanos acetato de etilo como fase móvil al 0-80 %) para proporcionar 3-ciclopropilfenilamina (2,0 g, 45 %). EM (IEN) m/z : 135,1; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,87 (t, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,32 (ddd, J = 7,91, 2,23, 0,97 Hz, 1 H) 6,25 - 6,28 (m, 1 H) 6,21 - 6,25 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 0,81 - 0,88 (m, 2 H) 0,52 - 0,58 (m, 2 H).

Intermedio 21

(3-Ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de 3-ciclopropilfenilamina (2,0 g, 15,02 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (5,23 ml, 37,5 mmol) y BOC₂O (4,18 ml, 18 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 4,5 h, se diluyó con DCM, se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por el CombiFlash (gel de sílice 60-120, hexanos-acetato de etilo como fase móvil al 0-80 %). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar (3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 6,64 - 6,70 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,40-1,50 (s, 9 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 0,57 - 0,62 (m, 2 H).

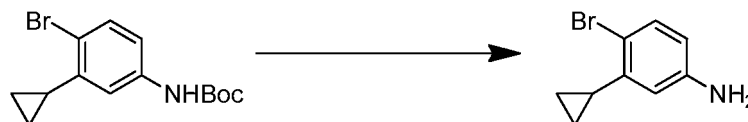
Intermedio 22

(4-Bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo

A una solución de (3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,72 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (1,373 g, 7,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por el CombiFlash (gel de sílice 60-120, éter de pet.-acetato de etilo como fase móvil al 0-80 %). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar (4-bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g). EM (IEN) m/z : 312,0; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,34 (s, 1 H) 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,23 (m, 1 H) 7,12 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H) 0,99 (d, J = 8,26 Hz, 2 H) 0,57 (d, J = 5,05 Hz, 2 H).

Intermedio 23

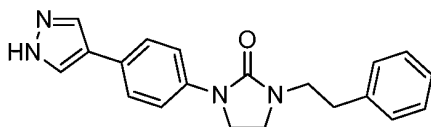
4-bromo-3-ciclopropilfenilamina



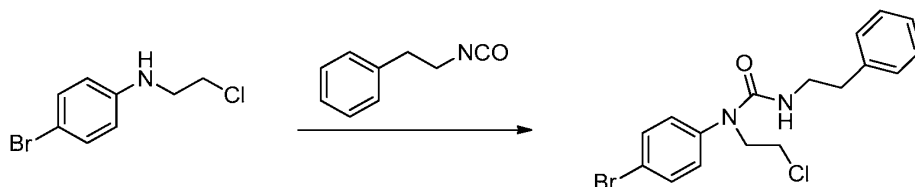
A una solución de (4-bromo-3-ciclopropilfenil)carbamato de *tert*-butilo (1,8 g, 7,72 mmol) en dioxano (20 ml) se le añadió una solución 3 M de HCl (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche, se concentró al vacío y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para conseguir el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por el CombiFlash (gel de sílice 60-120, hexanosacetato de etilo como fase móvil al 0-100 %). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío hasta 4-bromo-3-ciclopropilfenilamina (1,0 g). EM (IEN) m/z : 212,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,13 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 6,31 (dd, J = 8,50, 2,73 Hz, 1 H) 6,20 (d, J = 2,70 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 0,89 - 0,95 (m, 2 H) 0,52 - 0,57 (m, 2 H).

Ejemplo 1

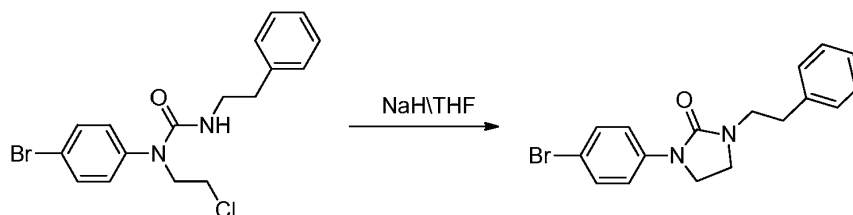
1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-fenetilimidazolidin-2-ona

**Ejemplo 1A: 1-(4-Bromofenil)-1-(2-cloroetil)-3-fenetilurea**

5



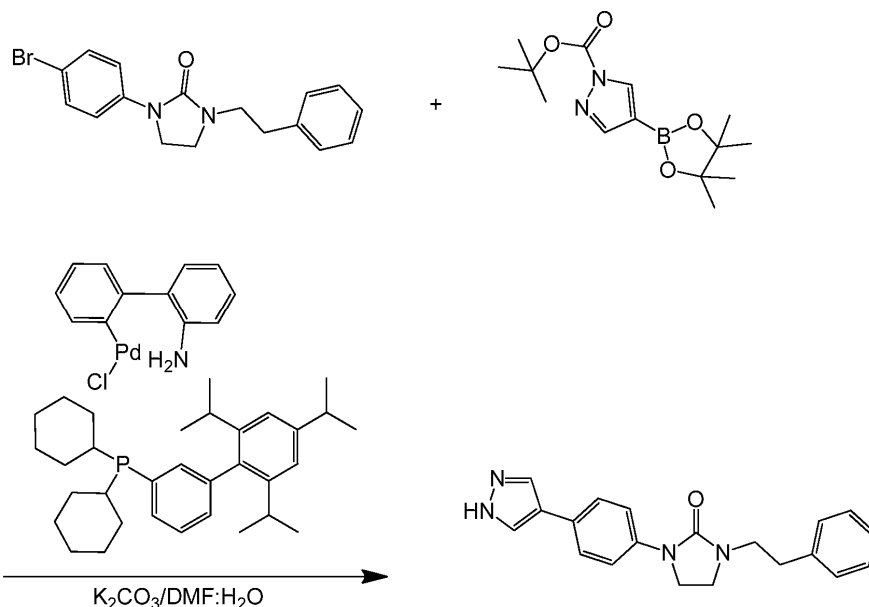
A una solución del Intermedio 1 (0,200 g, 0,850 mmol) en benceno (2 ml), se le añadió (2-isocianatoetil)benceno (0,142 ml, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. Se evaporó benceno y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-30 %/Hex) para obtener 0,24 g (rendimiento del 74 %) del Ejemplo 1A en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 381,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 5 H), 5,90 (t, J = 5,65 Hz, 1 H), 3,81 (t, J = 6,80 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 6,80 Hz, 2 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 7,40 Hz, 2 H).

Ejemplo 1B: 1-(4-Bromofenil)-3-fenetilimidazolidin-2-ona

20

A una solución del Ejemplo 1A (0,220 g, 0,576 mmol) en THF (5 ml), se le añadió NaH al 95 % (0,029 g, 1,15 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, después se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para obtener 0,18 g (rendimiento del 90 %) del Ejemplo 1B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 344,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,43 - 7,57 (m, 4 H), 7,16 - 7,35 (m, 5 H), 3,68 - 3,81 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 4 H), 2,82 (t, J = 7,46 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 1

30

A una solución del Ejemplo 1B (0,100 g, 0,290 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,128 g, 0,434 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,120 g, 0,869 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó usando gas N₂ durante 5 min. Se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,046 g, 0,058 mmol) a la reacción, que se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg (rendimiento del 15 %) del Ejemplo 1. EM (IEN) *m/z*: 333,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H), 7,98 (s a, 2 H), 7,54 (s, 4 H), 7,26 - 7,36 (m, 4 H), 7,17 - 7,26 (m, 1 H), 3,78 (dd, *J* = 9,38, 6,62 Hz, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 4 H), 2,84 (t, *J* = 7,44 Hz, 2 H); TR de HPLC = 9,24 min (Método A), 8,73 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 1. El (2-isocianatoetil)benceno está sustituido con el isocianato apropiado.

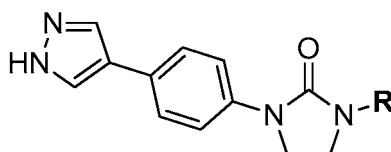
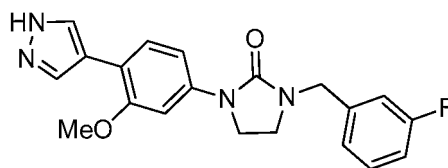


Tabla 1

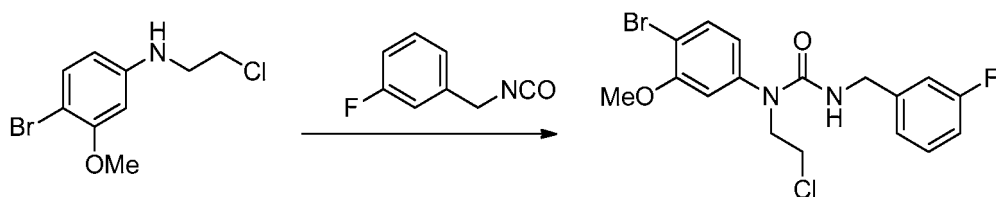
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
2	3-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	349,2	A: 9,04 B: 8,62	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,45 (s a, 1H), 8,00 (s, 2 H), 7,54 - 7,61 (m, 4 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 3H), 4,37 (s, 2 H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 9,04, 6,96 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3H), 3,31-3,38 (m, 2 H)
3	bencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-bencilimidazolidin-2-ona	319,2	A: 9,10 B: 8,64	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 4 H), 7,35 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 - 7,34 (m, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 9,00, 7,00 Hz, 2 H), 3,34 - 3,40 (m, 2 H)
4	3-fluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorobencil)imidazolidin-2-ona	337,2	A: 9,27 B: 8,84	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (s a, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 7,58 (m, 4H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 9,04, 6,96 Hz, 2 H), 3,37 - 3,43 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F: (400 MHz, DMSO-d ₆): -113,40
5	4-fluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluorobencil)imidazolidin-2-ona	337,3	A: 9,11 B: 8,84	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,69 (s a, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 7,56 - 7,59 (m, 4 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,18 - 7,23 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,83 (dd, <i>J</i> = 9,07, 7,00 Hz, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F: (400 MHz, DMSO-d ₆): -115,492

Ejemplo 6

1-(3-Fluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona

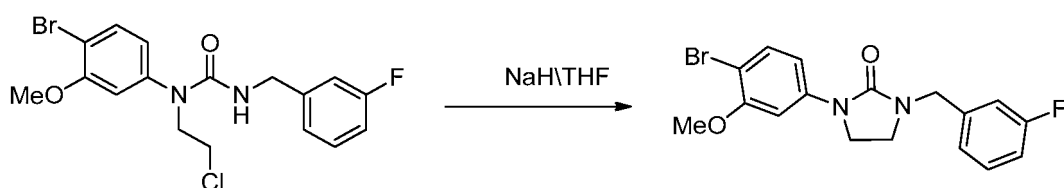


Ejemplo 6A: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-3-(3-fluorobencil)urea



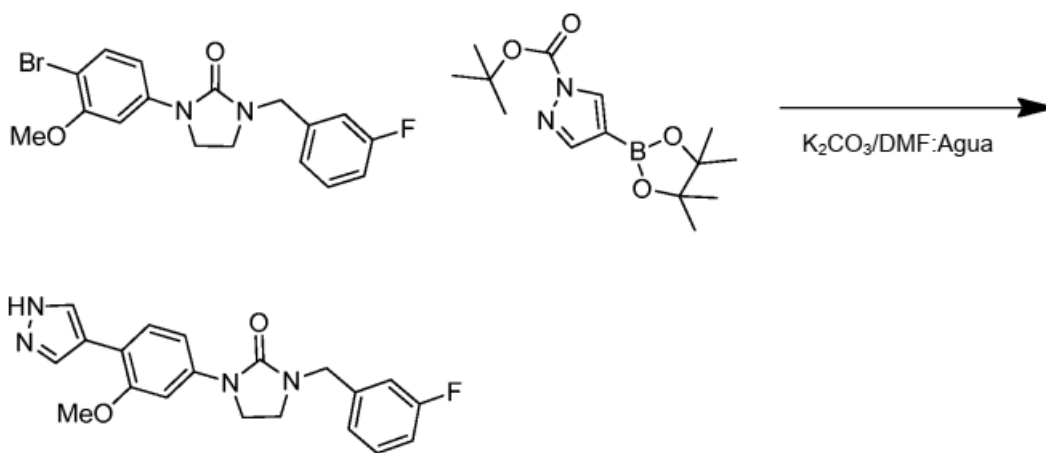
A una solución del Intermedio 2 (0,300 g, 1,13 mmol) en benceno (3 ml), se le añadió 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno (0,189 ml, 1,36 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante una noche. Se evaporó benceno, después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite se lavó con éter dietílico al 10 % en n-hexano para obtener 0,370 g (78 %) del Ejemplo 6A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 414,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 6B



A una solución del Ejemplo 6A (0,350 g, 0,842 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,043 g, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. La masa sólida resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 0,285 g (rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 378,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,59 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,39 - 7,46 (m, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 3 H), 7,00 (dd, J = 8,72, 2,51 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,82 - 3,89 (m, 5 H), 3,38 - 3,45 (m, 2 H); RMN ¹⁹F: (400 MHz, DMSO-d₆): -113,122.

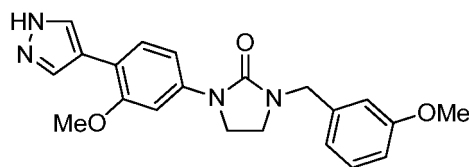
Ejemplo 6



A una solución del Ejemplo 6B (0,070 g, 0,185 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,081 g, 0,280 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,077 g, 0,55 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó usando N₂ durante 5 min. Se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,029 g, 0,037 mmol) a la reacción, que se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se filtró a través de CELITE®, aclarándose con EtOAc. El filtrado se concentró y el sólido resultante se lavó con Et₂O, EtOAc y metanol para proporcionar 43 mg (rendimiento del 62 %) del Ejemplo 6 en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 367,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,54 (s a, 1 H), 7,98 (s, 2 H), 7,56 (d, J = 5,58 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 3 H), 7,02 (dd, J = 8,53, 2,07 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,86 (m, 5H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H); RMN ¹⁹F: (400 MHz, DMSO-d₆): -113,144; TR de HPLC = 9,18 min (Método A), 8,73 min (Método B).

Ejemplo 7

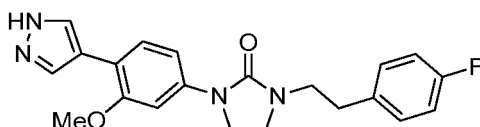
1-(3-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 6, sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno por 1-(isocianatometil)-3-metoxibenceno proporcionó el Ejemplo 7. EM (IEN) m/z : 379,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,71 (s a, 1 H), 7,98 (s, 2 H), 7,56 (d, J = 5,27 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,53, 2,07 Hz, 1 H), 6,85 - 6,91 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,82 - 3,89 (m, 5 H), 3,76 (s, 3 H), 3,35 - 3,41 (m, 2 H); TR de HPLC = 8,98 min (Método A), 8,56 min (Método B).

Ejemplo 8

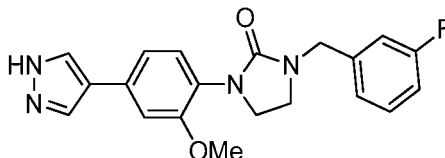
1-(4-Fluorofenil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



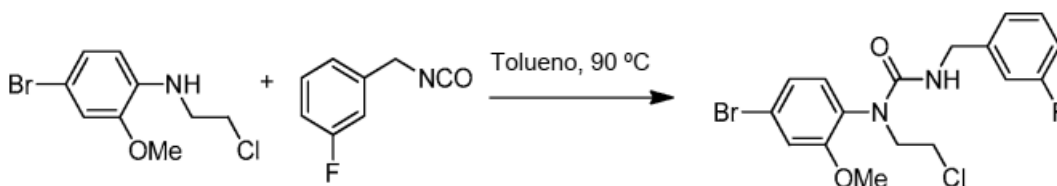
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 6, sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno por 1-fluoro-4-(2-isocianatoetil)benceno proporcionó el Ejemplo 7. EM (IEN) m/z : 381,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,29 (s a, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,52 (d, J = 8,41 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,13 Hz, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 6,96 (dd, J = 8,50, 2,16 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,80 (dd, J = 9,35, 6,65 Hz, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 4 H), 2,82 (t, J = 7,20 Hz, 2 H); RMN ¹⁹F: (400 MHz, DMSO-d₆): -117,059; TR de HPLC = 9,39 min (Método A), 8,90 min (Método B).

Ejemplo 9

1-(3-Fluorobencil)-3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona

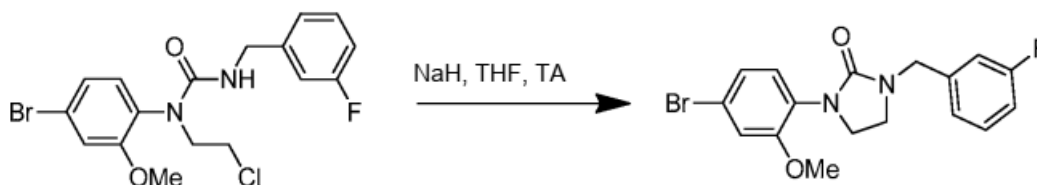


Ejemplo 9A: 1-(4-Bromo-2-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-3-(3-fluorobencil)urea



A la solución del Intermedio 3 (200 mg, 0,756 mmol) en tolueno (4 ml), se le añadió 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno (171 mg, 1,13 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. El tolueno se concentró. El sólido se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el Ejemplo 9A en forma de un sólido gomoso de color pardo (400 mg), el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 415,4 (M+H)⁺.

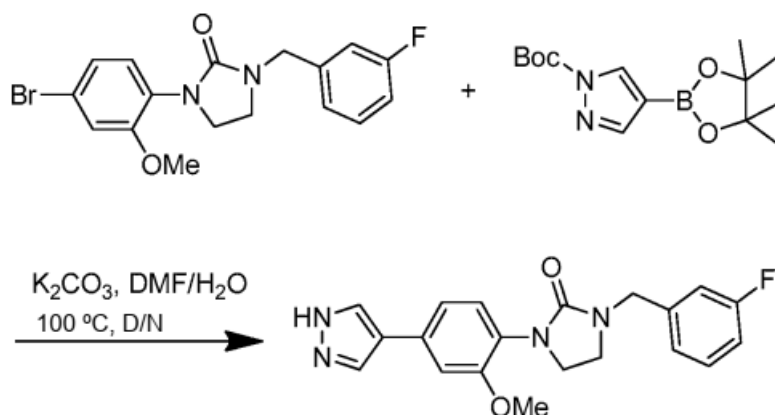
Ejemplo 9B: 1-(4-Bromo-2-metoxifenil)-3-(3-fluorobencil)imidazolidin-2-ona



A la solución del Ejemplo 9A (400 mg, 0,962 mmol) en THF (10 ml), se le añadió NaH (77 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se añadió NaH adicional (77 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 5 h. La reacción se interrumpió con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se lavó con éter dietílico al 10 % en éter de petróleo (3 x 5 ml), después se secó para proporcionar 220 mg del Ejemplo 9B en forma de un sólido gomoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) m/z : 381,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5 Ejemplo 9: 1-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

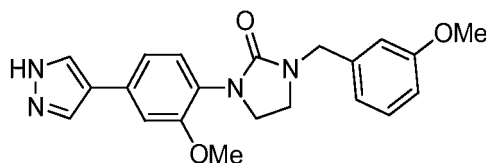


10 A una solución del Ejemplo 9B (100 mg, 0,264 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (155 mg, 0,527 mmol), K_2CO_3 (109 mg, 0,791 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, y después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (12,5 mg, 0,016 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 30 mg (rendimiento del 30 %) del

15 Ejemplo 9. EM (IEN) m/z : 367,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,28 (d, J = 1,69 Hz, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 5 H) 4,37 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,66 (dd, J = 9,13, 6,75 Hz, 2 H) 3,34 - 3,38 (m, 2 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -113,203; TR de HPLC = 2,22 min (Método C), 2,14 min (Método D).

20 Ejemplo 10

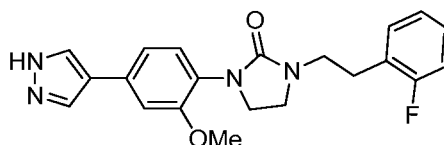
1-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



25 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 9, sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno por 1-(isocianatometil)-3-metoxibenceno proporcionó el Ejemplo 10. EM (IEN) m/z : 379,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 3 H) 4,32 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 2 H) 3,31-3,34 (m, 2 H); TR de HPLC = 2,19 min (Método C), 2,12 min (Método D).

30 Ejemplo 11

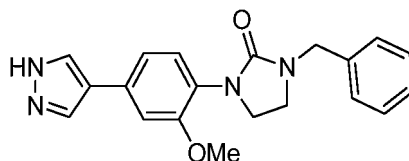
1-(2-Fluorofenil)-3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



35 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 9, sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno por 1-(isocianatometil)-3-metoxibenceno proporcionó el Ejemplo 11. EM (IEN) m/z : 381,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,38 (td, J = 7,70, 1,60 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,09 - 7,20 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 3,59 - 3,65 (m, 2 H) 3,35 - 3,47 (m, 4 H) 2,85 (t, J = 7,37 Hz, 2 H). RMN ¹⁹F (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -118,905; TR de HPLC = 2,39 min (Método C), 2,33 min (Método D).

40 Ejemplo 12

1-Bencil-3-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona

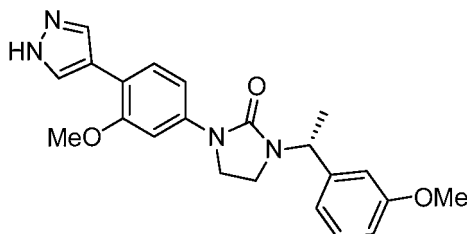


- 5 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 9, sustituyendo 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno por (isocianatometil)benceno proporcionó el Ejemplo 12. EM (IEN) m/z : 349,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 4 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,64 (dd, J = 9,22, 6,65 Hz, 2 H) 3,32 - 3,35 (m, 1 H) 3,26 - 3,30 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,36 min (Método E), 1,40 min (Método F).

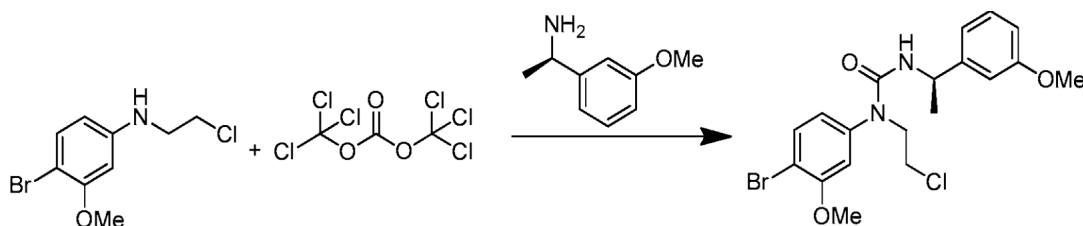
10

Ejemplo 13

(R)-1-(3-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona



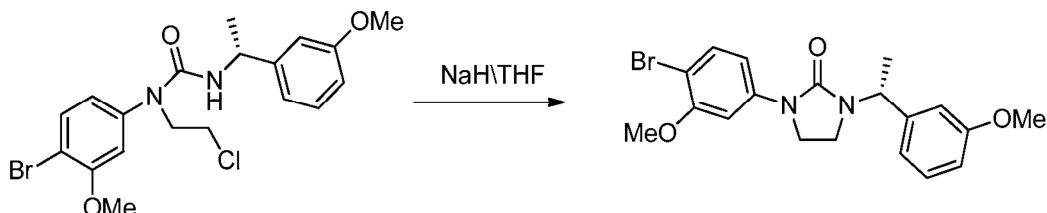
15

Ejemplo 13A: (R)-1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)urea

20

A una solución del Intermedio 2 (0,200 g, 0,756 mmol) en CHCl₃ (5 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (0,316 ml, 2,27 mmol), seguido de bis(triclorometil)carbonato (0,269 g, 0,907 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (0,114 g, 0,756 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó por HCl al 5 % y se extrajo por DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico al 10 % en hexano para obtener 0,45 g (79 %) del Ejemplo 13A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 441,5 (M+H)⁺.

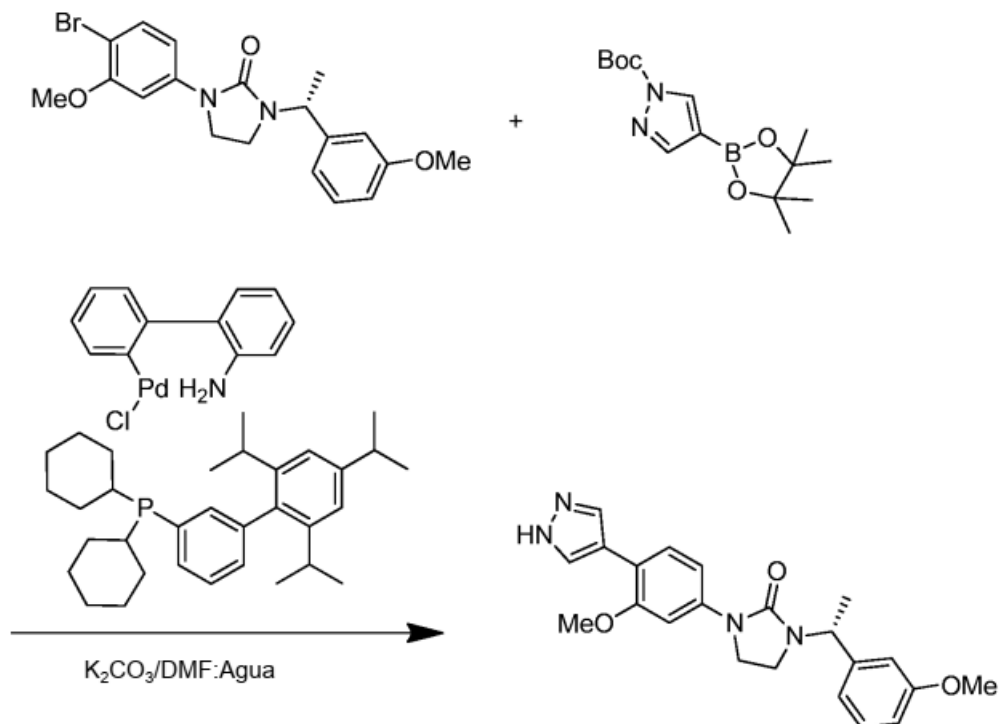
25

Ejemplo 13B: (R)-1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

30

A una solución del Ejemplo 13A (0,330 g, 0,747 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,038 g, 1,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener 0,285 g (94 %) del Ejemplo 13B en forma de un aceite de color burdeos. EM (IEN) m/z : 405,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,72 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 6,91 - 6,98 (m, 2 H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 5,12 (c, J = 7,09 Hz, 1 H), 3,78 - 3,84 (m, 4H), 3,75-3,55 (m, 4 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 7,15 Hz, 3 H).

35

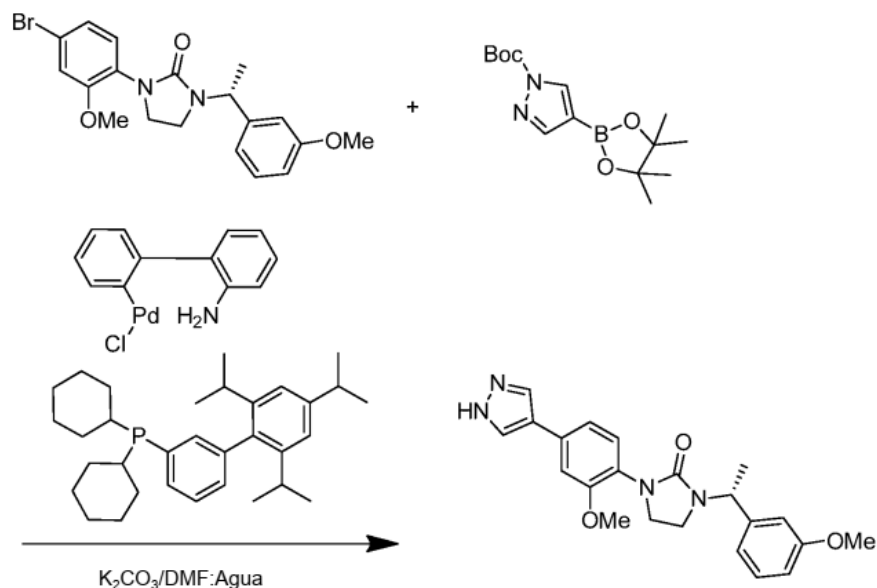
Ejemplo 13

- 5 A una solución del Ejemplo 13B (0,070 g, 0,17 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- 1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,076 g, 0,26 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,072 g, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó usando N_2 durante 5 min. Se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (0,027 g, 0,035 mmol), después la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo. La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se evaporó. El sólido
- 10 resultante se lavó con agua, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 14 mg (21 %) del Ejemplo 13 en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 393,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,79 (s a, 1 H), 7,96 (s a, 2 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,29 (t, $J = 7,84$ Hz, 1 H), 6,99 (dd, $J = 8,53, 2,13$ Hz, 1 H), 6,94 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H), 6,83 - 6,91 (m, 2 H), 5,13 (c, $J = 7,11$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,82 (t, $J = 8,16$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 1 H), 1,51 (d, $J = 7,15$ Hz, 3 H); TR de HPLC = 2,41 min (Método C), 2,44 min
- 15 (Método D).

Ejemplo 14

(R)-1-(2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

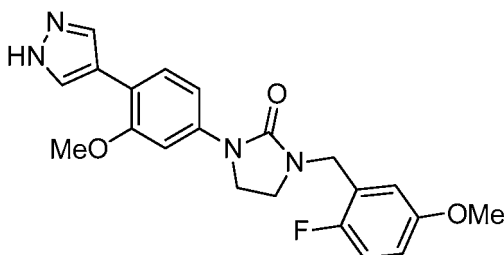
20



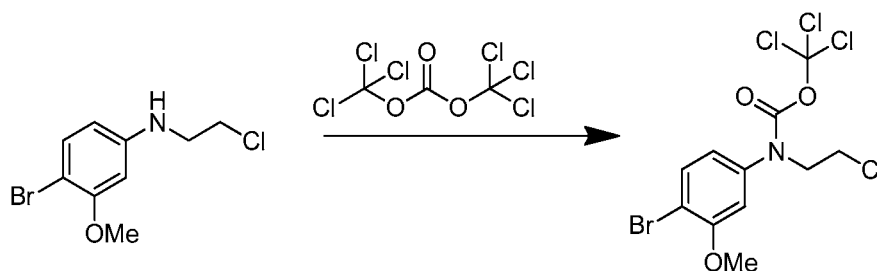
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 13, sustituyendo el Intermedio 2 por el Intermedio 3 proporcionó el Ejemplo 14. EM (IEN) m/z : 393,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,91(s a, 1 H), 8,08 (s a, 2 H), 7,31 (t, J = 7,97 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 1,63 Hz, 1 H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 6,93 - 6,97 (m, 1 H), 6,86 - 6,91 (m, 2 H), 5,08 (c, J = 7,11 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,58 - 3,67 (m, 2 H), 3,43 - 3,50 (m, 1 H), 3,07 (dd, J = 16,00, 8,80 Hz, 1 H), 1,51 (d, J = 7,15 Hz, 3 H); TR de HPLC = 2,36 min (Método C), 2,43 min (Método D).

Ejemplo 15

1-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona

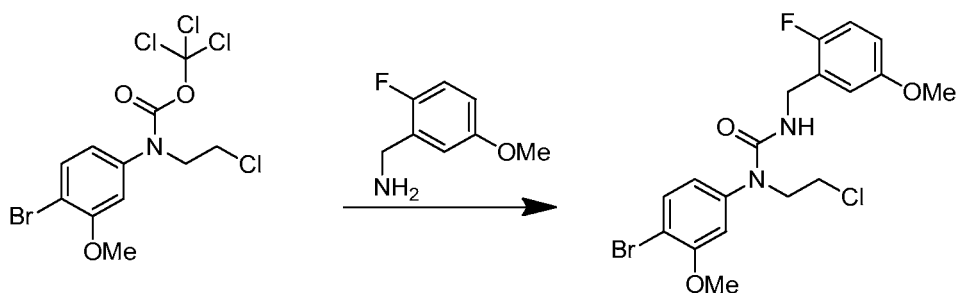


Ejemplo 15A: (4-Bromo-3-metoxifenil)(2-cloroetil)carbamato de triclorometilo



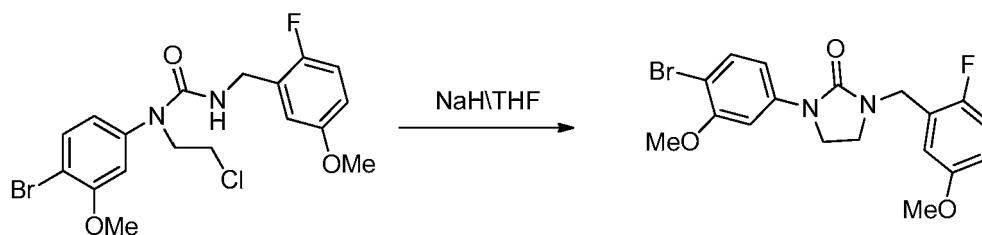
A una solución de 4-bromo-N-(2-cloroetil)-3-metoxianilina (0,600 g, 2,27 mmol) en $CHCl_3$ (3 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (0,948 ml, 6,80 mmol), seguido de bis(triclorometil)carbonato (0,808 g, 2,72 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se concentró para proporcionar 0,900 g del Ejemplo 15A, los cuales se usaron sin purificación.

Ejemplo 15B: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-1-(2-cloroetil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)urea



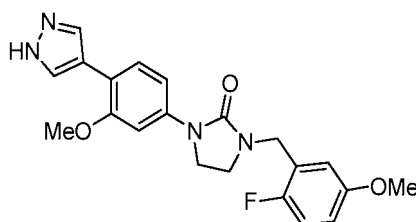
A una solución de (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina (0,066 g, 0,42 mmol) y TEA (0,118 ml, 0,845 mmol) en $CHCl_3$ (3 ml) a 0 °C, se le añadió una solución del Ejemplo 15A (0,120 g, 0,282 mmol) en 1 ml de $CHCl_3$. La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl al 5 %, después se extrajo por DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para obtener un residuo. El residuo se extrajo con éter dietílico (10 ml), que se concentró para proporcionar 0,130 g del Ejemplo 15B en forma de un aceite de color amarillo, los cuales se usaron sin más purificación. EM (IEN) m/z : 445,5 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 15C: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A una solución del Ejemplo 15B (0,110 g, 0,247 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,012 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente de EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar 0,11 g (rendimiento del 98 %) del Ejemplo 15C en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 409,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 (d, *J* = 2,36 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,69 Hz, 1 H) 7,16 (t, *J* = 9,49 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J* = 8,78, 2,55 Hz, 1 H) 6,87 - 6,94 (m, 2 H) 4,42 (s, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 5 H) 3,41 (dd, *J* = 9,06, 6,89 Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -119,893.

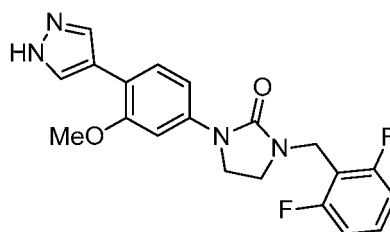
Ejemplo 15: 1-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



A una solución del Ejemplo 15C (0,100 g, 0,24 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,108 g, 0,367 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,101 g, 0,733 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con N₂ durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,038 g, 0,049 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se concentró y el sólido resultante se lavó con agua. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7 mg (rendimiento del 7 %) del Ejemplo 15. EM (IEN) *m/z*: 397,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s a, 1 H), 8,02 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,47 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,02 (dd, *J* = 8,53, 2,20 Hz, 1 H), 6,89 - 6,94 (m, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,83 - 3,89 (m, 5 H), 3,75 (s, 3 H), 3,41 (t, *J* = 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -129,868; TR de HPLC = 1,45 min (Método E), 1,53 min (Método F).

Ejemplo 16

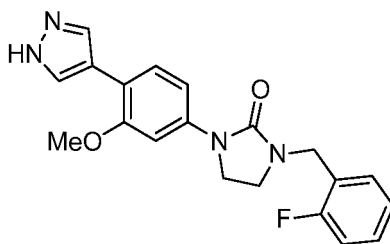
1-(2,6-Difluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15, sustituyendo (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina por (2,6-difluorofenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 16. EM (IEN) *m/z*: 385,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s a, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,47 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 6,98 - 7,02 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,81 (dd, *J* = 9,04, 6,96 Hz, 2 H), 3,38 (t, *J* = 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -114,791; TR de HPLC = 1,43 min (Método E), 1,50 min (Método F).

Ejemplo 17

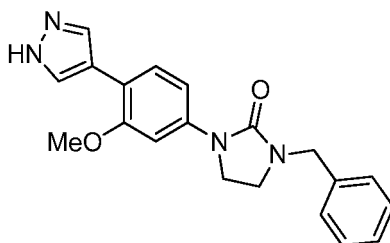
1-(2-Fluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15, sustituyendo (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina por (2-fluorofenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 17. EM (IEN) m/z : 367,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 (s a, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 7,53 - 7,58 (m, 2 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,02 (dd, J = 8,47, 2,20 Hz, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,83 - 3,89 (m, 5 H), 3,40 (t, J = 8,40 Hz, 2 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -118,993; TR de HPLC = 1,43 min (Método E), 1,50 min (Método F).

Ejemplo 18

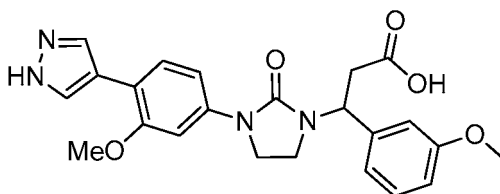
1-Bencil-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15, sustituyendo (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina por bencilamina proporcionó el Ejemplo 18. EM (IEN) m/z : 349,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 (s a, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,53 - 7,57 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 3 H), 7,01 (dd, J = 8,53, 2,13 Hz, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,82 - 3,85 (m, 2 H), 3,37 (dd, J = 8,00, 6,40 Hz, 2 H); TR de HPLC = 1,41 min (Método E), 1,47 min (Método F).

Ejemplo 19

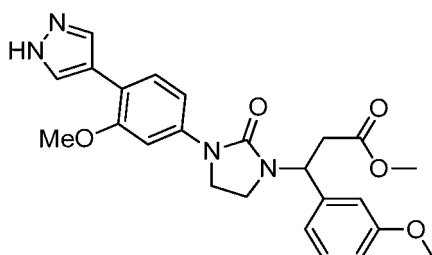
Ácido 3-(3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)propanoico, TFA

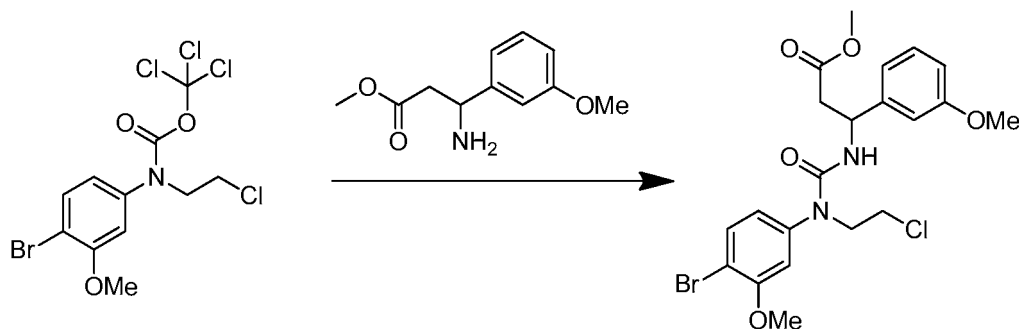


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15, sustituyendo (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina por 3-amino-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo, HCl proporcionó el Ejemplo 19. EM (IEN) m/z : 437,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (s, 2 H), 7,53 (d, J = 8,47 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,13 Hz, 1 H), 7,30 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 6,86 - 6,99 (m, 4 H), 5,38 (t, J = 7,87 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,76 - 3,82 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,49 - 3,56 (m, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 2 H), 2,92 - 3,07 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,21 min (Método E), 0,88 min (Método F).

Ejemplo 20

3-(3-(3-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo



Ejemplo 20A: 3-(3-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-(2-cloroetil)ureido)-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo

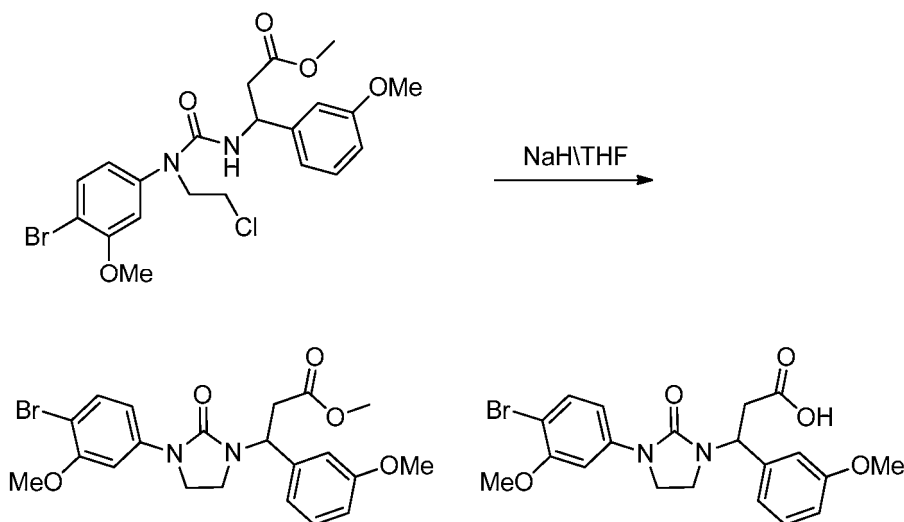
5

A una solución de 3-amino-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo, HCl (0,606 g, 2,46 mmol) y TEA (1,15 ml, 8,22 mmol) en CHCl_3 (3 ml) a 0 °C, se le añadió una solución del Ejemplo 15A (0,700 g, 1,64 mmol) en 1 ml de CHCl_3 . La mezcla se agitó durante 6 h, después se diluyó con agua, se acidificó con HCl al 5 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener 1,80 g del Ejemplo 20A en forma de un aceite de color amarillo que se usaron sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 499,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Ejemplo 20B: 3-(3-(4-Bromo-3-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)propanoato de metilo**Ejemplo 20C: Ácido 3-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)propanoico**

15



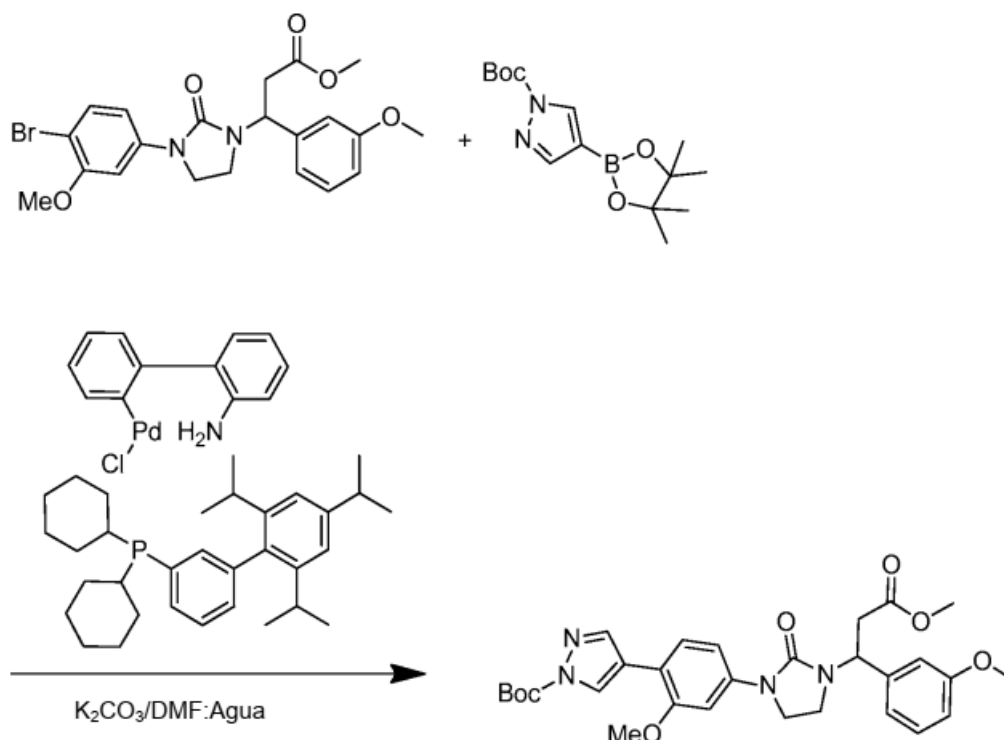
A una solución del Ejemplo 20A (1,40 g, 2,80 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,142 g, 5,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para proporcionar 0,30 g del Ejemplo 20B en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) m/z : 463,5 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,53 (d, J = 2,46 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 6,86 - 6,97 (m, 4 H) 5,38 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,73 - 3,80 (m, 4 H) 3,58 (s, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 4 H). La fase acuosa se acidificó con HCl al 5 %, después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 0,15 g del Ejemplo 20C en forma de un aceite de color burdeos. EM (IEN) m/z : 449,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

25

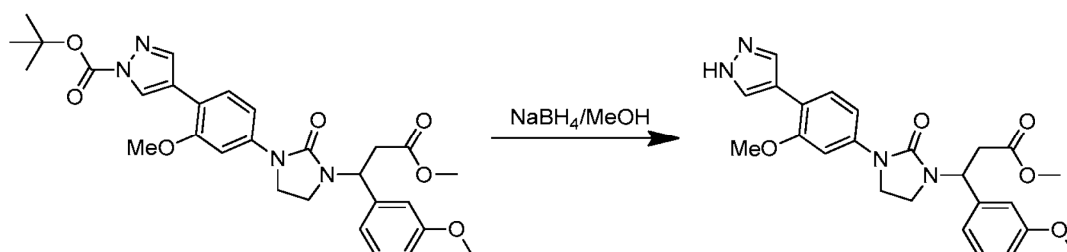
Ejemplo 20D: 4-(2-Metoxi-4-(3-(3-metoxi-1-(3-metoxifenil)-3-oxopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



A una solución del Ejemplo 20B (0,030 g, 0,065 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,029 g, 0,097 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,027 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (10,2 mg, 0,013 mmol). La reacción se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se evaporó. El sólido resultante se lavó con agua para proporcionar 0,040 g del Ejemplo 20D, el cual se usó como tal en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z : 551,7 ($M+H$)⁺.

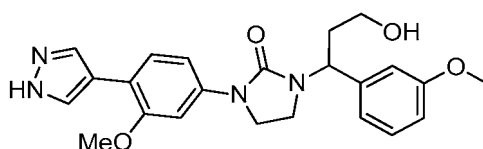
Ejemplo 20

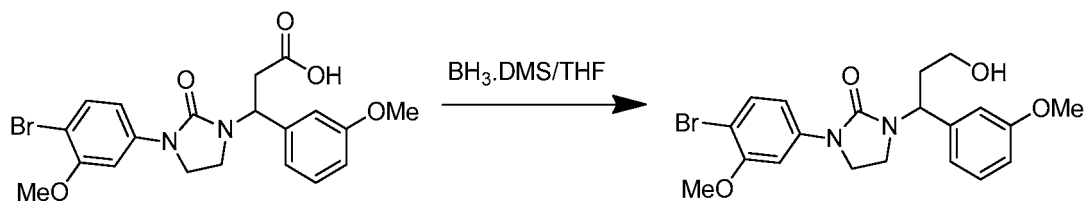


A una solución del Ejemplo 20D (0,030 g, 0,054 mmol) en MeOH, se le añadió $NaBH_4$ (0,021 g, 0,545 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. El metanol se evaporó, y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5 mg (rendimiento del 20 %) del Ejemplo 20. EM (IEN) m/z : 451,3 ($M+H$)⁺; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,78 (s a, 1 H) 8,04 (s a, 1 H) 7,89 (s a, 1 H) 7,54 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 7,31 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,88 - 7,00 (m, 4 H) 5,41 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,60 (s, 3 H) 3,48 - 3,55 (m, 1 H) 3,10 - 3,15 (m, 3 H); TR de HPLC = 1,41 min (Método E), 1,44 min (Método F).

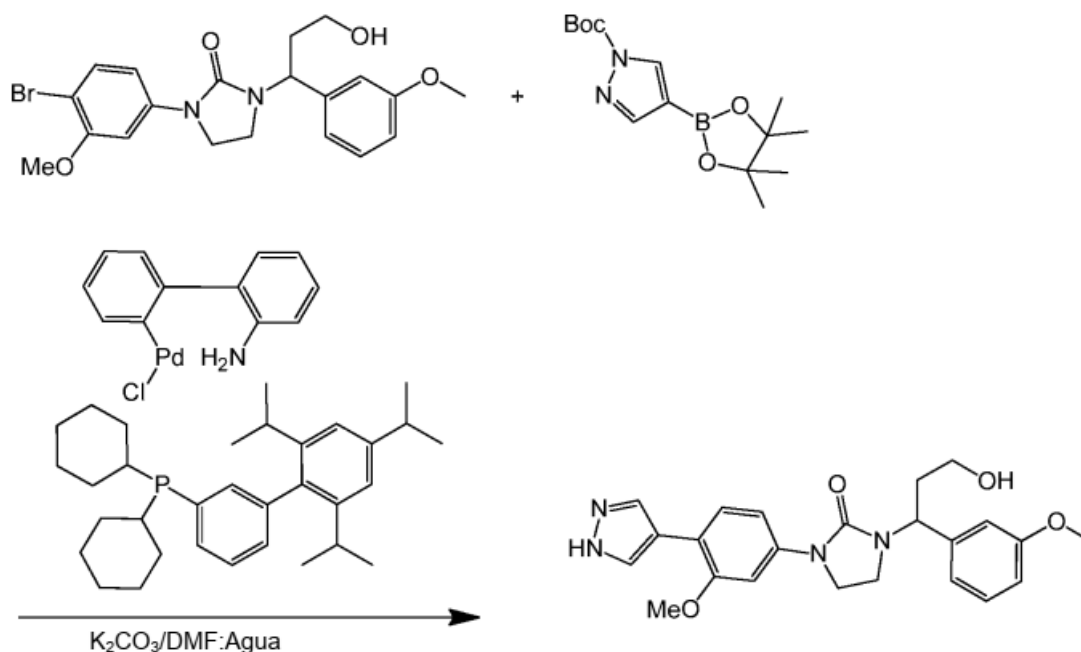
Ejemplo 21

1-(3-Hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



Ejemplo 21A: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)imidazolidin-2-ona

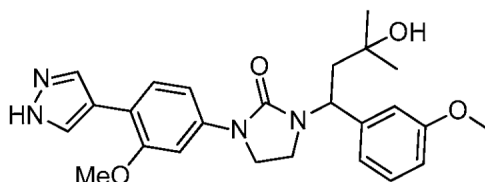
- 5 A una solución del Ejemplo 20C (0,140 g, 0,312 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadió un complejo de borano-sulfuro de metilo (0,311 ml, 3,12 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h, después se concentró. El residuo se trató con HCl 6 N en MeOH (2 ml) a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 0,030 g (rendimiento del 22 %) del Ejemplo 21A en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 435,6 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 21

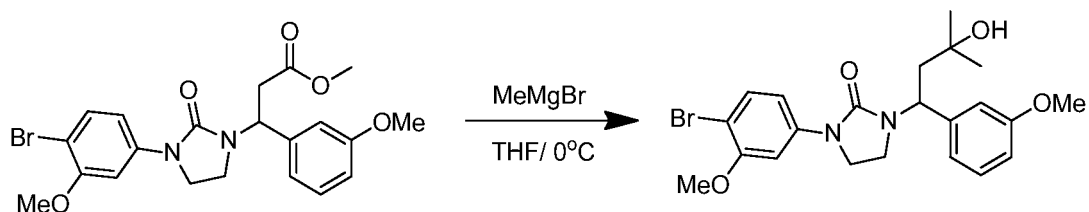
- 15 A una solución del Ejemplo 21A (0,030 g, 0,069 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,030 g, 0,103 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,029 g, 0,207 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (10,8 mg, 0,014 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se evaporó. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5 mg (rendimiento del 17 %) del Ejemplo 21. EM (IEN) m/z : 423,3 ($M+H$)⁺; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,94 (s a, 1 H) 8,04 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,30 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 2 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 5,13 (dd, J = 9,07, 6,68 Hz, 1 H) 4,53 (t, J = 5,02 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,78 - 3,84 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 1 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,29 min (Método E), 1,30 min (Método F).

Ejemplo 22

1-(3-Hidroxi-1-(3-metoxifenil)-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona

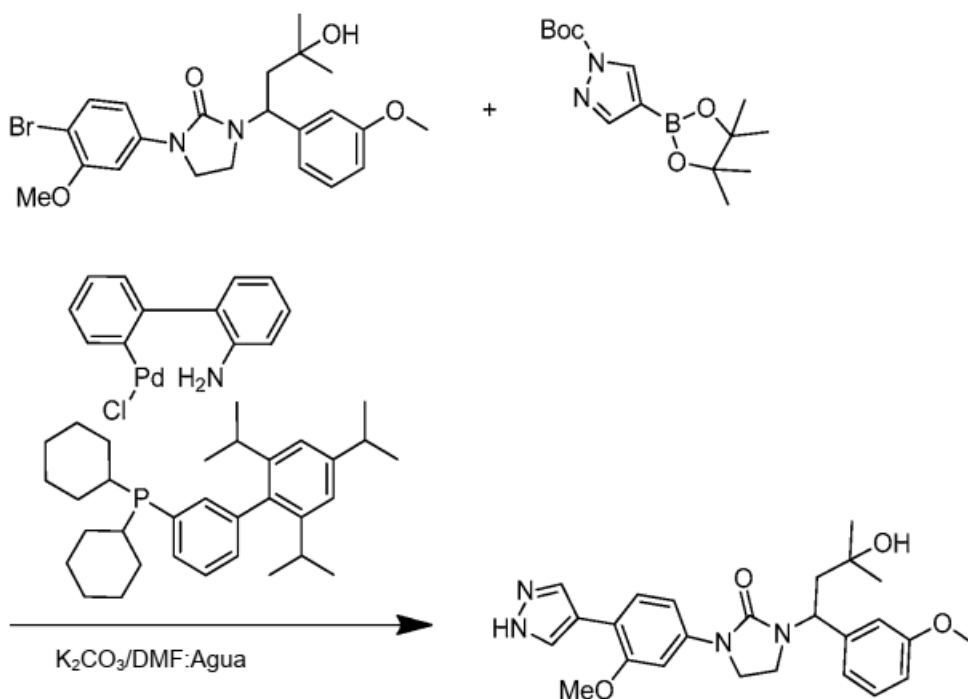


Ejemplo 22A: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)-3-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-3-metilbutil)imidazolidin-2-ona



A una solución del Ejemplo 20B (0,070 g, 0,151 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C, se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M (0,201 ml, 0,604 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar 0,080 g del Ejemplo 22A, los cuales se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 463,2 (M+H)⁺.

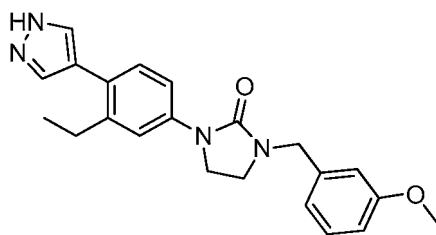
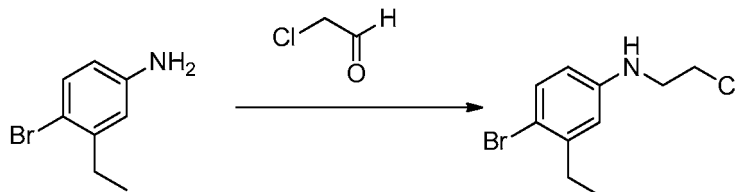
Ejemplo 22



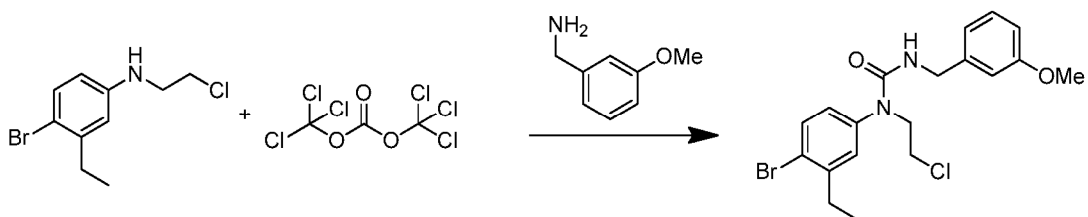
A una solución del Ejemplo 22A (0,070 g, 0,15 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,067 g, 0,23 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,063 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,024 g, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se evaporó. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4 mg (rendimiento del 6 %) del Ejemplo 22. EM (IEN) m/z: 451,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (s, 2 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,29 (t, J = 7,91 Hz, 1 H) 6,92 - 7,00 (m, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 5,27 (dd, J = 9,04, 4,14 Hz, 1 H) 4,31 (s a, 1 H) 3,84 (s, 3 H) 3,74 - 3,78 (m, 4 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 1,94 (dd, 7=14,40, 4,42 Hz, 1 H) 1,14 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H); TR de HPLC = 1,43 min (Método E), 1,45 min (Método F).

Ejemplo 23

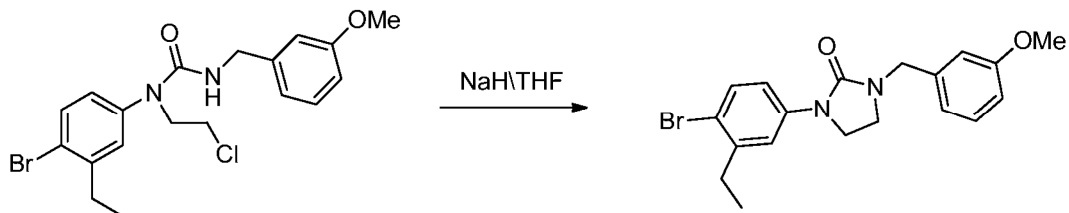
1-(3-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

**Ejemplo 23A: 4-Bromo-N-(2-cloroetil)-3-etilanilina**

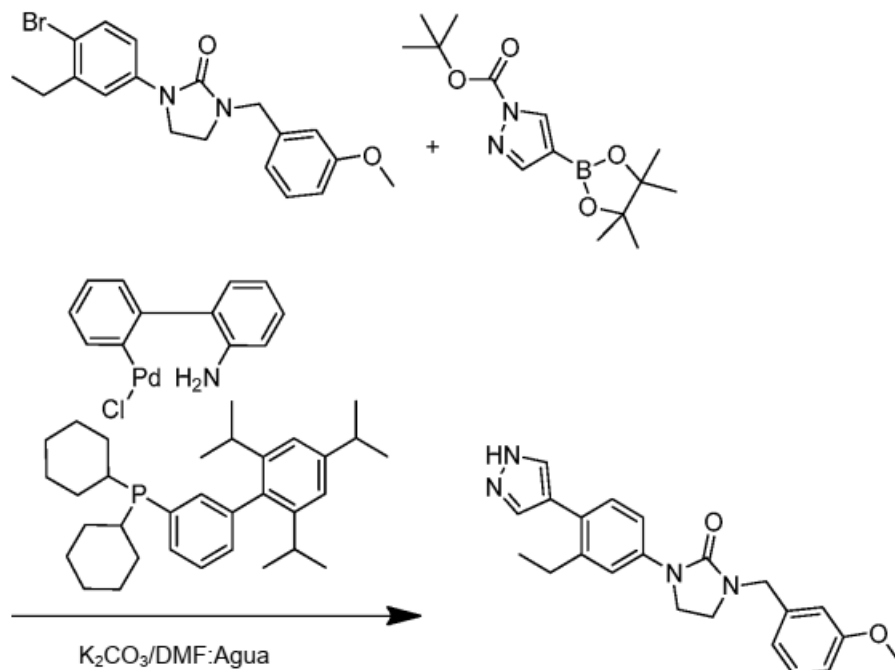
A una solución de 4-bromo-3-etilanilina (5,00 g, 25,0 mmol) y 2-cloroacetaldehído (4,82 ml, 37,5 mmol) en MeOH (25 ml), se le añadió cianoborohidruro sódico (3,93 g, 62,5 mmol), seguido de ácido acético (1,43 ml, 25,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. La mezcla se basificó con NaHCO₃ ac., después se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente: EtOAc al 0-15 %/Hex) para proporcionar 4,50 g del Ejemplo 23A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 451,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 6,54 (d, *J* = 2,88 Hz, 1 H) 6,38 (dd, *J* = 8,57, 2,90 Hz, 1 H) 4,04 (s a, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 2,70 (c, *J* = 7,50 Hz, 2 H) 1,22 (t, *J* = 7,50 Hz, 3 H).

Ejemplo 23B: 1-(4-Bromo-3-etilfenil)-1-(2-cloroetil)-3-(3-metoxibencil)urea

A una solución del Ejemplo 23A (0,300 g, 1,14 mmol) en CHCl₃ (5 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (0,478 ml, 3,43 mmol) seguido de bis(triclorometil)carbonato (0,407 g, 1,37 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió (3-metoxifenil) metanamina (0,188 g, 1,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl al 5 % y se extrajo por DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se lavó con éter dietílico al 10 % en *n*-hexano (30 ml), para obtener 0,55 g del Ejemplo 23B en forma de un aceite de color amarillo, los cuales se usaron como tal, sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 425,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 23C: 1-(4-Bromo-3-etilfenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

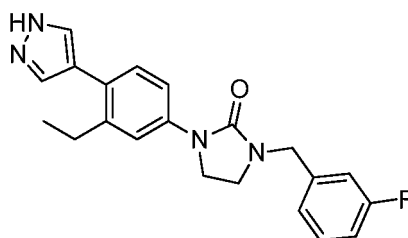
A una solución del Ejemplo 23B (0,400 g, 0,507 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,026 g, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un aceite, el cual se lavó con éter dietílico al 10 % en *n*-hexano para proporcionar 0,230 g del Ejemplo 23C en forma de un aceite de color amarillo, los cuales se usaron como tal, sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 389,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (d, *J* = 2,69 Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 3,82-3,74 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,35 - 3,40 (m, 2 H) 2,68 (c, *J* = 7,51 Hz, 2 H) 1,18 (t, *J* = 7,51 Hz, 3 H).

Ejemplo 23

- 5 A una solución del Ejemplo 23 (0,070 g, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,062 g, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (0,023 g, 0,030 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 25 mg (rendimiento del 32 %) del Ejemplo 23. EM (IEN) m/z : 377,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (s a, 2 H) 7,52 (d, $J = 2,07$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 3 H) 4,36 (s., 2 H) 3,83 (t, $J = 7,84$ Hz, 2 H) 3,72 (s., 3 H) 3,36 (t, $J = 7,84$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 1,12 (t, $J = 7,60$ Hz, 3 H); RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -74,22; TR de HPLC = 1,53 min (Método E), 1,57 min (Método F).

Ejemplo 24

1-(3-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorobencil)imidazolidin-2-ona

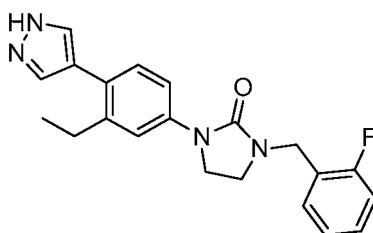


- 20 De acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23, sustituyendo (3-metoxifenil)metanamina por (3-fluorofenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 24. EM (IEN) m/z : 365,3 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,72 (s a, 2 H) 7,52 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,26 (d, $J = 8,47$ Hz, 1 H) 7,08 - 7,18 (m, 3 H) 4,42 (s, 2 H) 3,84 (dd, $J = 9,00, 7,00$ Hz, 2 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H) 2,68 (c, $J = 7,57$ Hz, 2 H) 1,12 (t, $J = 7,53$ Hz, 3 H); RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -113,151; TR de HPLC = 1,56 min (Método E), 1,61 min (Método F).

Ejemplo 25

1-(3-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluorobencil)imidazolidin-2-ona

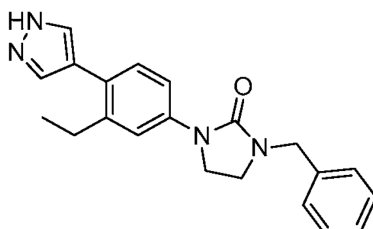
30



De acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23, sustituyendo (3-metoxifenil)metanamina por (2-fluorofenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 25. EM (IEN) m/z : 365,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,72 (s a, 2 H) 7,51 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 7,19 - 7,27 (m, 3 H) 4,46 (s, 2 H) 3,83 (dd, J = 9,04, 6,96 Hz, 2 H) 3,38 - 3,43 (m, 2 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 1,12 (t, J = 7,50 Hz, 3 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -118,756; TR de HPLC = 1,56 min (Método E), 1,61 min (Método F).

Ejemplo 26

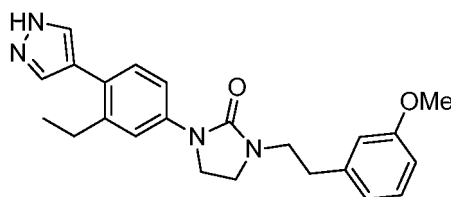
1-Bencil-3-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23, sustituyendo (3-metoxifenil)metanamina por bencilamina proporcionó el Ejemplo 26. EM (IEN) m/z : 347,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (s a, 1 H) 7,71 (s a, 2 H) 7,52 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 7,34 - 7,38 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 3 H) 7,25 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 4,40 (s, 2 H) 3,82 (dd, J = 9,00, 7,00 Hz, 2 H) 3,35 - 3,38 (m, 2 H) 2,68 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,12 (t, J = 7,53 Hz, 3 H); TR de HPLC = 2,24 min (Método C), 2,28 min (Método D).

Ejemplo 27

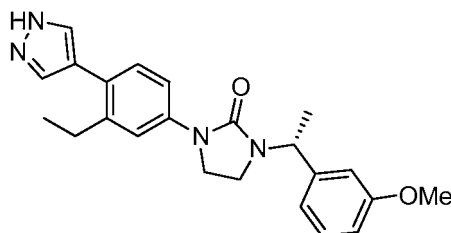
1-(3-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxifenetil)imidazolidin-2-ona, TFA



De acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23, sustituyendo (3-metoxifenil)metanamina por fenetilamina proporcionó el Ejemplo 27. EM (IEN) m/z : 391,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,71 (s a, 2 H) 7,48 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,50, 2,42 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 6,82 - 6,87 (m, 2 H) 6,78 (ddd, J = 8,22, 2,38, 1,00 Hz, 1 H) 3,77 (dd, J = 9,26, 6,68 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 2,80 (t, J = 7,40 Hz, 2 H) 2,66 (c, J = 7,47 Hz, 2 H) 1,11 (t, J = 7,53 Hz, 3 H); TR de HPLC = 2,29 min (Método C), 2,33 min (Método D).

Ejemplo 28

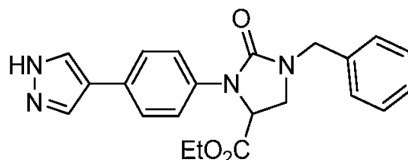
(R)-1-(3-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona



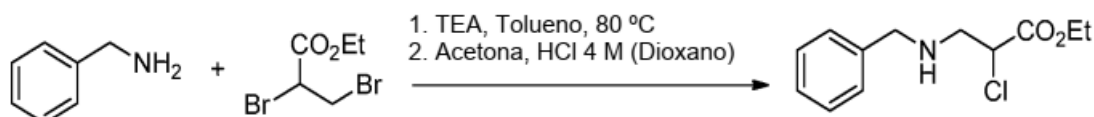
De acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23, sustituyendo (3-metoxifenil)metanamina por (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina proporcionó el Ejemplo 28. EM (IEN) m/z : 391,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,66 (s a, 1 H) 7,50 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 8,50, 2,42 Hz, 1 H) 7,29 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 7,62, 0,72 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 5,12 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H) 3,11 (c, J = 8,51 Hz, 1 H) 2,67 (c, J = 7,47 Hz, 2 H) 1,51 (d, J = 7,22 Hz, 3 H) 1,11 (t, J = 7,50 Hz, 3 H); TR de HPLC = 10,13 min (Método A), 9,67 min (Método B).

Ejemplo 29

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo

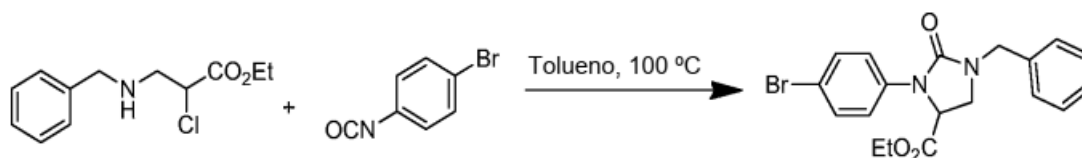


Ejemplo 29A: 3-(Bencilamino)-2-cloropropanoato de etilo



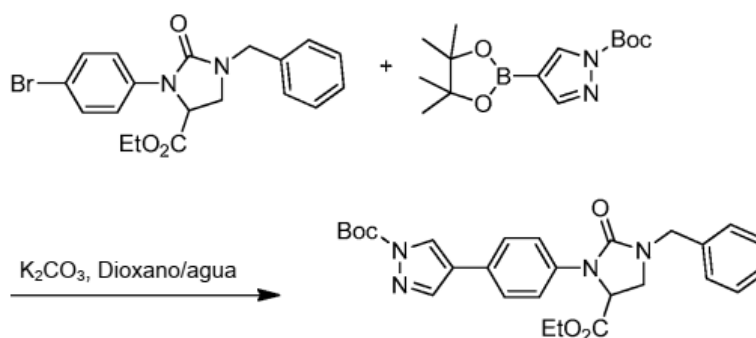
A la solución de bencilamina (1,00 g, 9,33 mmol) en tolueno (15 ml), se le añadieron TEA (3,25 ml, 23,3 mmol) y 2,3-dibromopropanoato de etilo (1,36 ml, 9,33 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche, después se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml), después se precipitó con éter de petróleo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un líquido de color amarillo. El aceite se disolvió en acetona (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se trató lentamente con HCl (4 M en dioxano) (3,0 ml, 12 mmol) y se calentó a ta y se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un líquido de color amarillo, el cual se basificó con NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar 600 mg del Ejemplo 29A en forma de un líquido amarillo. EM (IEN) m/z : 244,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 29B: 1-Bencil-3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo



A la solución del Ejemplo 29A (600 mg, 2,48 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió 1-bromo-4-isocyanatobenceno (541 mg, 2,73 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar 700 mg del Ejemplo 29B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 403,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,44 - 7,53 (m, 4 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 5,08 (dd, J = 10,04, 3,26 Hz, 1 H) 4,32 - 4,48 (m, 2 H) 4,07 - 4,15 (m, 2 H) 3,68 (t, J = 9,73 Hz, 1 H) 3,36 (dd, J = 9,47, 3,26 Hz, 1 H) 1,11 (t, J = 10,8 Hz, 3 H).

Ejemplo 29C: 4-(4-(3-Bencil-5-(etoxicarbonil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



A la solución del Ejemplo 29B (50 mg, 0,124 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan- 2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (54,7 mg, 0,186 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K₂CO₃ (42,8 mg, 0,310 mmol).

La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (5,9 mg, 7,4 µmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 29C. El producto se usó as en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 491,7 (M+H)⁺.

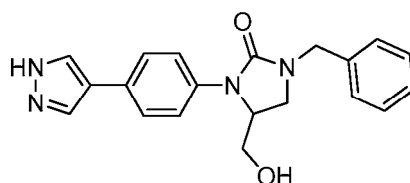
Ejemplo 29



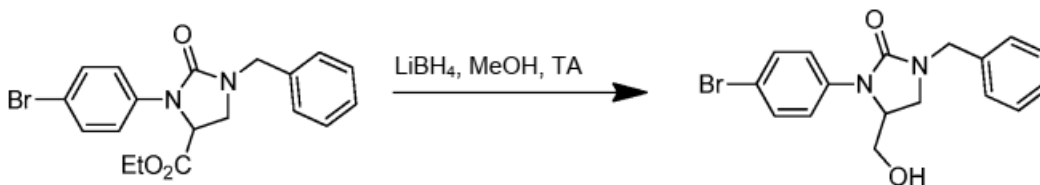
A la solución del Ejemplo 29C (85 mg, 0,173 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se evaporó. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 14 mg (rendimiento del 20 %) del Ejemplo 29. EM (IEN) *m/z*: 391,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,98 (s, 1 H) 7,57 (s, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 5,07 (dd, *J* = 10,04, 3,39 Hz, 1 H) 4,42 - 4,50 (m, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 4,12 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 3,68 (t, *J* = 9,73 Hz, 1 H) 3,34 (dd, *J* = 9,41, 3,39 Hz, 1 H) 1,12 (d, *J* = 14,18 Hz, 3 H); TR de HPLC = 1,48 min (Método E), 1,51 min (Método F).

Ejemplo 30

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-bencil-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona

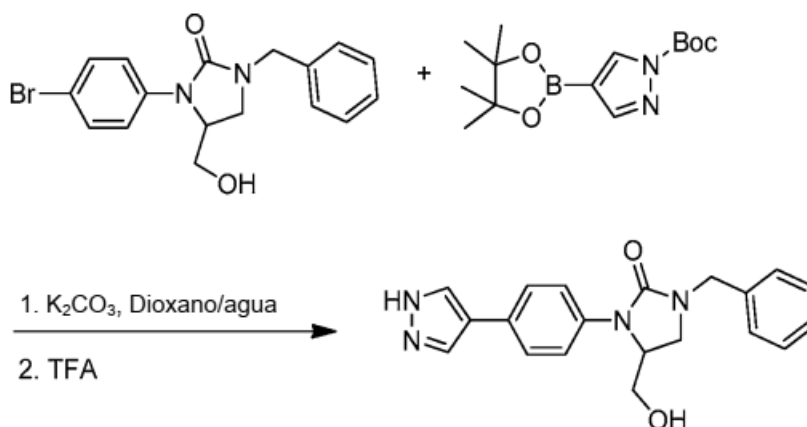


Ejemplo 30A: 1-Bencil-3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona



A la solución del Ejemplo 29B (100 mg, 0,248 mmol) en metanol (5 ml) a ta, se le añadió LiBH₄ (13,5 mg, 0,620 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después el disolvente se evaporó. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el Ejemplo 30A, el cual se usó como tal, sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 361,5 (M+H)⁺.

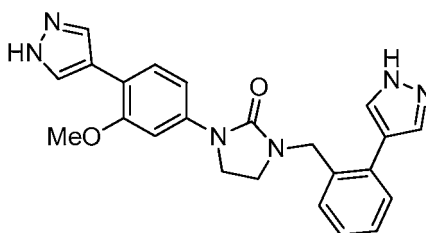
Ejemplo 30



A la solución del Ejemplo 30A (100 mg, 0,277 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (122 mg, 0,415 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K₂CO₃ (96 mg, 0,692 mmol). La mezcla se desgasificó, después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (13 mg, 0,017 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en TFA y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y el producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4 mg del Ejemplo 30. EM (IEN) *m/z*: 349,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 3 H) 4,93 (t, *J* = 5,40 Hz, 1 H) 4,32 - 4,46 (m, 3 H) 3,46 - 3,52 (m, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 3,26 - 3,31 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,06 min (Método E), 1,10 min (Método F).

Ejemplo 31

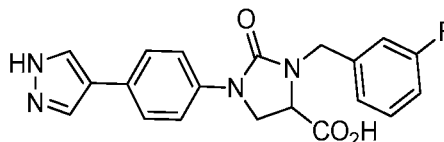
1-(2-(1H-Pirazol-4-il)bencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona, TFA



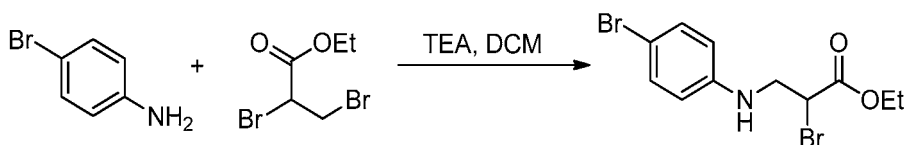
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 15, sustituyendo (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina por (2-clorofenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 31. EM (IEN) *m/z*: 415,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (s a, 1 H), 12,80 (s a, 1 H), 7,97 (s a, 3 H), 7,72 (s a, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,47 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 3 H), 7,03 (dd, *J* = 8,50, 2,16 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,83 - 3,89 (m, 5 H), 3,33 - 3,38 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,21 min (Método E), 1,29 min (Método F).

Ejemplo 32

Ácido 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



Ejemplo 32A: 2-Bromo-3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo

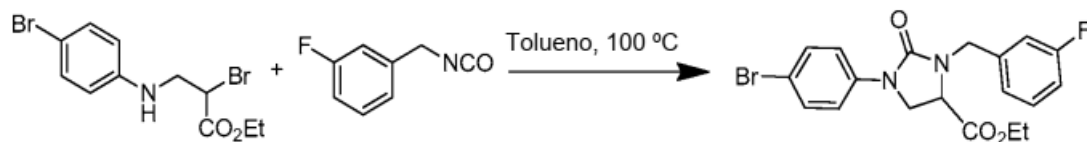


A una solución de 4-bromoanilina (1,0 g, 5,8 mmol) en tolueno (15 ml), se le añadió TEA (2,43 ml, 17,4 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C, después, se añadió gota a gota una solución de 2,3-dibromopropanoato de etilo (0,845 ml, 5,81 mmol) en tolueno (4 ml). La mezcla se calentó 100 °C durante 2 días. La mezcla se concentró y el producto se

purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-4 %/Hex) para dar 350 mg del Ejemplo 32A en forma de un líquido de color pardo. EM (IEN) m/z : 350,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 4,40 (dd, J = 8,1,6,0 Hz, 1H), 4,26 (dtt, J = 10,7, 7,1, 3,6 Hz, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

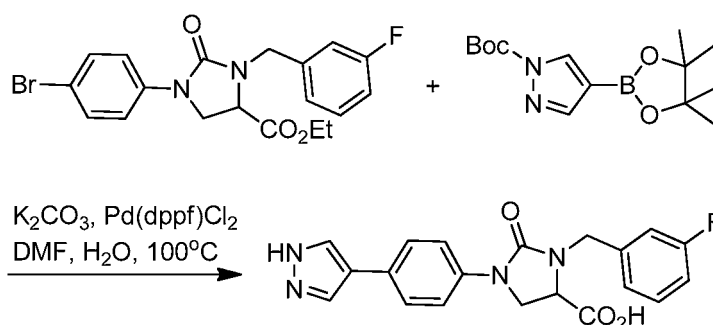
5

Ejemplo 32B: 1-(4-Bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo



10 A una solución del Ejemplo 32A (350 mg, 0,997 mmol) en tolueno (5 ml), se le añadió 1-fluoro-3-(isocianatometil)benceno (226 mg, 1,50 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40 %/Hex) para proporcionar 200 mg del Ejemplo 32B en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de regioisómeros. EM (IEN) m/z : 421,4 (M+H)⁺.

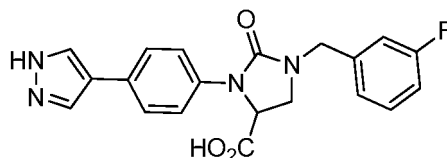
15 Ejemplo 32



20 A una solución del Ejemplo 32B (200 mg, 0,475 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (279 mg, 0,950 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K₂CO₃ (197 mg, 1,42 mmol). La mezcla se desgasificó, después se trató con precatalizador XPhos de 2ª generación (22 mg, 0,028 mmol) y se desgasificó de nuevo. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de CELITE®, aclarándose con acetato de etilo. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 18 mg del Ejemplo 32 en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 381,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,00 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,56 (s, 4 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,05 - 7,16 (m, 3 H) 4,79 (d, J = 15,86 Hz, 1 H) 4,26 (d, J = 15,58 Hz, 1 H) 3,93 - 4,11 (m, 2 H) 3,79 (dd, J = 8,71,4,32 Hz, 1 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm -113,321; TR de HPLC = 7,98 min (Método A), 7,66 min (Método B).

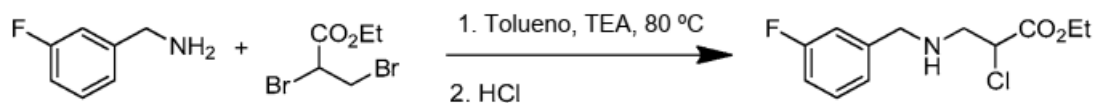
30 Ejemplo 33

Ácido 3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



35

Ejemplo 33A: 2-Cloro-3-((3-fluorobencil)amino)propanoato de etilo

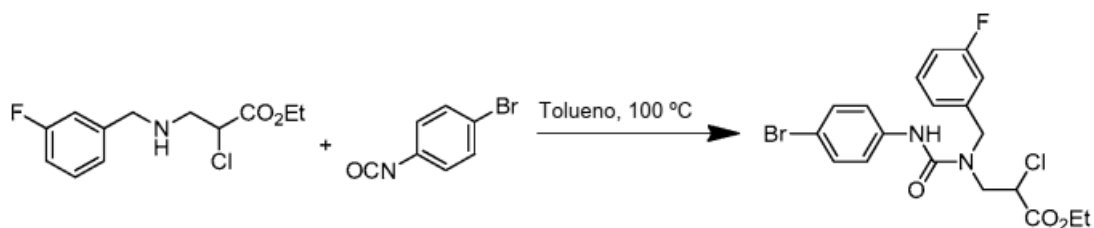


40 A la solución de (3-fluorofenil)metanamina (1,00 g, 7,99 mmol) en tolueno (15 ml), se le añadieron TEA (4,46 ml, 32,0 mmol) y 2,3-dibromopropanoato de etilo (2,08 g, 7,99 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se precipitó añadiendo éter de petróleo. El sólido se recogió por filtración, después se disolvió en acetona (15 ml) y se enfrió a 0 °C. A esta solución, se le añadió HCl 4 M en dioxano, después la mezcla se dejó calentar a ta y calentar durante 16 h. La mezcla

de reacción se concentró para dar un líquido de color amarillo, el cual se basificó con NaHCO_3 al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar 850 mg del Ejemplo 33A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 260,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

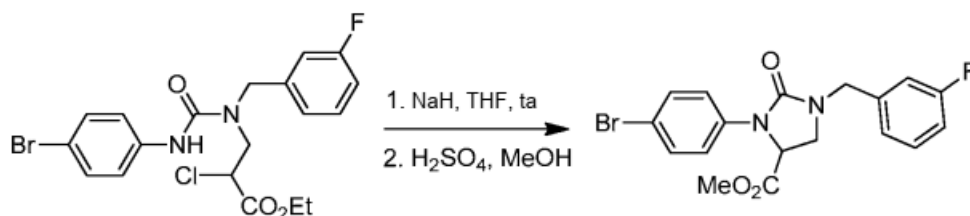
5

Ejemplo 33B: 3-(3-(4-Bromofenil)-1-(3-fluorobencil)ureido)-2-cloropropanoato de etilo



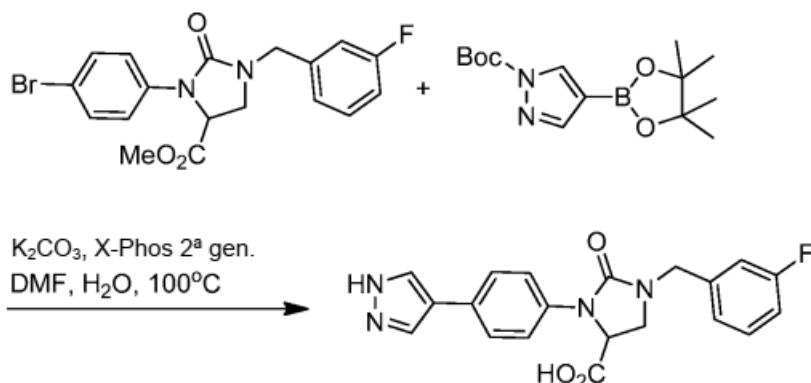
10 A la solución de 2-cloro-3-((3-fluorobencil)amino)propanoato de etilo (850 mg, 3,27 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió 1-bromo-4-isocianatobenceno (713 mg, 3,60 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar 1,80 g de un sólido de color amarillo, el cual se usó como tal en la siguiente etapa. EM (IEN) m/z : 457,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15 **Ejemplo 33C: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de metilo**



20 A la solución del Ejemplo 33B (1,80 g, 3,93 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,199 g, 7,87 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, después la reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se concentró para dar a un sólido gomoso de color amarillo. El residuo se disolvió en metanol (25 ml), después la solución se trató con H_2SO_4 (0,868 ml, 16,28 mmol) y se agitó a ta durante 6 h. El metanol se evaporó, después el residuo se basificó con NaHCO_3 al 10 % (acuoso), después se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar 1,00 g del Ejemplo 33C en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 407,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,45 - 7,53 (m, 4 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H) 7,05 - 7,20 (m, 3 H) 5,12 (dd, J = 10,04, 3,26 Hz, 1 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 3,68 - 3,74 (m, 1 H) 3,66 (s, 3 H) 3,42 (dd, J = 9,51, 3,29 Hz, 1 H).

30 **Ejemplo 33**

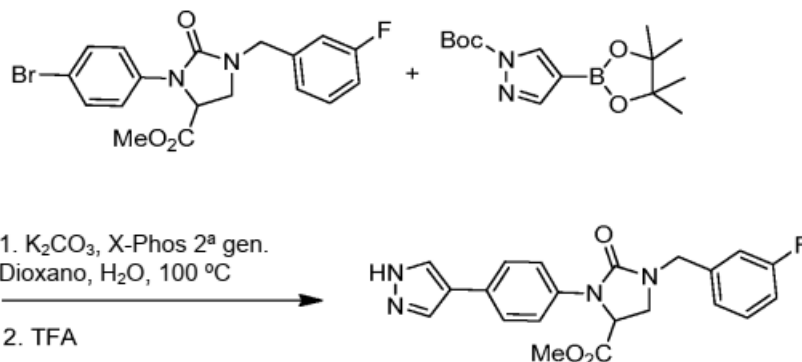


35 A la solución del Ejemplo 33C (75 mg, 0,184 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (108 mg, 0,368 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol). La mezcla se desgasificó, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (8,7 mg, 0,011 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3,5 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con acetato de etilo (2 x 20 ml). El acuoso se acidificó a pH 3 y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter de petróleo para proporcionar 44,0 mg del Ejemplo 33 en forma de un sólido

de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 381,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,08 (s, 2 H) 8,00 (s, 2 H) 7,51-7,58 (m, 2 H) 7,47 - 7,52 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,08 - 7,17 (m, 3 H) 4,96 (dd, J = 10,04, 3,39 Hz, 1 H) 4,34 - 4,53 (m, 2 H) 3,72 (t, J = 9,66 Hz, 1 H) 3,39 (dd, J = 9,35, 3,39 Hz, 1 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113,072; TR de HPLC = 7,93 min (Método A), 7,69 min (Método B).

Ejemplo 34

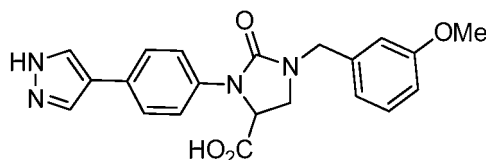
3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de metilo



A la solución del Ejemplo 33A (200 mg, 0,491 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (289 mg, 0,982 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K₂CO₃ (204 mg, 1,47 mmol). La mezcla se desgasificó, después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (23 mg, 0,029 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 3,5 h. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se trató con TFA (0,1 ml) y se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 32 mg del Ejemplo 34. EM (IEN) m/z : 395,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 3 H) 5,12 (dd, J = 10,01, 3,42 Hz, 1 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 3,71 (t, J = 9,73 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,41 (dd, J = 9,44, 3,42 Hz, 1 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113,080; TR de HPLC = 1,43 min (Método E), 1,43 min (Método F).

Ejemplo 35

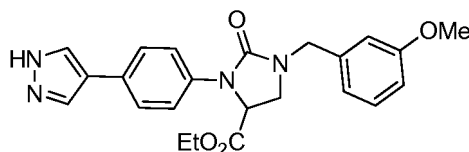
Ácido 3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 33, sustituyendo (3-fluorofenil)metanamina por (3-metoxifenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 35. EM (IEN) m/z : 393,6 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,06 (s, 1 H) 12,96 (s, 1 H) 7,98 (s, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 6,82 - 6,87 (m, 3 H) 4,94 (dd, J = 9,98, 3,39 Hz, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 4,26 - 4,33 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,67 (t, J = 9,66 Hz, 1 H) 3,32 - 3,37 (m, 1 H); TR de HPLC = 7,78 min (Método A), 7,54 min (Método B).

Ejemplo 36

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo

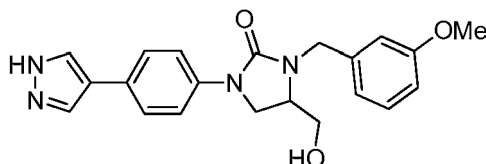


De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 34, sustituyendo (3-fluorofenil)metanamina por (3-metoxifenil)metanamina proporcionó el Ejemplo 36. EM (IEN) m/z : 421,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,45 - 7,49 (m, 2 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 6,82 - 6,88 (m, 3 H) 5,07 (dd, J = 10,04, 3,33 Hz, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 4,28 - 4,34 (m, 1 H) 4,12 (c, J = 7,03 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,68 (t, J

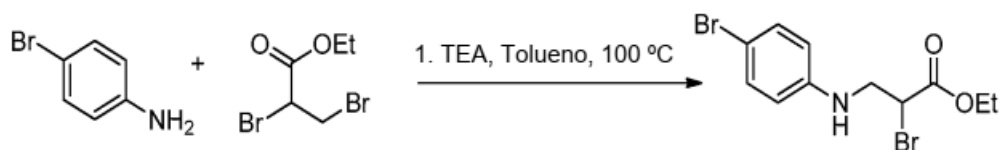
= 9,69 Hz, 1 H) 3,34 - 3,37 (m, 1 H) 1,12 (t, $J = 7,09$ Hz, 3 H); TR de HPLC = 1,52 min (Método E), 1,52 min (Método F).

Ejemplo 37

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

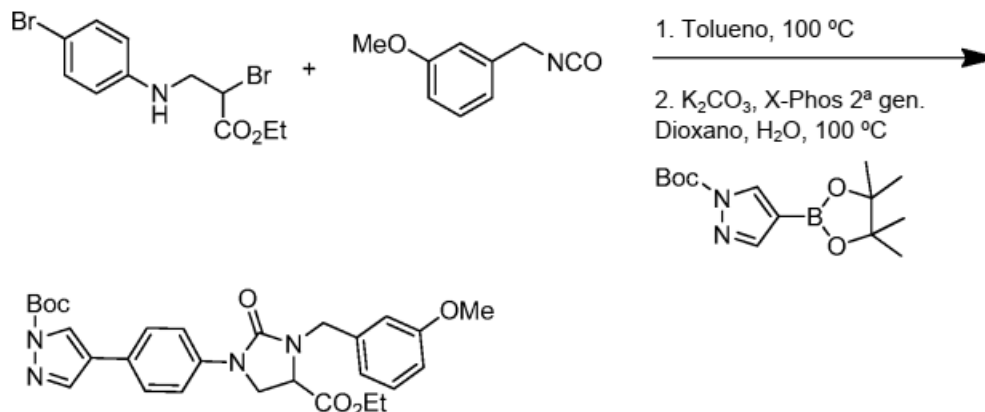


Ejemplo 37A: 2-Bromo-3-((4-bromofenil)amino)propanoato de etilo



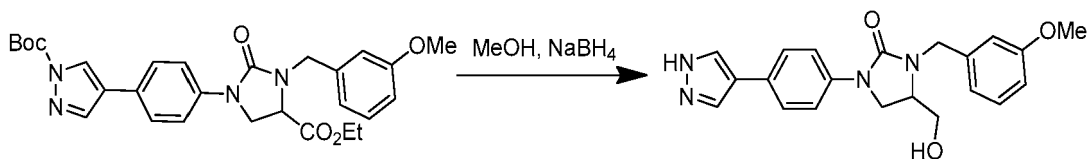
A una solución de 4-bromoanilina (4,00 g, 23,3 mmol) en tolueno (25 ml), se le añadió TEA (9,72 ml, 69,8 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C, después se añadió gota a gota 2,3-dibromopropanoato de etilo (3,38 ml, 23,3 mmol) en tolueno (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 50 h, después se concentró. El residuo se disolvió en DCM mínimo y se precipitó añadiendo éter de petróleo. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-30 %/hexanos) para proporcionar 700 mg de un sólido gomoso de color pardo. EM (IEN) m/z : 350,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 6,58 - 6,64 (m, 2 H) 4,47 (dd, $J = 8,38, 6,16$ Hz, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 2 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 3,48 (dd, $J = 14,31, 6,14$ Hz, 1 H) 1,19 (t, $J = 7,08$ Hz, 3 H).

Ejemplo 37B: 4-(4-(4-(Etoxicarbonil)-3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución del Ejemplo 37A (300 mg, 0,855 mmol) en tolueno (5 ml), se le añadió 1-(isocianatometil)-3-metoxibenceno (209 mg, 1,28 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla se concentró, después se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar 230 mg de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido gomoso. A una solución de este producto y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (312 mg, 1,06 mmol) en DMF (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió K₂CO₃ (220 mg, 1,59 mmol). La mezcla se desgasificó, después se trató con un precatalizador XPhos de 2ª generación (25 mg, 0,032 mmol) y se desgasificó de nuevo. La mezcla se calentó a 85 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de un lecho de CELITE®, aclarándose con acetato de etilo. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar 150 mg del Ejemplo 37B. EM (IEN) m/z : 521,6 (M+H)⁺.

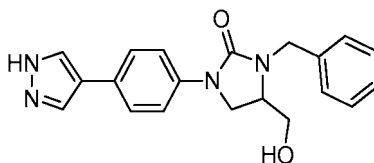
Ejemplo 37



A la solución del Ejemplo 37B (150 mg, 0,288 mmol) en etanol (5 ml), se le añadió NaBH₄ (54,5 mg, 1,441 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Los volátiles se retiraron, después el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El acuoso se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 15 mg del Ejemplo 37. EM (IEN) *m/z*: 379,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 4 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 3 H) 4,98 (t, *J* = 5,21 Hz, 1 H) 4,68 (d, *J* = 15,50 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 15,50 Hz, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,54 - 3,65 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,15 min (Método E), 1,16 min (Método F).

Ejemplo 38

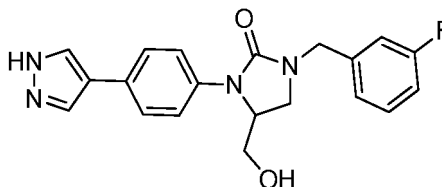
1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-bencil-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 37, sustituyendo 1-(isocianatometil)-3-metoxibenceno por (isocianatometil)benceno proporcionó el Ejemplo 38. EM (IEN) *m/z*: 349,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,52 - 7,61 (m, 4 H) 7,25 - 7,38 (m, 5 H) 4,98 (s, 1 H) 4,72 (d, *J* = 15,50 Hz, 1 H) 4,22 (d, *J* = 15,56 Hz, 1 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 3 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,14 min (Método E), 1,14 min (Método F).

Ejemplo 39

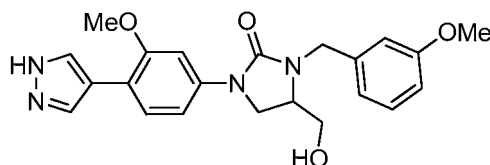
3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con la ruta para la preparación del Ejemplo 30, la sustitución de bencilamina por 3-fluorobencilamina proporcionó el Ejemplo 39. EM (IEN) *m/z*: 367,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (s a, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,41 (td, *J* = 7,95, 5,99 Hz, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 3 H) 4,95 (t, *J* = 5,40 Hz, 1 H) 4,44 - 4,50 (m, 1 H) 4,40 (dc, *J* = 8,85, 4,50 Hz, 1 H) 4,31 - 4,36 (m, 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 3 H); RMN ¹⁹F (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -113,407; TR de HPLC = 1,12 min (Método E), 1,11 min (Método F).

Ejemplo 40

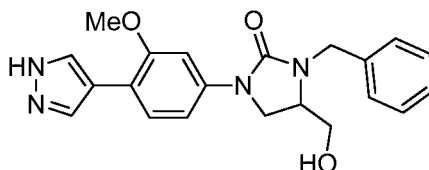
4-(Hidroximetil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 37, sustituyendo 4-bromoanilina por 4-bromo-2-metoxianilina proporcionó el Ejemplo 40. EM (IEN) *m/z*: 409,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (s a, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,58 - 7,51 (m, 2 H) 7,27 (t, *J* = 8,1 Hz, 1 H) 7,04 (dd, *J* = 2,2, 8,5 Hz, 1 H) 6,91 - 6,81 (m, 3 H) 5,00 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H) 4,68 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H) 3,97 - 3,90 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,68 - 3,47 (m, 4 H); TR de HPLC = 1,16 min (Método E), 1,22 min (Método F).

Ejemplo 41

3-Bencil-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona



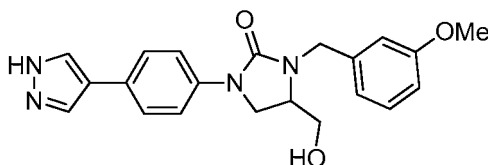
El Ejemplo 41 se preparó de acuerdo con la ruta general usada para preparar el Ejemplo 37. EM (IEN) m/z : 379,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (s, 1 H) 8,05 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,25 - 7,39 (m, 5 H) 7,04 (dd, J = 8,53, 2,20 Hz, 1 H) 5,00 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 4,72 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 4,22 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 3,93 (t, J = 8,82 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,55 - 3,67 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H); TR de HPLC = 1,14 min (Método E), 1,20 min (Método F).

Ejemplo 42

(+)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

Ejemplo 43

(-)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



El Ejemplo 37 racémico se separó en sus enantiómeros a través de cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: CHIRALPAK® OJ-H (250 x 4,6 mm), 5 μ m, el codisolvente es (DEA al 0,25 % en MeOH) al 4 %] para proporcionar el Ejemplo 42 seguido del Ejemplo 43.

Datos para el Ejemplo 42: EM (IEN) m/z : 379,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,53 - 7,61 (m, 4 H) 7,27 (t, J = 8,00 Hz, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 3 H) 4,99 (s a, 1 H) 4,68 (d, J = 15,50 Hz, 1 H) 4,18 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,54 - 3,64 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H); TR de HPLC = 7,56 min (Método A), 7,46 min (Método B).

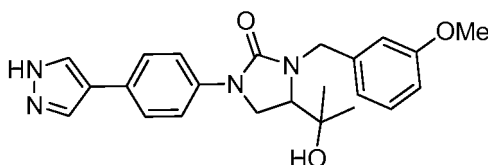
Datos para el Ejemplo 43: EM (IEN) m/z : 379,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,53 - 7,61 (m, 4 H) 7,27 (t, J = 7,94 Hz, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 3 H) 4,99 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 4,68 (d, J = 15,50 Hz, 1 H) 4,19 (d, J = 15,50 Hz, 1 H) 3,87 - 3,93 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,55 - 3,65 (m, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H); TR de HPLC = 7,56 min (Método A), 7,34 min (Método B).

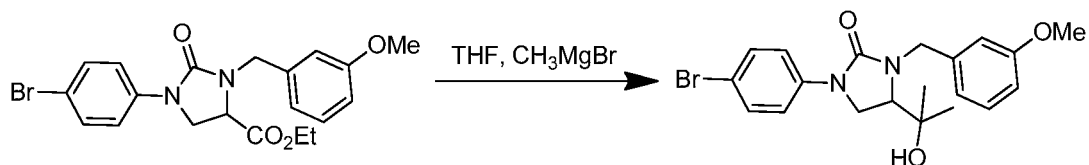
Ejemplo 44

(-)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

Ejemplo 45

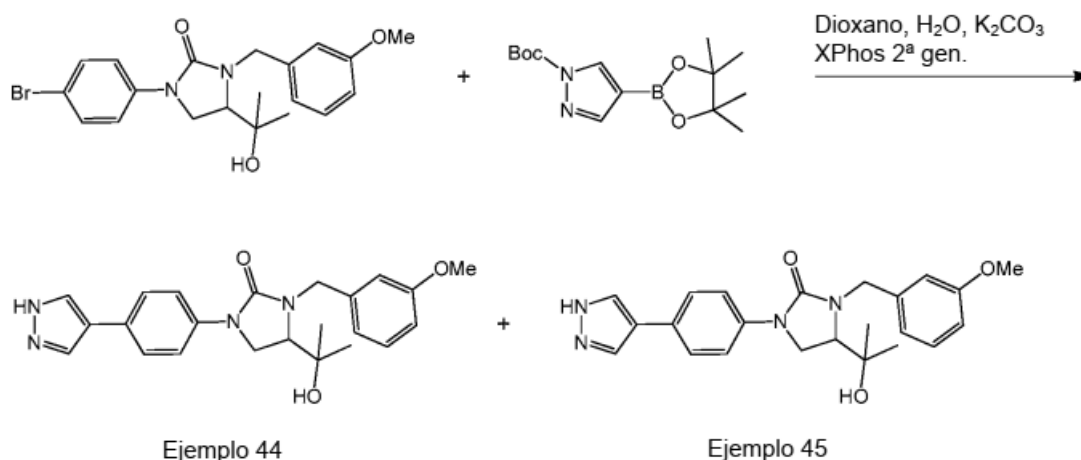
(+) -1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

**Ejemplo 44A: 1-(4-Bromofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona**



A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-2-oximidazolidin-4-carboxilato de etilo (la cual se preparó como un intermedio en el Ejemplo 37) (270 mg, 0,623 mmol) en THF (10 ml) a -20 °C, se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico) (1,04 ml, 3,12 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a 16 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 190 mg del Ejemplo 44A en forma de un aceite viscoso de color amarillo, los cuales se usaron sin más purificación. EM (IEN) m/z: 419,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplos 44 y 45



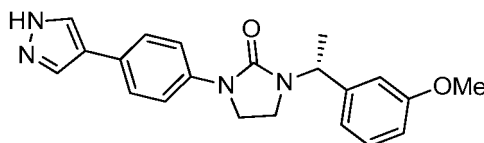
A una solución del Ejemplo 44A (190 mg, 0,453 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,680 mmol) y K₂CO₃ (188 mg, 1,36 mmol). La mezcla se desgasificó, después se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (21 mg, 0,027 mmol). La mezcla se desgasificó, después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa, después los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: CHIRALPAK® IC (250 x 2,1 mm), 5 µm, el codisolvente es MeOH al 40 % MeOH] para proporcionar el Ejemplo 44 seguido del Ejemplo 45.

Datos para el Ejemplo 44: EM (IEN) m/z: 407,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H) 7,25 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 3 H) 4,79 (d, J = 15,20 Hz, 2 H) 4,48 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,50 (c, J = 5,63 Hz, 2 H) 1,11 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); TR de HPLC = 8,17 min (Método A), 7,72 min (Método B).

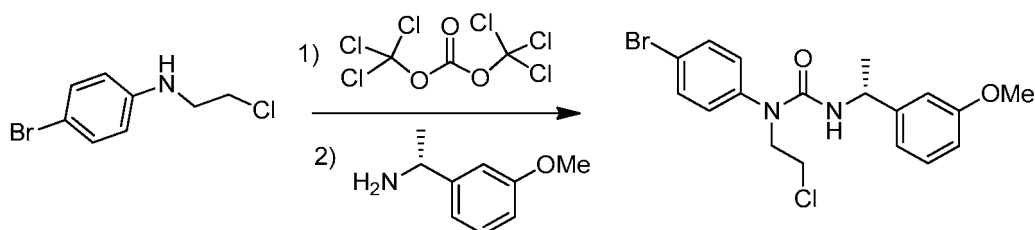
Datos para el Ejemplo 45: EM (IEN) m/z: 407,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,74 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H) 7,25 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 3 H) 4,79 (d, J = 15,30 Hz, 2 H) 4,48 (d, J = 15,30 Hz, 1 H) 3,81 - 3,90 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 1,11 (d, J = 6,04 Hz, 6 H); TR de HPLC = 8,17 min (Método A), 7,72 min (Método B).

Ejemplo 46

(R)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona



Ejemplo 46A: (R)-1-(4-Bromofenil)-1-(2-cloroetil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil) urea



A una mezcla del Intermedio 1 (0,35 g, 1,49 mmol) y trietilamina (0,624 ml, 4,48 mmol) en cloroformo (10 ml) a 0 °C, se le añadió trifosgeno (0,531 g, 1,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a esta se le añadió gota a gota (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (0,226 g, 1,492 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con HCl 0,5 N y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el Ejemplo 46A, el cual se usó sin más purificación. EM (IEN) *m/z*: 411,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

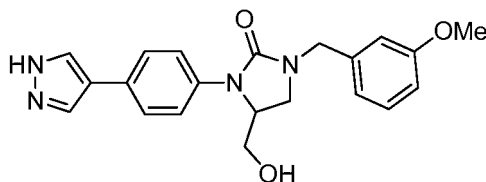
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1, el Ejemplo 46A se convirtió al Ejemplo 46. EM (IEN) *m/z*: 363,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H), 8,11 (s a, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 7,55 (s, 4 H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 6,97 - 6,83 (m, 3 H), 5,18 - 5,07 (m, 1 H), 3,83 - 3,76 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,57 - 3,46 (m, 1 H), 3,17 - 3,06 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); TR de HPLC = 1,44 min (Método E), 1,47 min (Método F).

Ejemplo 47

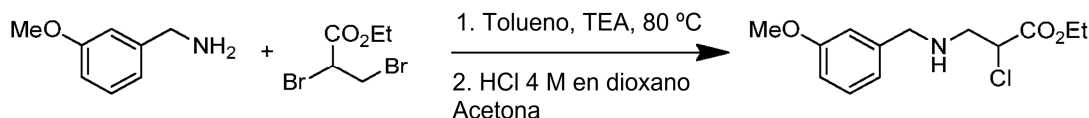
(-)-3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

Ejemplo 48

(+)-3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

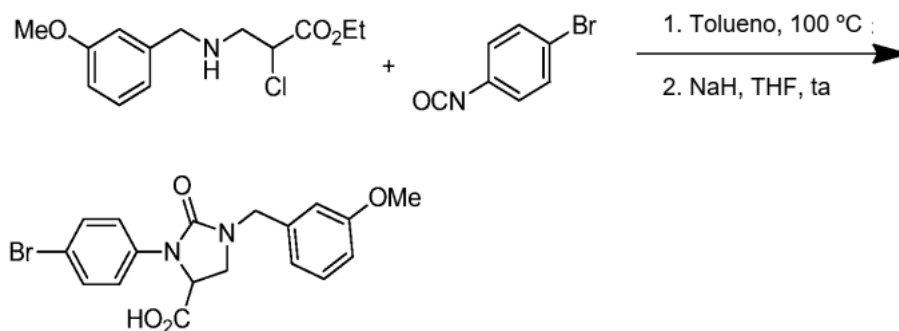


Ejemplo 47A: 2-Cloro-3-((3-metoxibencil)amino)propanoato de etilo



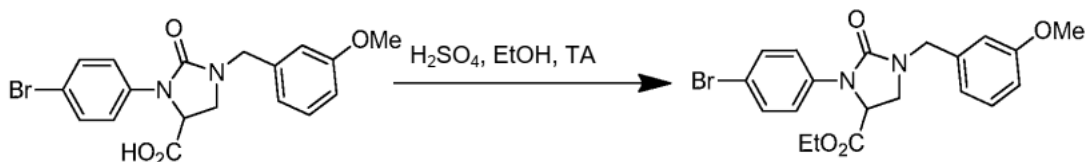
A una solución de (3-metoxifenil)metanamina (2,00 g, 14,6 mmol) en tolueno (30 ml), se le añadieron TEA (8,13 ml, 58,3 mmol) y 2,3-dibromopropanoato de etilo (3,79 g, 14,6 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo. El aceite se disolvió en acetona (45 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con HCl 4 M en dioxano (13,4 ml, 53,6 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un líquido de color amarillo, el cual se basificó con NaHCO₃ al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar 390 mg del Ejemplo 47A en forma de un líquido amarillo. EM (IEN) *m/z*: 272,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 47B: Ácido 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



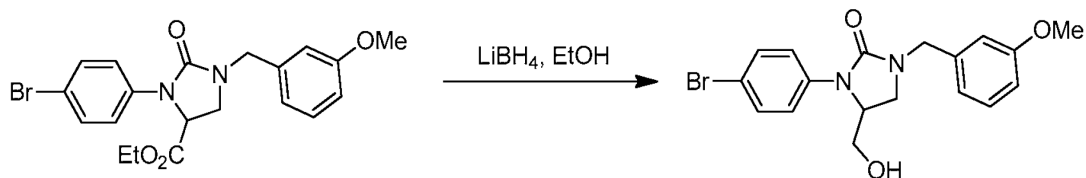
A la solución del Ejemplo 47A (390 mg, 1,44 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió 1-bromo-4-isocianatobenceno (313 mg, 1,58 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h, después se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió a 0 °C, después se trató con NaH (69,9 mg, 2,77 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La reacción se interrumpió con agua enfriada con hielo y se acidificó con HCl 1,5 N a pH 2, después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 550 mg del Ejemplo 47B en forma de un sólido gomoso de color pardo, los cuales se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 405,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 47C: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo



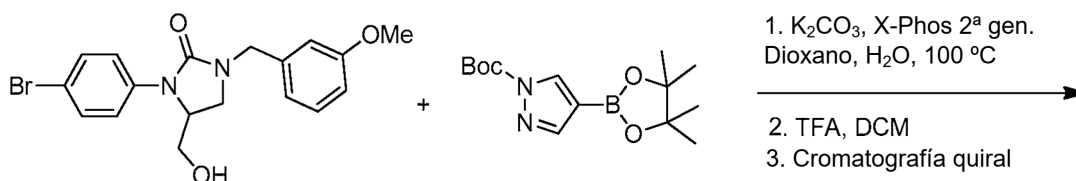
A la solución del Ejemplo 47B (550 mg, 1,36 mmol) en etanol (15 ml), se le añadió H₂SO₄ (0,289 ml, 5,43 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El residuo se basificó con NaHCO₃ ac. al 10 %, después se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar 180 mg del Ejemplo 47C en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 435,1 (M+H)⁺.

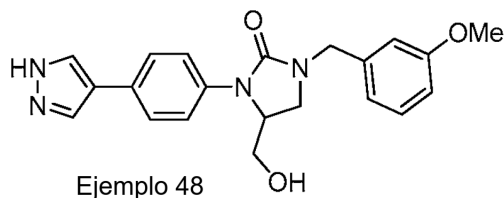
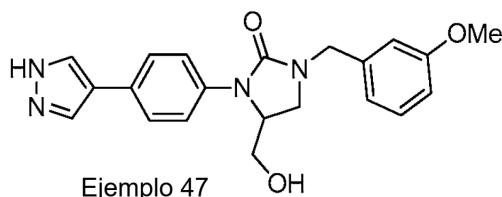
Ejemplo 47D: 3-(4-Bromofenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A una solución del Ejemplo 47C (180 mg, 0,415 mmol) en etanol (10 ml) a 0 °C, se le añadió LiBH₄ (36,2 mg, 1,662 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. El producto se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 140 mg del Ejemplo 47D en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 391,1 (M+H)⁺.

Ejemplos 47 y 48





A la solución del Ejemplo 47D (140 mg, 0,358 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (137 mg, 0,465 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió K_2CO_3 (148 mg, 1,07 mmol). La mezcla se desgasificó, después se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (16,9 mg, 0,021 mmol), se desgasificó, después se calentó a 95 °C durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), después se trató con TFA (0,20 ml). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa, después los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos [Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6 mm), 5 μ , el codisolvente es (DEA al 0,25 % en metanol) al 45 %] para proporcionar 19 mg del Ejemplo 47 y 18 mg del Ejemplo 48, ambos en forma de un sólido de color blanco.

Datos para el Ejemplo 47: EM (IEN) m/z : 379,4 ($M+H$)⁺; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,76 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 3 H) 4,95 (s a, 1 H) 4,25 - 4,45 (m, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 1 H); TR de HPLC = 7,35 min (Método A), 7,35 min (Método B).

Datos para el Ejemplo 48: EM (IEN) m/z : 379,4 ($M+H$)⁺; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12,83 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 6,82 - 6,90 (m, 3 H) 4,95 (s a, 1 H) 4,26 - 4,45 (m, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,38 - 3,51 (m, 3 H) 3,29 (d, J = 4,27 Hz, 1 H); TR de HPLC = 7,36 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se prepararon de un modo similar como el Ejemplo 1. El isocianato y el ácido borónico apropiados se usan para cada Ejemplo.

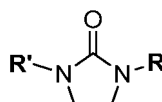
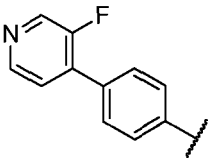
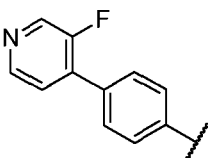
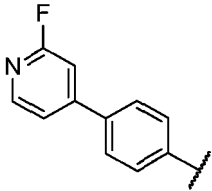
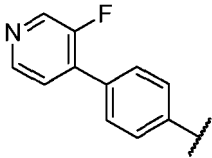


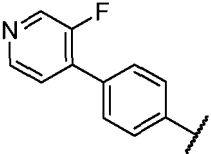
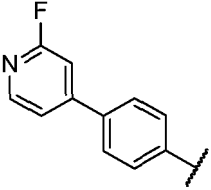
Tabla 2

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
49	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil) imidazolidin-2-ona	366,2	C: 2,16 D: 2,51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,63 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,99, 1,04 Hz, 1 H), 7,76 - 7,80 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 7,65 (dd, J = 7,12, 4,99 Hz, 1 H), 7,43 (td, J = 7,98, 5,80 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 3,87 - 3,94 (m, 2 H), 3,40 - 3,48 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,112, - 133,645
50	3-metoxibencilo		1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	378,2	C: 2,11 D: 2,47	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,63 (d, J = 2,95 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 5,02, 1,00 Hz, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H), 7,68 - 7,72 (m, 2 H), 7,65 (dd, J = 7,15, 5,02 Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 1 H), 6,85 - 6,92 (m, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 3,89 (dd, J = 9,00, 7,00 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (dd, J = 8,00, 6,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 133,646

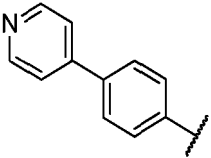
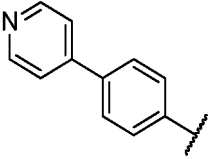
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
51	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil) imidazolidin-2-ona	366,2	C: 2,67 D: 2,68	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,27 (d, J = 5,33 Hz, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 9,04 Hz, 2 H), 7,71 (dt, J = 5,24, 1,90 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,43 (td, J = 8,00, 6,02 Hz, 1 H), 7,11-7,20 (m, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 3,91 (dd, J = 8,97, 6,96 Hz, 2 H), 3,44 (dd, J = 10,00, 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 69,267, -133,358
52	bencilo		1-bencil-3-(4-(3-fluoropiridin-4-il) fenil) imidazolidin-2-ona	348,2	C: 2,09 D: 2,45	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,63 (d, J = 2,95 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J = 4,96, 1,07 Hz, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 7,65 (dd, J = 7,15, 5,02 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 3,89 (dd, J = 10,00, 8,40 Hz, 2 H), 3,41 (dd, J = 10,00, 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 133,887

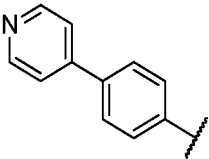
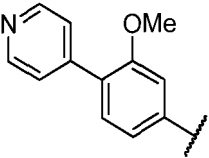
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
53	fenetilo		1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-3-fenetilimidazolidin-2-ona	362,2	C: 2,21 D: 2,58	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,62 (d, J = 2,89 Hz, 1 H), 8,47 (dd, J = 4,96, 0,94 Hz, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 3 H), 7,26 - 7,34 (m, 4 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H), 3,83 (dd, J = 9,10, 6,90 Hz, 2 H), 3,43 - 3,52 (m, 4 H), 2,85 (t, J = 7,44 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 133,667
54	3-metoxibencilo		1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	378,2	C: 2,57 D: 2,63	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 (d, J = 5,33 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 7,74 - 7,79 (m, 2 H), 7,71 (dt, J = 5,30, 1,87 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 6,84 - 6,92 (m, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 3,89 (dd, J = 9,00, 7,00 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,40 (dd, J = 9,60, 8,40 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F: (400 MHz, DMSO-d ₆) - 69,003

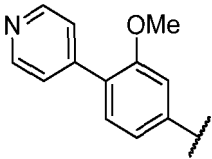
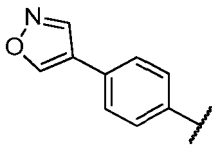
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
55	bencilo		1-bencil-3-(4-(piridin-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona, TFA	330,2	E: 1,08 F: 1,61	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (d, J = 6,46 Hz, 2 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,00 - 8,06 (m, 2 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 3 H) 4,50 (s, 2 H) 3,92 (dd, J = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,42 (dd, J = 10,00, 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,290
56	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(4-(piridin-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona, TFA	348,2	E: 1,11 F: 1,65	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (d, J = 6,59 Hz, 2 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,00 - 8,07 (m, 2 H) 7,81 - 7,87 (m, 2 H) 7,44 (td, J = 7,98, 5,87 Hz, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 3 H) 4,46 (s, 2 H) 3,91 - 3,98 (m, 2 H) 3,45 (dd, J = 10,00, 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,296, -113,334

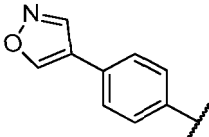
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
57	2-fluorobencilo		1-(2-fluorobencil)-3-(4-(piridin-4-il) fenil)imidazolidin-2-ona, TFA	348,2	E: 1,11 F: 1,64	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,80 (d, J = 6,46 Hz, 2 H) 8,17 - 8,22 (m, 2 H) 8,00 - 8,06 (m, 2 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 3,92 (dd, J = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,45 (t, J = 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,294, -118,881
58	2-fluoro-5-metoxibencilo		1-(2-fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona, TFA	408,3	E: 1,22 F: 1,72	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,77 (s a, 2 H) 8,05 (s a, 2 H) 7,67 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J = 8,66, 1,88 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 6,90 - 6,95 (m, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 3,93 (dd, J = 9,13, 6,87 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,46 (t, J = 8,0 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,217, -129,774

(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
59	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenil) imidazolidin-2-ona, TFA	378,2	E: 1,18 F: 1,70	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,77 (d, J = 6,15 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 6,65 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 8,66 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,26 (dd, J = 8,66, 2,07 Hz, 1 H) 7,12 - 7,20 (m, 3 H) 4,46 (s, 2 H) 3,95 (dd, J = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,45 (dd, J = 10,00, 8,00 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,237, -113,322
60	bencilo		1-bencil-3-(4-(isoxazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona	320,2	E: 1,09 F: 1,48	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,90 (s a, 1H) 7,94 (s, 1 H) 7,57- 7,65 (m, 3H) 7,29 - 7,39 (m, 6 H) 4,39 (s, 2 H) 3,79 - 3,83 (m, 2 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H)

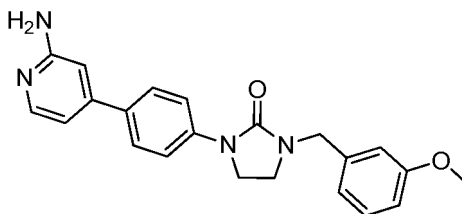
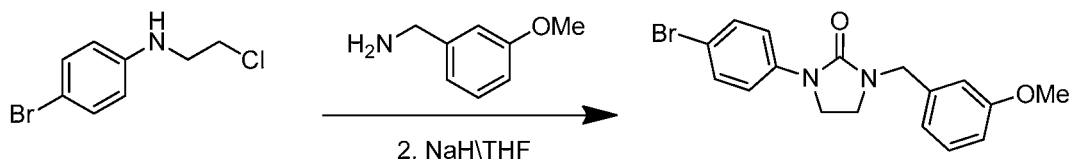
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
61	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(4-(isoxazol-4-il) fenil)imidazolidin-2-ona	338,2	E: 1,51 F: 1,12	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,82 (s, 1H) 7,93 (s, 1H) 7,55 - 7,60 (m, 3 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 7,11-7,18 (m, 3 H) 4,41 (s, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,144

Ejemplo 62

1-(4-(2-Aminopiridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona, TFA

5

**Ejemplo 62A: 1-(4-Bromofenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona 1. trifosgeno**

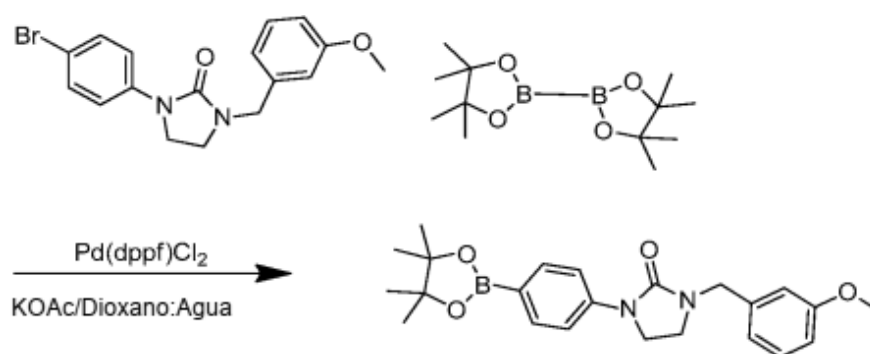
10

A una solución del Intermedio 1 (1,00 g, 4,26 mmol) en CHCl₃ (10 ml) a 0 °C, se le añadió TEA (1,78 ml, 12,8 mmol), seguido de bis(triclorometil)carbonato (1,52 g, 5,12 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadió (3-metoxifenil)metanamina (0,828 ml, 6,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó por HCl al 5 %. La mezcla se extrajo por DCM. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener un aceite de color amarillo. El producto se disolvió en THF (15 ml) y se enfrió a 0 °C y se trató con NaH (0,203 g, 8,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, después se enfrió a 0 °C y se trató con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración. EM (IEN) *m/z*: 361,0 (M+H)⁺.

15

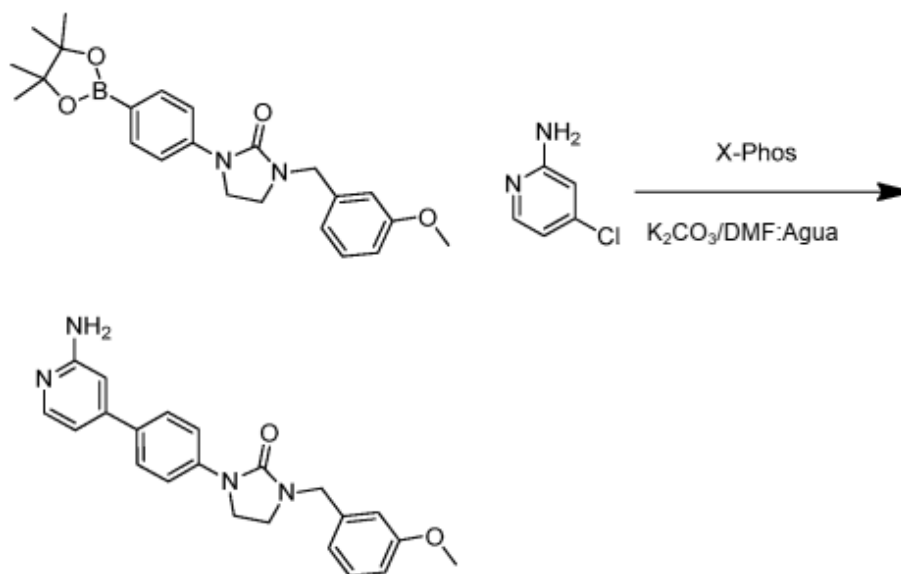
Ejemplo 62B: 1-(3-Metoxibencil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)imidazolidin-2-ona

20



A una solución del Ejemplo 62B (0,800 g, 2,22 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,675 g, 2,66 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadió acetato potásico (0,652 g, 6,64 mmol) y la mezcla de reacción resultante se desgasificó. Se añadió un complejo Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (0,181 g, 0,221 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo, después se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®, después el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-20 %/Hex) para obtener 0,850 g del Ejemplo 62B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 409,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,58 - 7,64 (m, 4 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 1,28 (s, 12 H).

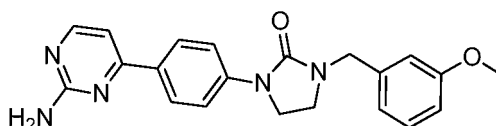
Ejemplo 62



A una solución del Ejemplo 62B (0,080 g, 0,196 mmol), 4-cloropiridin-2-amina (0,025 g, 0,196 mmol) en DMF (2 ml) y agua (0,3 ml), se le añadió K₂CO₃ (0,081 g, 0,588 mmol). La mezcla se desgasificó usando N₂, después se cargó con un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,031 g, 0,039 mmol) y la reacción se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarándose con MeOH y el filtrado se evaporó. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1 mg del Ejemplo 62. EM (IEN) *m/z*: 375,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93(d, *J* = 9,60 Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,64 - 7,69 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 4 H) 6,79 (s, 1 H) 4,38 (s, 2 H) 3,86 (dd, *J* = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,39 - 3,43 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,18 min (Método E), 1,50 min (Método F).

Ejemplo 63

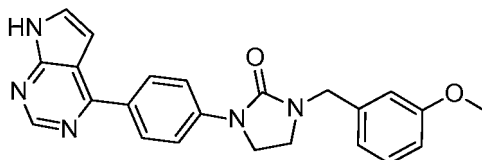
1-(4-(2-Aminopirimidin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62, se preparó el Ejemplo 63. EM (IEN) m/z : 376,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,25 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 2 H) 7,72 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (d, J = 5,33 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 3 H) 6,58 (s, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 3,88 (dd, J = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,14 min (Método E), 1,41 min (Método F).

Ejemplo 64

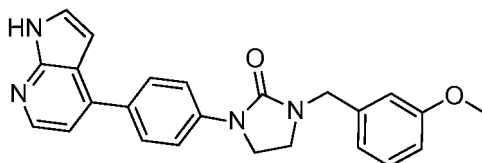
1-(4-(7H-Pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62, se preparó el Ejemplo 64. EM (IEN) m/z : 400,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,54 (s a, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 8,19 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,01 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 3 H) 4,41 (s, 2 H) 3,93 (dd, J = 9,16, 6,78 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,14 min (Método E), 1,48 min (Método F).

Ejemplo 65

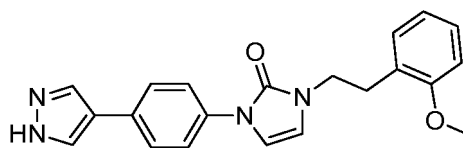
1-(4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



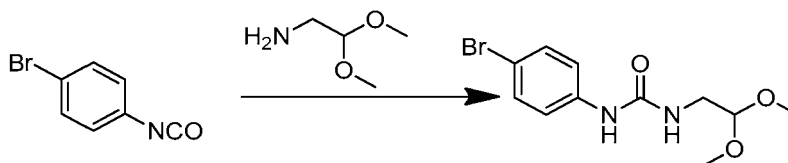
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62, se preparó el Ejemplo 65. EM (IEN) m/z : 399,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,91 (s a, 1 H) 8,30 (d, J = 5,15 Hz, 1 H) 7,80 (s, 4 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 6,84 - 6,92 (m, 3 H) 6,70 (dd, J = 3,45, 1,82 Hz, 1 H) 4,40 (s, 2 H) 3,90 (dd, J = 9,07, 6,93 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H); TR de HPLC = 1,69 min (Método E), 1,28 min (Método F).

Ejemplo 66

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metoxifenetil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

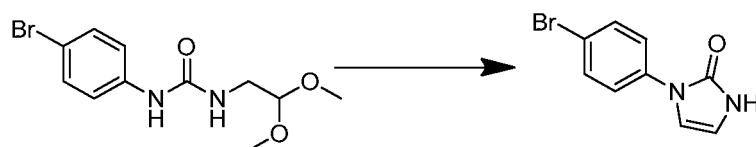


Ejemplo 66A: 1-(4-Bromofenil)-3-(2,2-dimetoxietil)urea



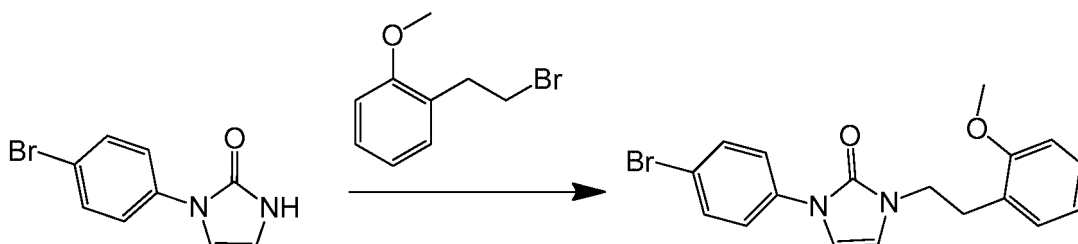
A una mezcla de 2,2-dimetoxietanamina (1,64 ml, 15,2 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota 1-bromo-4-isocianatobenceno (3,00 g, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo para proporcionar el Ejemplo 66A (4,50 g, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 271,0 (M-OMe)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 6,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,29 (s, 6H), 3,20 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

Ejemplo 66B: 1-(4-Bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona



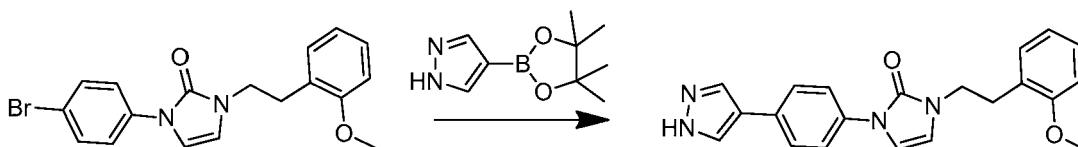
A HCl 1,5 M (49,5 ml, 74,2 mmol), se le añadió 1-(4-bromofenil)-3-(2,2-dimetoxietil)urea (4,50 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después la mezcla de reacción se basificó con NaHCO₃ ac. saturado. El producto se extrajo con DCM y el extracto combinado se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 66B (3,00 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 238,9 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s a, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,65 - 7,54 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 3,0, 2,3 Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H).

10 Ejemplo 66C: 1-(4-Bromofenil)-3-(2-metoxifenetil)-1H-imidazol-2(3H)-ona



A una mezcla del Ejemplo 66B (0,10 g, 0,42 mmol) y K₂CO₃ (0,116 g, 0,837 mmol) en acetonitrilo (5 ml), se le añadió 1-(2-bromoetil)-2-metoxibenceno (0,135 g, 0,627 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 66C en forma de un aceite de color amarillo, el cual que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 373,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 66



Una mezcla del Ejemplo 66C (0,45 g, 0,615 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,239 g, 1,23 mmol) y K₂CO₃ (0,255 g, 1,85 mmol) en DMF (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó con N₂. Se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (0,073 g, 0,092 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, después se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 5 mg del Ejemplo 66 en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 361,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,63 - 6,57 (m, 1H), 4,32 - 4,26 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 3H), 3,10 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); TR de HPLC = 1,37 min (Método E), 1,40 min (Método F).

Los Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon siguiendo la ruta para preparar el Ejemplo 66.

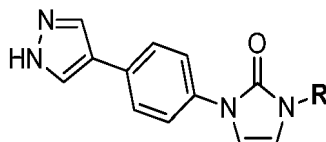


Tabla 3

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
67	4-fluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(4-fluorobencil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	335,2	E: 1,24 F: 1,28	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,28 - 7,82 (m, 2H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,08 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 4,79 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -114,65 (s, 1F)
68	2,6-difluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(2,6-difluorobencil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	353,2	E: 1,24 F: 1,28	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,46 (quint., J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -114,10 (s, 1F)
69	2-fluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(2-fluorobencil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	335,2	E: 1,25 F: 1,29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,30 - 7,79 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 4H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -118,36 (s, 1F)
70	3-fluorobencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3-fluorobencil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	335,2	A: 8,43 B: 8,14	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 4H), 6,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -113,03 (s, 1F)
71	2-fluorofenetilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(2-fluorofenetil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	349,2	A: 8,69 B: 8,32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,03 - 12,88 (m, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -118,80 (s, 1F)
72	1-feniletilo	(+)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-feniletil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	331,2	A: 5,94 B: 8,47	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,90 (s a, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,73 - 7,61 (m, 4H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
73	1-feniletilo	(-)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-feniletil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	331,2	A: 5,93 B: 8,47	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
74	3-(difluorometoxi)bencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3-(difluorometoxi)bencil)- 1H-imidazol-2(3H)-ona	383,2	A: 8,86 B: 8,54	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 5H), 6,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -81,82 (s, 2F)

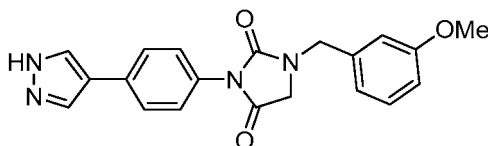
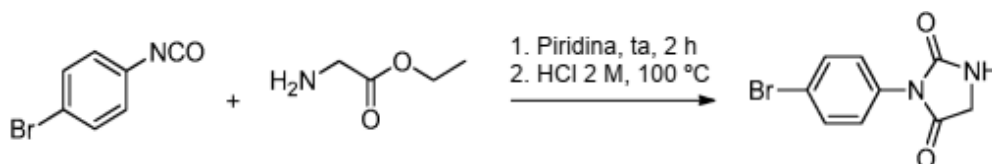
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
75	3-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3-metoxibencil)-1H- imidazol-2(3H)-ona	347,2	A: 8,26 B: 7,99	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,69 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 6,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H)
76	fenetilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-fenil-1H-imidazol-2(3H)- ona	331,2	G: 13,12 H: 12,25	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,35 - 7,18 (m, 5H), 7,01 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H)
77	3-fluoro-5-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	A: 8,68 B: 8,38	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,95 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,09 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -111,35 (s, F)
78	2-fluoro-3-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(2-fluoro-3-metoxibencil)- 1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	G: 12,63 H: 11,81	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,77 - 7,60 (m, 4H), 7,18 - 7,05 (m, 3H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -141,12 (s, F)
79	2-fluoro-5-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(2-fluoro-5-metoxibencil)- 1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	G: 13,19 H: 12,32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,73 - 7,61 (m, 4H), 7,17 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -129,21 (s, F)

Ejemplo 80

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona

5

**Ejemplo 80A: 3-(4-Bromofenil)imidazolidin-2,4-diona**

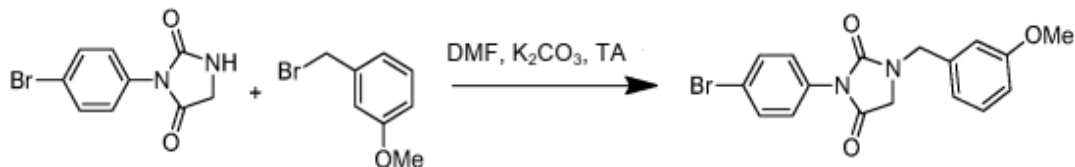
10

A una solución de 1-bromo-4-isocianatobenceno (500 mg, 2,53 mmol) en piridina (9 ml), se le añadió 2-aminoacetode etilo, HCl (352 mg, 2,53 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, después se concentró hasta un sólido gomoso de color amarillo. El sólido se calentó a 100 °C en HCl ac. 2 M (10 ml) durante una noche, después se enfrió a ta. La mezcla se diluyó con agua, después el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua

15

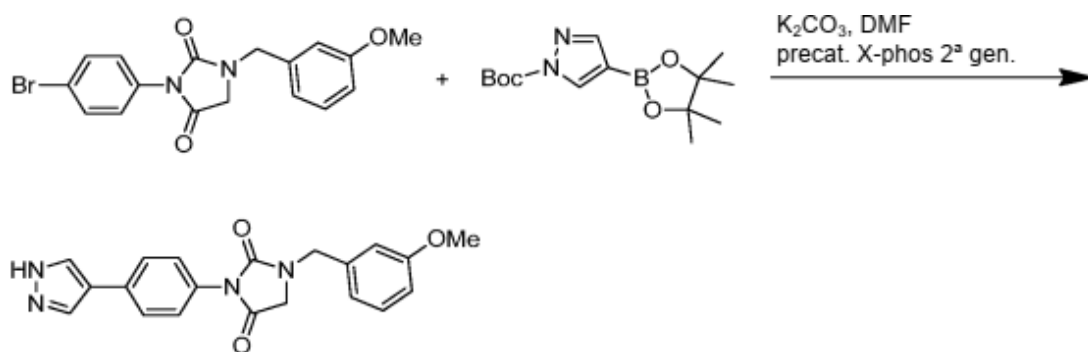
y éter de petróleo y se secó para dar 500 mg del Ejemplo 80A en forma de un sólido de color blanco, los cuales se usaron sin más purificación. EM (IEN) m/z : 255,4 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 80B: 3-(4-Bromofenil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona



A una solución del Ejemplo 80A (150 mg, 0,588 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron K_2CO_3 (122 mg, 0,882 mmol) y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (118 mg, 0,588 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, después el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter de petróleo, y se secó para dar 170 mg del Ejemplo 80B en forma de un sólido de color blanquecino, los cuales se usaron sin más purificación. EM (IEN) m/z : 375,5 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 80



A una solución del Ejemplo 80B (100 mg, 0,267 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (118 mg, 0,400 mmol) y K_2CO_3 (111 mg, 0,800 mmol). La mezcla se desgasificó con N_2 , después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (12,6 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche, después se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 18 mg del Ejemplo 80. EM (IEN) m/z : 363,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,00 (s a, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 6,92 - 6,97 (m, 2 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H); TR de HPLC = 1,22 min (Método E), 1,25 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 80.

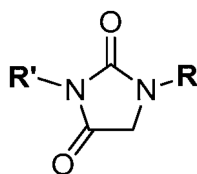
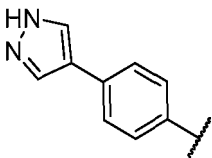
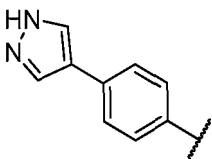
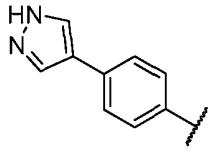
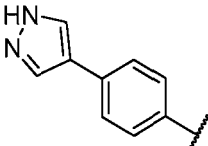
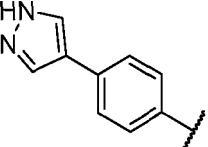
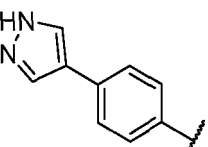
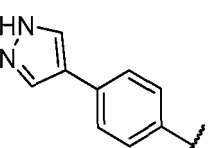


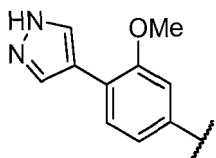
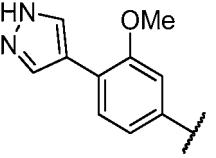
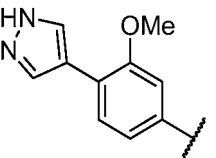
Tabla 4

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
81	3-fluorobencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluorobencil)imidazolidin-2,4-diona	351,2	E: 1,23 F: 1,26	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,43 (td, J = 7,89, 6,12 Hz, 1 H) 7,37 (c, J = 4,20 Hz, 2 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,11-7,17 (m, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -112,99
82	2-clorobencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2-clorobencil)imidazolidin-2,4-diona	367,2	E: 1,35 F: 1,38	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,11 (s a, 2 H) 7,70 - 7,75 (m, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 4 H) 4,68 (s, 2 H) 4,12 (s, 2 H)
83	2,5-difluorobencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2,5-difluorobencil)imidazolidin-2,4-diona	369,2	E: 1,27 F: 1,29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (s, 1 H) 8,10 (s, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 3 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 4,62 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -118,326, -124,026.

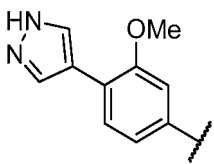
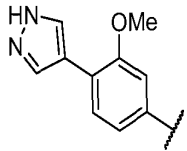
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
84	3-fluoro-5-metoxibencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona	381,2	E: 1,31 F: 1,33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,24 (s a, 1 H) 7,96 (s a, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 6,73 - 6,85 (m, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -101,44
85	fenetilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetilimidazolidin-2,4-diona	347,2	E: 1,26 F: 1,29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,21 - 7,37 (m, 7 H) 4,11 (s, 2 H) 3,61 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,90 (t, J = 7,44 Hz, 2 H)
86	2-fluorobencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(2-fluorobencil)imidazolidin-2,4-diona	351,2	E: 1,21 F: 1,24	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,99 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,48 (td, J = 7,73, 1,66 Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 3 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 118,54
87	bencilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-bencilimidazolidin-2,4-diona	333,2	E: 1,19 F: 1,23	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,09 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 5 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H)

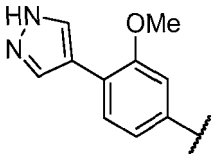
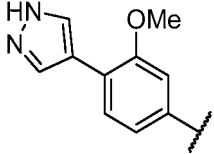
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
88	bencilo		1-bencil-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il) fenil) imidazolidin-2,4-diona	363,2	E: 1,23 F: 1,26	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,29 - 7,43 (m, 5 H) 7,10 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,19, 1,91 Hz, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H)
89	2-clorobencilo		1-(2-clorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona	397,2	E: 1,38 F: 1,42	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,09 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,11 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,22, 1,95 Hz, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H)
90	3-fluorobencilo		1-(3-fluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona	381,2	E: 1,27 F: 1,31	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,43 (td, J = 7,87, 6,09 Hz, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 2 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,99 (dd, J = 8,19, 1,91 Hz, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -113,21

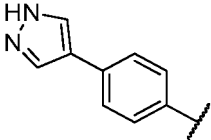
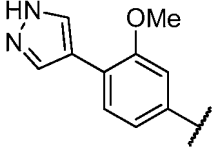
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
91	2-fluorobencilo		1-(2-fluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona, TFA	381,2	E: 1,25 F: 1,29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,70 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,49 (td, J = 7,73, 1,54 Hz, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,09 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 6,97 (dd, J = 8,22, 1,94 Hz, 1 H) 4,64 (s, 2 H) 4,08 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74,797, -118,487
92	2,5-difluorobencilo		1-(2,5-difluorobencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona, TFA	399,2	E: 1,28 F: 1,32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,41 (ddd, J = 8,94, 5,84, 3,17 Hz, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,94 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,22, 1,95 Hz, 1 H) 4,63 (s, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -75,068, -118,543, -124,225.

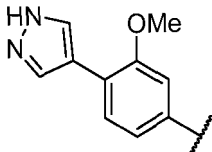
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
93	3- metoxibencilo		3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona, TFA	393,2	E: 1,25 F: 1,29	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,28 - 7,34 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J = 8,22, 1,94 Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,86 - 6,91 (m, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H)
94	3-fluoro-5- metoxibencilo		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona, TFA	399,2	E: 1,34 F: 1,38	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,71 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 8,19, 1,98 Hz, 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 3 H) 4,55 (s, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 74,886, -111,653

(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
95	1-feniletilo		3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletil)imidazolidin-2,4-diona	347,2	E: 1,30 F: 1,32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,09 (s, 2 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 4 H) 7,27 - 7,36 (m, 3 H) 5,30 (c, J = 7,09 Hz, 1 H) 4,24 (d, J = 17,57 Hz, 1 H) 3,85 (d, J = 17,57 Hz, 1 H) 1,58 (d, J = 7,15 Hz, 3 H)
96	1-feniletilo		3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-(1-feniletil)imidazolidin-2,4-diona	377,2	E: 1,35 F: 1,36	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,09 (s, 2 H) 7,70 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 4 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,10 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 6,98 (dd, J = 8,22, 1,95 Hz, 1 H) 5,32 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 4,25 (d, J = 17,57 Hz, 1 H) 3,97 (s, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 1,60 (d, J = 7,15 Hz, 3 H)

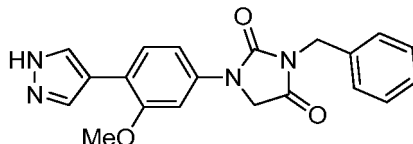
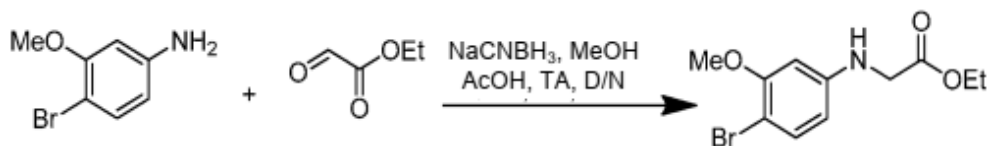
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
97	feniletilo		3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1-fenetilimidazolidin-2,4-diona	377,2	E: 1,31 F: 1,30	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 7,69 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 3 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 6,91 (dd, J = 8,16, 1,95 Hz, 1 H) 4,12 (s, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,61 (t, J = 7,47 Hz, 2 H) 2,91 (t, J = 7,47 Hz, 2 H).

Ejemplo 98

3-Bencil-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona

5

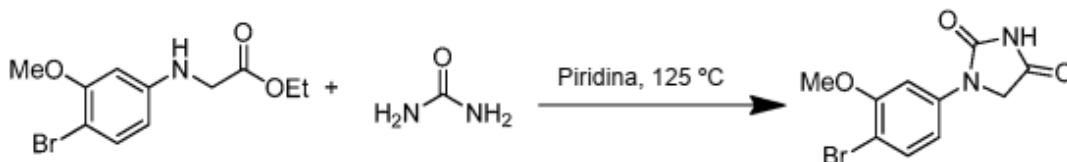
**Ejemplo 98A: 2-((4-Bromo-3-metoxifenil)amino)acetato de etilo**

10

A una solución de 4-bromo-3-metoxianilina (2,50 g, 12,4 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (2,94 ml, 14,9 mmol) en metanol (30 ml), se le añadieron cianoborohidruro sódico (1,17 g, 18,6 mmol) y ácido acético (0,708 ml, 12,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró para retirar metanol. El producto se neutralizó con NaHCO₃ ac. saturado, después el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua y éter de petróleo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar 2,00 g del Ejemplo 98A en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 288,4 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,18 (d, J = 11,5 Hz, 1 H) 6,34 (d, J = 3,6 Hz, 1 H) 6,18 - 6,20 (m, 1H) 6,08 (dd, J = 11,5, 3,6 Hz, 1 H) 4,12 (c, J = 9,5 Hz, 2 H) 3,91 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3H) 1,20 (t, J = 9,5 Hz, 3 H).

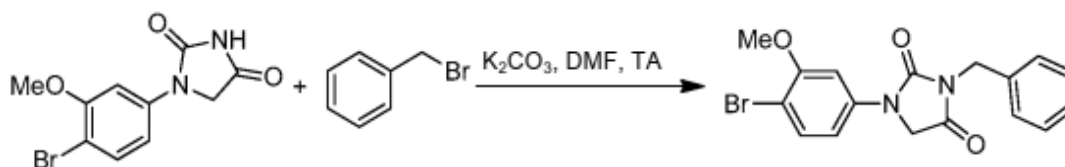
15

20

Ejemplo 98B: 1-(4-Bromo-3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona

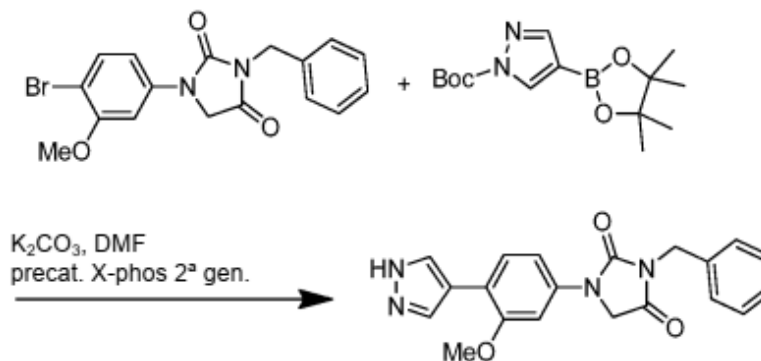
A una solución del Ejemplo 98A (2,00 g, 6,94 mmol) en piridina (10 ml), se le añadió urea (1,04 g, 17,4 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 50 h, después se enfrió a ta y se trató con éter de petróleo. El precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió de nuevo en DCM y se trató con éter de petróleo para dar un precipitado que se recogió por filtración para proporcionar 1,90 g del Ejemplo 98B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 285,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 98C: 3-Bencil-1-(4-bromo-3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-diona



A la solución del Ejemplo 98B (200 mg, 0,702 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron K₂CO₃ (145 mg, 1,052 mmol) y bromuro de bencilo (120 mg, 0,702 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, después se diluyó con agua para proporcionar un precipitado, el cual se recogió. El sólido se lavó con agua y éter de petróleo, y se secó para proporcionar 120 mg del Ejemplo 98C en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 375,5 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 98



A una solución del Ejemplo 98A (120 mg, 0,32 mmol) en DMF (3 ml) y agua (0,3 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (113 mg, 0,384 mmol) y K₂CO₃ (133 mg, 0,959 mmol). La mezcla se desgasificó con N₂, después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (15,1 mg, 0,019 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo, después estuvo a 100 °C durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo combinado se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 4 mg del Ejemplo 98. EM (IEN) m/z : 363,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (s a, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,63 (d, J = 8,41 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 4,45 Hz, 4 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,47, 2,26 Hz, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H); TR de HPLC = 1,44 min (Método E), 1,45 min (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 5 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 98.

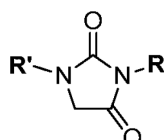
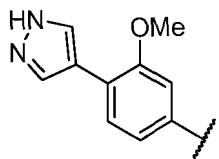
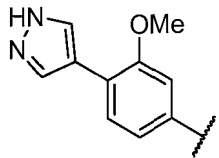
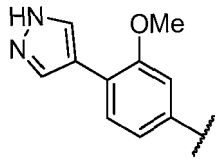
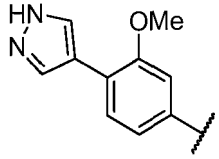


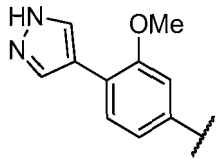
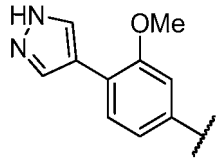
Tabla 5

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método HPLC, TR (min.)	RMN
99	2-fluorobencilo		3-(2-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil) imidazolidin-2,4-diona	381,2	E: 1,45 F: 1,46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,13 - 7,26 (m, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 118,21
100	3-fluorobencilo		3-(3-fluorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil) imidazolidin-2,4-diona	381,2	E: 1,49 F: 1,49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 2 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,16

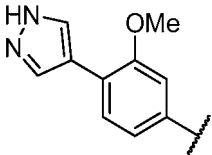
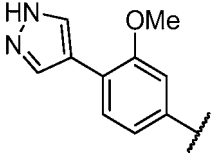
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
101	3-fluoro-5- etoxibencilo		3-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol- 4-il)fenil) imidazolidin-2,4- diona	411,2	E: 1,53 F: 1,54	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,47, 2,20 Hz, 1 H) 6,74 - 6,79 (m, 3 H) 4,64 (s, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 111,53
102	2,6- difluorobencilo		3-(2,6-difluorobencil)-1-(3- metoxi-4-(1H-pirazol-4- il)fenil)imidazolidin-2,4- diona	399,2	E: 1,43 F: 1,44	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 3 H) 4,74 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,79

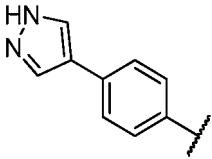
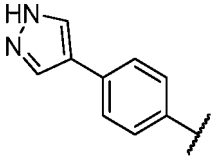
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
103	fenetilo		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-fenetilimidazolidin-2,4-diona	377,2	E: 1,51 F: 1,52	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,63 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,30 - 7,35 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 3 H) 7,14 (dd, J = 8,47, 2,26 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,67 - 3,72 (m, 2 H) 2,89 - 2,94 (m, 2 H)
104	2-clorobencilo		3-(2-clorobencil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2,4-diona	397,2	E: 1,56 F: 1,58	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,65 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 3 H) 7,17 (dd, J = 8,50, 2,23 Hz, 1 H) 4,74 (s, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H)

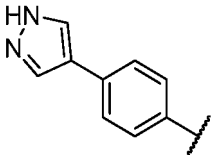
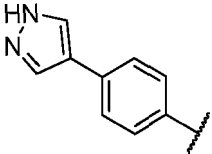
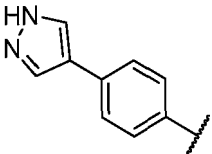
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
105	3- metoxibencilo		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona	393,2	E: 1,45 F: 1,46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,47, 2,20 Hz, 1 H) 6,90 - 6,95 (m, 2 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 4,64 (s, 4 H) 3,87 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H)
106	1-feniletilo		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-feniletil)imidazolidin-2,4-diona	377,2	E: 1,56 F: 1,57	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,62 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,50, 2,23 Hz, 1 H) 5,34 (c, J = 7,40 Hz, 1 H) 4,57 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 1,82 (d, J = 7,20 Hz, 3 H)

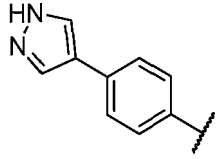
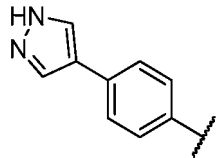
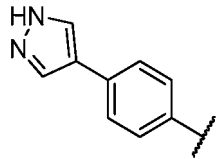
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
107	3-fluoro-5- metoxibencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3-fluoro-5- metoxibencil)imidazolidin- 2,4-diona	381,2	E: 1,37 F: 1,51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 4 H) 6,73 - 6,79 (m, 3 H) 4,64 (s, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 3,76 - 3,78 (m, 3 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 111,54
108	2,6- difluorobencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(2,6-difluorobencil) imidazolidin-2,4-diona	369,2	E: 1,26 F: 1,41	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 4 H) 7,43 (tt, J = 8,43, 6,60 Hz, 1 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,77

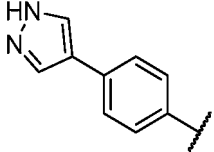
(continuación)

Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
109	1-feniletilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(1-feniletil)imidazolidin- 2,4-diona	347,2	E: 1,40 F: 1,54	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 4 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 5,33 (c, J = 7,22 Hz, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 2 H) 1,80 (d, J = 7,34 Hz, 3 H).
110	bencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-bencilimidazolidin-2,4- diona	333,2	E: 1,27 F: 1,42	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,91 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,57 - 7,64 (m, 4 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 5,33 (c, J = 7,22 Hz, 1 H) 4,48 - 4,58 (m, 2 H) 1,80 (d, J = 7,34 Hz, 3 H)
111	2-clorobencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(2- clorobencil)imidazolidin- 2,4-diona	367,1	E: 1,46 F: 1,55	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,05 (s, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 4 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 3 H) 4,72 (s, 2 H) 4,64 (s, 2 H)

(continuación)

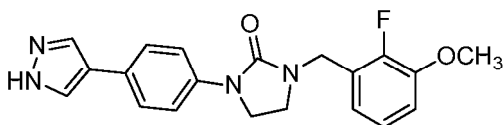
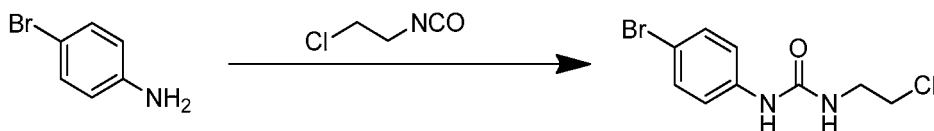
Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
112	3- metoxibencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(3-metoxibencil) imidazolidin-2,4-diona	363,2	E: 1,32 F: 1,43	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,04 (s a, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 4 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H)
113	fenetilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-fenetilimidazolidin-2,4- diona	347,2	E: 1,39 F: 1,49	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 7,56 - 7,65 (m, 4 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 3 H) 4,48 (s, 2 H) 3,68 (dd, J = 8,38, 6,81 Hz, 2 H) 2,90 (t, J = 7,56 Hz, 2 H)
114	3-fluorobencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)- 3-(3- fluorobencil)imidazolidin- 2,4-diona	351,2	E: 1,36 F: 1,46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,04 (s, 2 H) 7,59 - 7,66 (m, 4 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 1 H) 4,68 (s, 2 H) 4,60 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 113,17

(continuación)

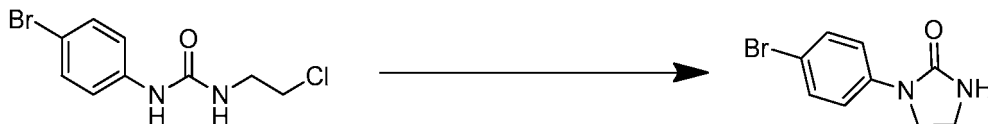
Ej.	R	R'	Nombre	CLEM (M+H)+	Método HPLC, TR (min.)	RMN
115	2,5- difluorobencilo		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(2,5-difluorobencil) imidazolidin-2,4-diona	369,2	E: 1,36 F: 1,46	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 4 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ - 118,54, - 123,68

Ejemplo 116

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

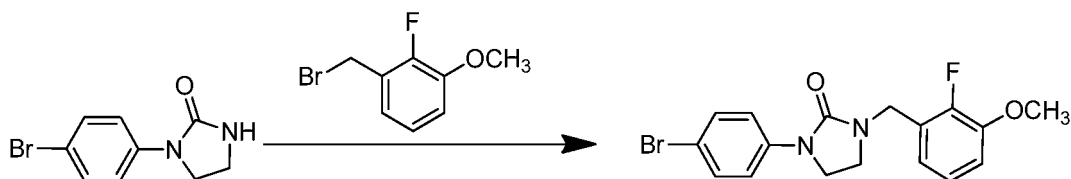
**Ejemplo 116A: 1-(4-Bromofenil)-3-(2-cloroetil)urea**

A una mezcla de 4-bromoanilina (5,00 g, 29,1 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0 °C, se le añadió lentamente 1-cloro-2-isocianatoetano (2,98 ml, 34,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se concentró. La mezcla del producto en bruto se purificó por trituración con éter de petróleo para proporcionar 6,00 g del Ejemplo 116A (rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 277,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 6,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,41 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 116B: 1-(4-Bromofenil)imidazolidin-2-ona

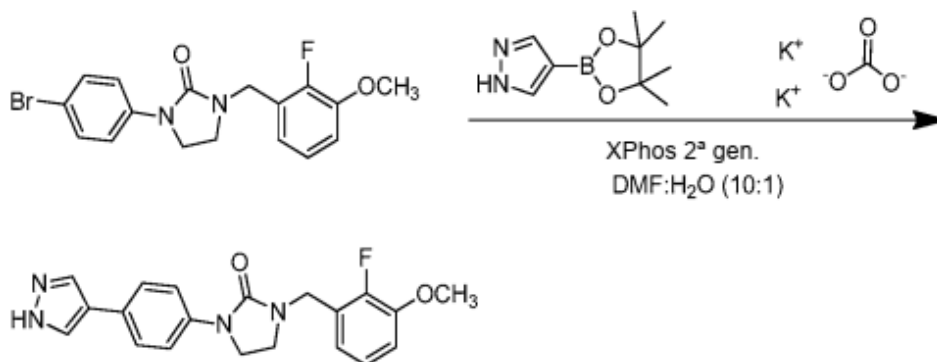
A una mezcla enfriada con hielo del Ejemplo 116A (8,00 g, 28,8 mmol) en THF (100 ml), se le añadió hidruro sódico (2,08 g, 860 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla se agitó a ta durante 16 h, después se inactivó con hielo y se diluyó en acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Este producto en bruto se purificó por trituración con éter de petróleo para proporcionar el Ejemplo 116B (5,00 g, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 241,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 - 7,35 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,82 (dd, *J* = 9,1, 6,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H).

Ejemplo 116C: 1-(4-Bromofenil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



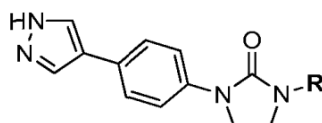
5 A una mezcla del Ejemplo 116B (0,200 g, 0,830 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (0,050 g, 2,07 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se enfrió a 0 °C y se trató con 1-(bromometil)-2-fluoro-3-metoxibenceno (0,363 g, 1,66 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Este producto en bruto se purificó por trituración con éter dietílico para proporcionar 0,180 g (rendimiento del 55 %) del Ejemplo 116C en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 379,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* = 7,3, 8,8 Hz, 2H).

Ejemplo 116



15 De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 98, el Ejemplo 116C (100 mg, 0,264 mmol) proporcionó 20 mg (rendimiento del 20 %) del Ejemplo 116 en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 367,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 5H), 3,43 - 3,35 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -141,10 (s, 1F); TR de HPLC = 8,87 min (Método A), 8,64 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 116.



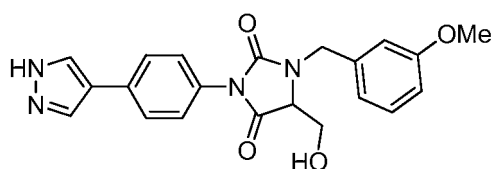
25

Tabla 6

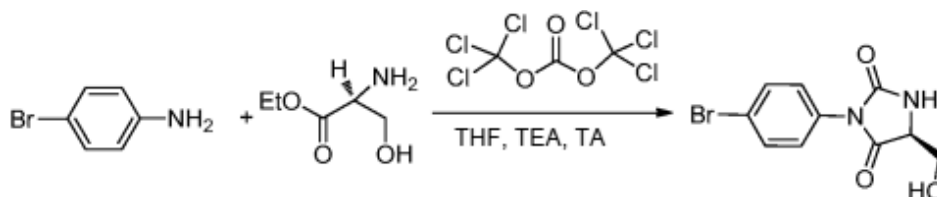
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
117	3-fluoro-4-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367,0	A: 8,80 B: 8,56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,87 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 5H), 3,37 (s, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -135,24
118	3-fluoro-5-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367,0	A: 9,33 B: 9,00	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 6,79 - 6,67 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -111,56

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.)	RMN
119	5-fluoro-2-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(5-fluoro-2-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367,0	A: 9,33 B: 9,04	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 6,79 - 6,67 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -123,80
120	2-fluoro-5-metoxibencilo	1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367,0	A: 9,08 B: 8,76	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,87 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -129,64

Ejemplo 121: 3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona

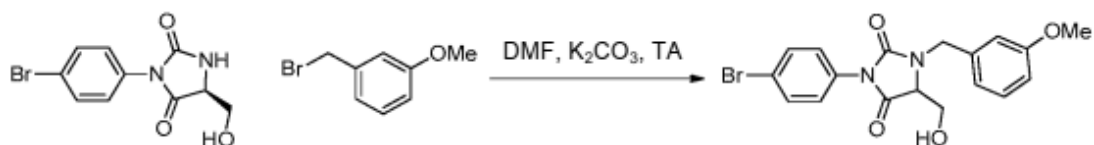
5

Ejemplo 121A: (S)-3-(4-Bromofenil)-5-(hidroximetil)imidazolidin-2,4-diona

- 10 A la solución de 4-bromoanilina (500 mg, 2,91 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió trifosgeno (431 mg, 1,45 mmol), seguido de la adición gota a gota de TEA (1,22 ml, 8,72 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se añadió una suspensión de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (S)-etilo (387 mg, 2,91 mmol) y TEA (1,22 ml, 8,72 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h, después se concentró. El residuo se trató con agua y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó
- 15 (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 300 mg (rendimiento del 21 %) del Ejemplo 121A en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 285,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,20 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 1H).

Ejemplo 121B: 3-(4-Bromofenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona

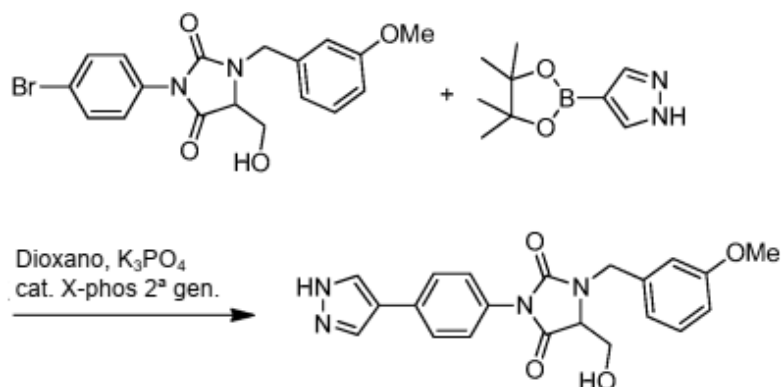
20



- A la solución del Ejemplo 121A (200 mg, 0,702 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron K₂CO₃ (145 mg, 1,05 mmol) y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (141 mg, 0,702 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con
- 25 agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex) para dar 150 mg (rendimiento del 46 %) del Ejemplo 121B en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 405,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

30

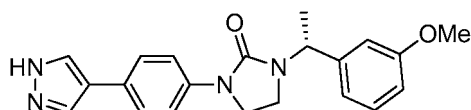
Ejemplo 121



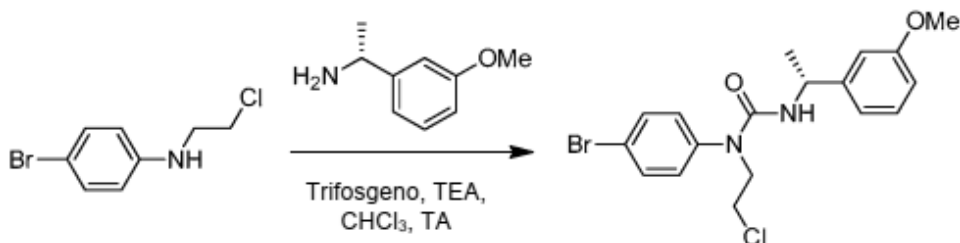
De acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 98, el Ejemplo 121B (150 mg, 0,370 mmol) proporcionó 25 mg (rendimiento del 17 %) del Ejemplo 121 en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 367,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,92 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,29 (t, J = 8,06 Hz, 1 H) 6,94 - 6,98 (m, 2 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 5,29 (t, J = 5,24 Hz, 1 H) 4,89 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 4,31 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 4,09 (t, J = 2,23 Hz, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H); TR de HPLC = 7,46 min (Método A), 7,22 min (Método B).

Ejemplo 122

(R)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

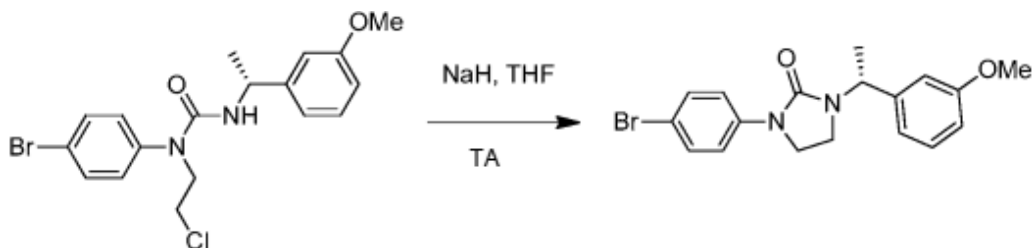


Ejemplo 122A: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-1-(2-cloroetil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)urea



A una solución agitada de 4-bromo-N-(2-cloroetil)anilina (3 g, 12,8 mmol) y TEA (5,35 ml, 38,4 mmol) en cloroformo (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifosgeno (4,18 g, 14,1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta. Después de 2 h la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (1,93 g, 12,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con HCl 0,1 M (50 ml), $NaHCO_3$ sat., solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía CombiFlash (columna de 40 g REDISEP® SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 20-30 % en hexano) para proporcionar el Ejemplo 122A (2,8 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 413,0 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 4,97 (quint., J = 7,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (td, J = 6,5, 2,1 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 122B: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

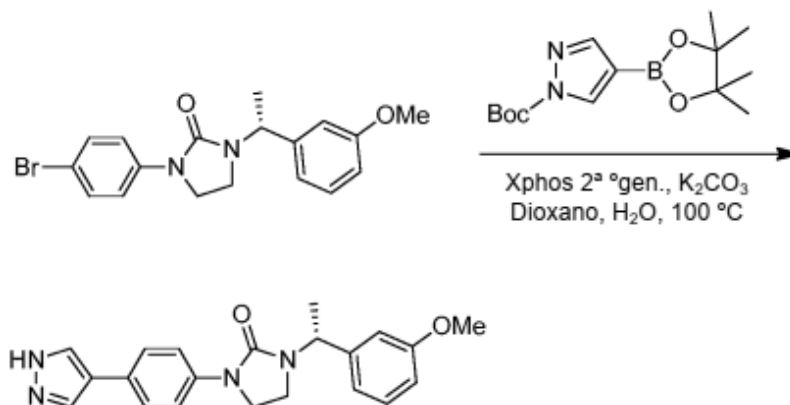


A una solución del Ejemplo 122A (2,8 g, 6,80 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (0,544 g, 13,6 mmol, 60 % en

aceite mineral) a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó en agitación a ta durante 16 h., se inactivó con una solución de NH₄Cl al 10 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 X 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 30 % en hexano) para proporcionar el

5 Ejemplo 122B (2,4 g, rendimiento del 71,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 375,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 5,37 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,81 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 3,14 (td, *J* = 9,1, 6,4 Hz, 1H), 1,60 (s, 3H).

10 Preparación de (R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona



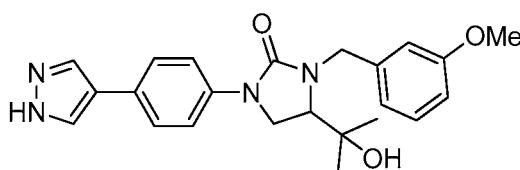
Una solución del Ejemplo 122B (400 mg, 1,066 mmol), fosfato potásico dibásico (464 mg, 2,66 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (376 mg, 1,279 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con un precatalizador XPhos de 2^a generación (25,2 mg, 0,032 mmol) y se calentó a reflujo a 90 °C durante 2 h. Se concentró dioxano, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método info: Columna: Gemini NX-C18 (100 mm x 21,2 mm x 5 μ)

15 Fase Móvil A: acetato amónico 10 mM en agua. Fase móvil B: Acetonitrilo Flujo: 16 ml/min Tiempo (min)/%B: 0/30,10/65.) para proporcionar el Ejemplo 122 (180 mg, rendimiento del 45,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 363,2 (M+H)⁺. 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,86 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 2 H) 5,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 3,76-3,79 (m, 5 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 3,08-3,14 (m, 1 H) 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 3 H). TR HPLC 14,82 pureza del 96,99 % y pureza del 13,69 y ee del 98,6 % y

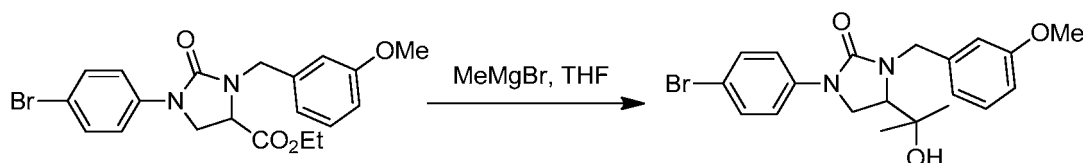
20 97,6 % con TR de HPLC quiral = 15,64 min, [α]_D^{24,7} = 174,00 (c 0,1, MeOH).

Ejemplos 123 y 124 (Enantiómeros 1 y 2)

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

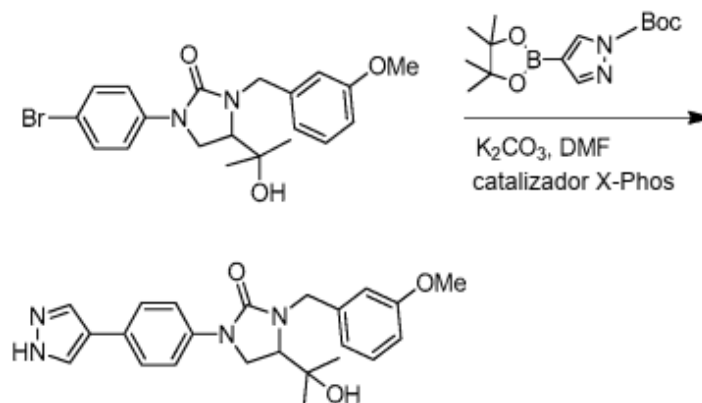


Ejemplo 123A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A la solución de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo (270 mg, 0,623 mmol) en THF (10 ml) se le añadió bromuro de metil magnesio (3 M en éter dietílico) (1,039 ml, 3,12 mmol) a -20 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el Ejemplo 123A (190 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un líquido viscoso de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 419,1 (M+H)⁺

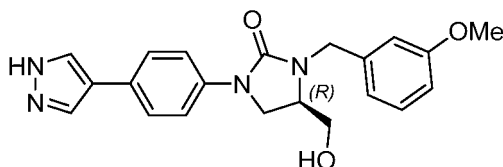
Ejemplo 123 y 124



- 5 A la solución del Ejemplo 123A (190 mg, 0,453 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (188 mg, 1,359 mmol) y agua (0,5 ml), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se cargó con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)0-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,680 mmol) y un precatalizador XPhos de 2ª generación (21,39 mg, 0,027 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), la capa orgánica combinada se lavó con agua, una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: SunFire C18 (150 x 19 mm, 5 μ), Disolvente A (agua al 90 %, ACN al 10 %, HCOOH al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, ACN al 90 %, HCOOH al 0,1 %, UV 220 nm). El producto en bruto se sometió a purificación SFC para poder separar los enantiómeros. Las fracciones se concentraron para proporcionar el Ejemplo 123 (Enantiómero 1, 38 mg, rendimiento del 19,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 407,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H) 7,25 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 3 H) 4,79 (d, J = 15,20 Hz, 2 H) 4,48 (d, J = 15,39 Hz, 1 H) 3,81 - 3,91 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,50 (c, J = 5,63 Hz, 2 H) 1,11 (d, J = 6,04 Hz, 6 H). Ejemplo 124 (Enantiómero 2, 37 mg, rendimiento del 19,1 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 407,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,74 (s a, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H) 7,25 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 3 H) 4,79 (d, J = 15,30 Hz, 2 H) 4,48 (d, J = 15,30 Hz, 1 H) 3,81 - 3,90 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 1,11 (d, J = 6,04 Hz, 6 H).

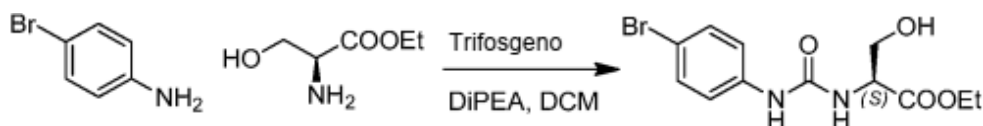
Ejemplo 125

- 25 (R)-1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

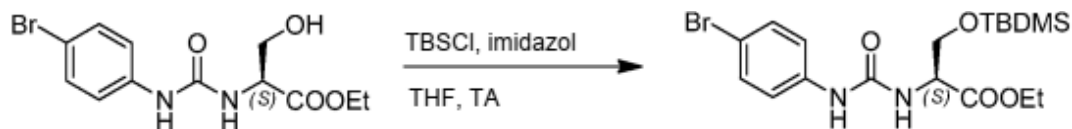


Ejemplo 125A: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-hidroxipropanoato de (S)-etilo

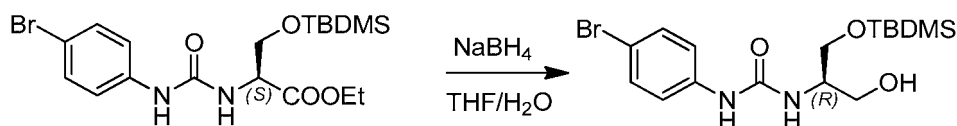
30



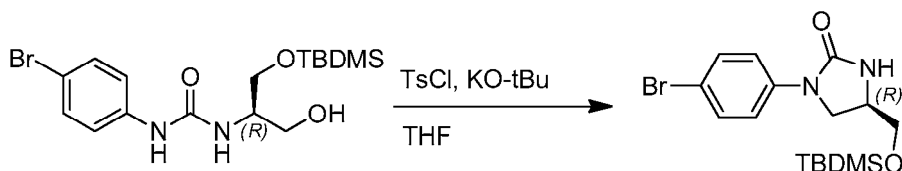
- 35 A una solución de trifosgeno (3,19 g, 10,75 mmol) en DCM (100 ml) a ta, se le añadieron lentamente una mezcla de 4-bromoanilina (5,0 g, 29,1 mmol) y DIPEA (5,58 ml, 32,0 mmol) en DCM (50 ml) durante un periodo de 10 min en una atmósfera de nitrógeno, después se agitó a ta durante 30 min. Se añadió una solución de 2-amino-3-hidroxipropanoato de (S)-etilo, HCl (4,93 g, 29,1 mmol) y DIPEA (10,66 ml, 61,0 mmol) en DCM (75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se precipitó añadiendo hexano. El sólido se filtró y se lavó con hexano y se secó para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-hidroxipropanoato de (S)-etilo (9,0 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 331,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,00 (s, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,80 (ddd, J = 10,8, 5,0, 3,8 Hz, 1H), 3,65 (ddd, J = 10,8, 5,3, 4,0 Hz, 1H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 125B: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo

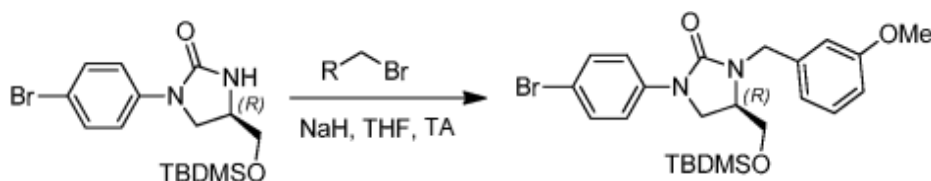
- 5 A la solución de 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-hidroxipropoato de (S)-etilo (12 g, 36,2 mmol) en THF (250 ml) a 0 °C, se le añadieron imidazol (4,93 g, 72,5 mmol), TBDMS-Cl (8,19 g, 54,4 mmol) y DMAP (1,328 g, 10,87 mmol). La reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y una solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos)
- 10 para proporcionar el 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo (13,5 g, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 447,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,08 (s, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 6,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,41 (dt, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 4,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (dd, *J* = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,88 - 0,82 (m, 9H), 0,03 (d, *J* = 3,4 Hz, 6H).

Ejemplo 125C: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-il)urea

- 20 A una solución de 2-(3-(4-bromofenil)ureido)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanoato de (S)-etilo (8,75 g, 19,64 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C, se le añadieron NaBH₄ (2,230 g, 58,9 mmol) y agua (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió lentamente con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 120 g, eluyendo con EtOAc al 40 % en n-hexanos)
- 25 para proporcionar la (R)-1-(4-bromofenil)-3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-il)urea (6,0 g, rendimiento del 76 %) en forma de un sólido gomoso de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 405,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 6,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,79 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,66 - 3,36 (m, 5H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Ejemplo 125D: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi) metil)imidazolidin-2-ona

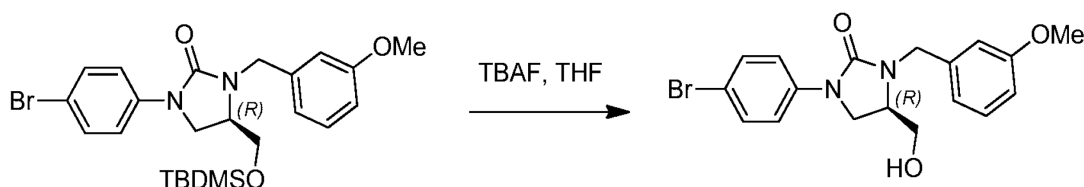
- 35 A una solución de (R)-1-(4-bromofenil)-3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-il)urea (1,0 g, 2,479 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C, se le añadió *tert*-butoxido potásico (0,668 g, 5,95 mmol), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,567 g, 2,97 mmol). La mezcla se aclaró a 0 °C durante 40 min. La reacción se calentó a ta y se filtró a través de un lecho de CELITE®, el cual se aclaró con THF. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 40 g, eluyendo con EtOAc al 100 % en n-hexanos)
- 40 para proporcionar (R)-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)imidazolidin-2-ona (500 mg, rendimiento del 52,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 385,6 (M+H)⁺

Ejemplo 125E: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi) metil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

A la solución del Ejemplo 125D (520 mg, 1,349 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C, se le añadió en porciones NaH (108 mg, 2,70 mmol, 60 % en aceite mineral) durante 10 min. Después, se añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (353 mg, 1,754 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol, se

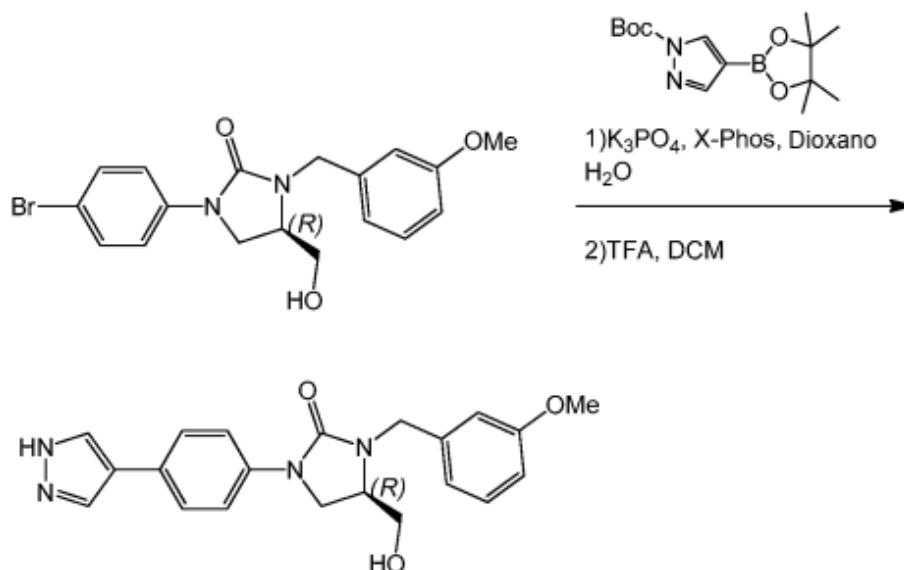
concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 40 g, eluyendo con hexano al 100 % durante 3 min; EtOAc al 0-100 %/hexano durante 30 min) para proporcionar el Ejemplo 125E (580 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido gomoso de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 507,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ ppm 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,88 - 6,85 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 3,84 - 3,81 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H).

Ejemplo 125F: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A una solución del Ejemplo 125E (580 mg, 1,147 mmol) en THF (15 ml) a ta, se le añadió TBAF (1 M en THF) (1,61 ml, 1,61 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución al 10 % de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se volvió a cristalizar con DCM/hexano para proporcionar el Ejemplo 125F (280 mg, rendimiento del 62,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 393,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 3H), 4,99 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 1H).

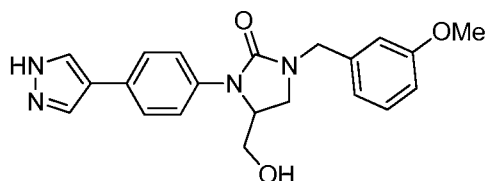
Ejemplo 125



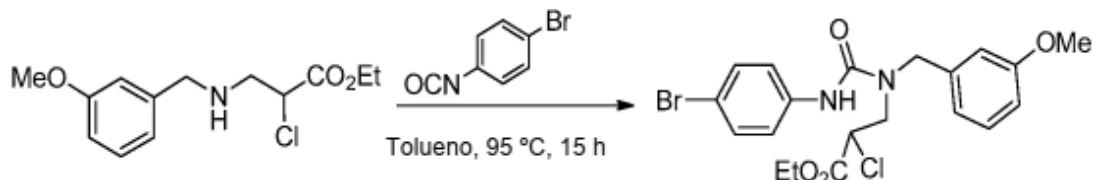
A la solución del Ejemplo 125F (100 mg, 0,256 mmol) en dioxano (8 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (113 mg, 0,383 mmol), fosfato potásico tribásico (109 mg, 0,511 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (12,07 mg, 0,015 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM (8 ml) y se añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó por purificación HPLC preparativa, para proporcionar el Ejemplo 125 (26 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 379,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,11 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,77 - 7,88 (m, 4H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,05 - 7,17 (m, 3H), 5,24 (t, *J* = 5,26 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 15,65 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 15,65 Hz, 1H), 4,11 - 4,21 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 - 3,91 (m, 3H), 3,72 - 3,79 (m, 1H). TR HPLC = 7,74 min, 99,89 % (Método A), TR HPLC = 7,42 min, 99,93 % (Método B). 100 % ee con TR de HPLC quiral = 8,81 min. [α]_D²⁵ = -128,00 (c 0,1, MeOH).

Ejemplos 126 y 127

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Enantiómeros 1 y 2)

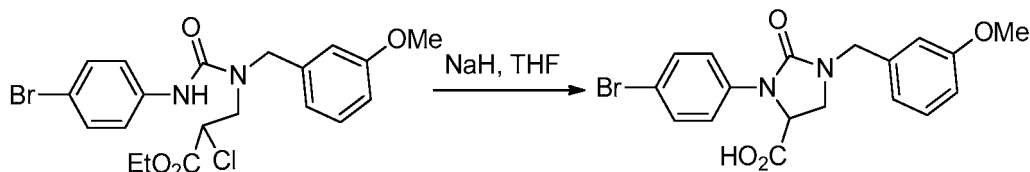


Ejemplo 126A: Preparación de 3-(3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)ureido)-2-cloropropanoato de etilo



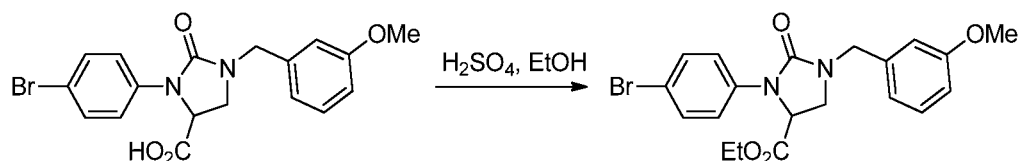
A una solución de 2-cloro-3-((3-metoxibencil)amino)propanoato de etilo (390 mg, 1,435 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió 1-bromo-4-isocianatobenceno (313 mg, 1,579 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar 3-(3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)ureido)-2-cloropropanoato de etilo (0,65 g, rendimiento del 13,5 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. El producto en bruto se usó sin más purificación. EM (IEN) m/z : 471,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 126B: Ácido 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico



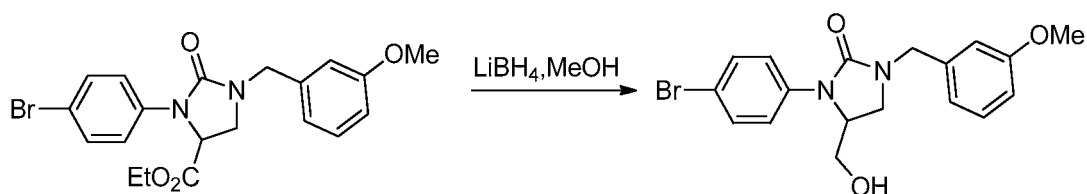
A una solución de 3-(3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)ureido)-2-cloropropanoato de etilo (650 mg, 1,384 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (69,9 mg, 2,77 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua enfriada con hielo (25 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar ácido 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (0,55 g, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 405,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 126C: Preparación de 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo



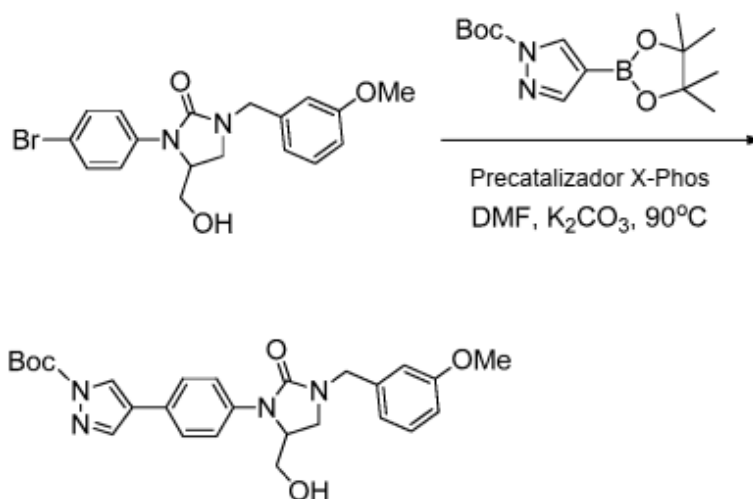
A una solución de ácido 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxílico (550 mg, 1,357 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió H₂SO₄ (0,289 ml, 5,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con NaHCO₃ (50 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente de 24 g de SiO₂ de REDISEP®; Hex al 100 % durante 5 min; EtOAc al 0-100 %/Hex durante 30 min) para proporcionar 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo (0,18 g, rendimiento del 14,3 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 435,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 3H), 5,09 (dd, J = 10,0, 3,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,68 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 126D: Preparación de 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



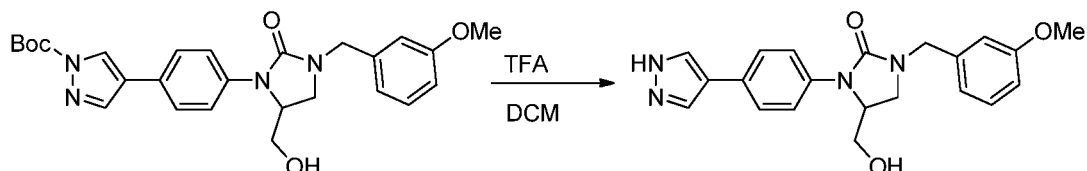
A una solución de 3-(4-bromofenil)-1-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,415 mmol) en etanol (10 ml) a 0 °C, se le añadió LiBH_4 (36,2 mg, 1,662 mmol). La mezcla se dejó en agitación a ta durante 16 h. El etanol se concentró. El residuo se diluyó con agua (50 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (140 mg, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido. El producto en bruto se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 393,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,59 - 7,42 (m, 4H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (s a, 2H), 4,97 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 3,28 (d, J = 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 126E: Preparación de 4-(4-(5-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (140 mg, 0,358 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (137 mg, 0,465 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron K_2CO_3 (148 mg, 1,073 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min y después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (16,89 mg, 0,021 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 3-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (250 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo. El producto en bruto se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 479,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Preparación de 3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A una solución de 4-(4-(5-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,522 mmol) en DCM (5 ml) a ta, se le añadió TFA (0,201 ml, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se concentró. El residuo se lavó con hexano y éter dietílico, después el residuo se purificó por HPLC prep. Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos [CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6)mm, 5 μ , el codisolvente es (DEA al 0,25 % en metanol) al 45 %] para dar Ejemplo 126, Enantiómero 1 (19 mg, rendimiento del 9,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 379,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,76 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 3 H) 4,95 (s

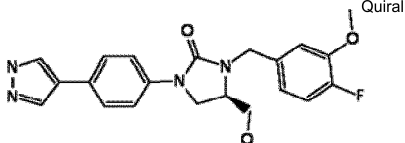
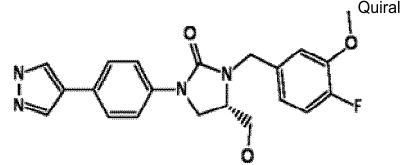
a, 1H) 4,25 - 4,45 (m, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 1 H). 99,44 % TR de HPLC quiral = 2,4 min. $[\alpha]^{24,9}_D = -20$ (c 0,1, MeOH). El pico que eluyó más lento es el Enantiómero 2, Ejemplo 127 (18 mg, rendimiento del 9,0), un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 379,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (s, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,28 (t, $J = 7,97$ Hz, 1 H) 6,82 - 6,90 (m, 3 H) 4,95 (s a, 1 H) 4,26 - 4,45 (m, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,38 - 3,51 (m, 3 H) 3,29 (d, $J = 4,27$ Hz, 1 H). 98,1 % TR de HPLC quiral = 3,25 min. (Método X); $[\alpha]^{24,9}_D = 18,4$ (c 0,1, MeOH).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 7 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en los Ejemplos 122 a 127.

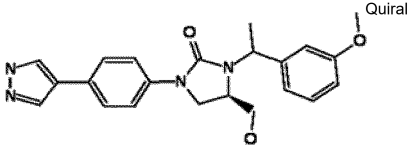
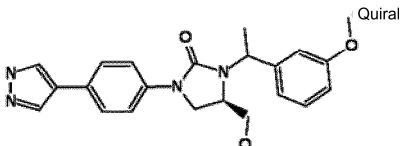
Tabla 7

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
128		(R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	397,2	I: 8,13, 99,3 % J: 7,80, 99,9 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 4 H) 6,70 - 6,79 (m, 3 H) 5,00 (t, $J = 5,27$ Hz, 1 H) 4,63 (d, $J = 16,06$ Hz, 1 H) 4,25 (d, $J = 16,06$ Hz, 1 H) 3,89 - 3,99 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,56 - 3,67 (m, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H).
129		(S)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona	397,2	I: 8,12, 99,8 % J: 7,82, 99,7 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,09 (s a, 2 H) 7,53 - 7,62 (m, 4 H) 6,69 - 6,78 (m, 3 H) 5,00 (t, $J = 5,02$ Hz, 1 H) 4,63 (d, $J = 16,06$ Hz, 1 H) 4,25 (d, $J = 16,06$ Hz, 1 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,55 - 3,68 (m, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 1 H).

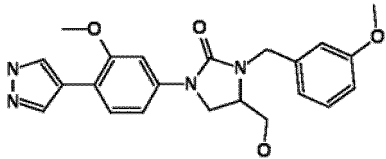
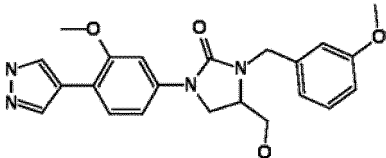
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
130		(R)-1-(4-bromofenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	397,2	I: 7,86, 99,5 % J: 7,61, 99,5 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 4 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 6,88 (ddd, J = 8,28, 4,27, 2,01 Hz, 1 H) 4,99 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 4,23 (d, J = 15,06 Hz, 1 H) 3,86 - 3,95 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,55 - 3,68 (m, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H).
131		(S)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	397,2	I: 7,85, 99,5 % J: 7,58, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 4 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 6,88 (ddd, J = 8,16, 4,39, 2,01 Hz, 1 H) 4,95 - 5,04 (m, 1 H) 4,64 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 4,22 (d, J = 15,56 Hz, 1 H) 3,86 - 3,96 (m, 1 H) 3,78 - 3,85 (m, 3 H) 3,55 - 3,66 (m, 3 H) 3,45 - 3,54 (m, 1 H).

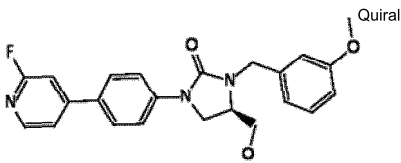
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
132		(4R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	393,2	E: 1,44, 100,0 % F: 1,59, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,26 (t, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 6,84 (dd, J = 7,83, 2,45 Hz, 1 H) 4,98 (c, J = 6,68 Hz, 1 H) 4,85 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 3,87 - 3,96 (m, 1 H) 3,83 (s a, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,64 (dd, J = 8,93, 4,77 Hz, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 1 H) 3,12 (dt, J = 11,00, 5,75 Hz, 1 H) 1,64 (d, J = 7,34 Hz, 3 H).
133		(4R)-1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	393,3	I: 8,14, 99,7 % J: 7,70, 99,9 %	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 7,99 (s, 2 H) 7,55 (s, 4 H) 7,24 - 7,35 (m, 1 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 6,86 (dd, J = 7,93, 2,27 Hz, 1 H) 5,04 - 5,16 (m, 1 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,39 - 3,65 (m, 4 H) 1,58 (d, J = 7,18 Hz, 3 H).

(continuación)

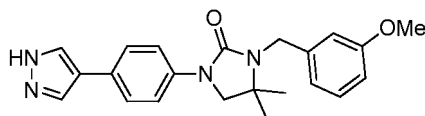
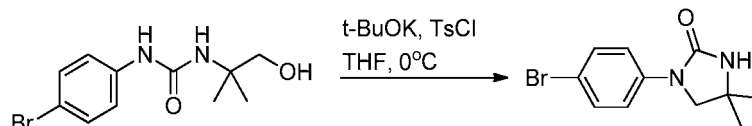
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
134		4-(hidroximetil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	409,2	I: 5,32 99,76 % J: 6,37, 99,00 % XIII: 10,53, 99,44 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 12,78 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,50, 2,10 Hz, 1 H) 6,98 - 7,03 (m, 2 H) 6,76 - 6,80 (m, 1 H) 5,17 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 4,69 - 4,76 (m, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 4,08 (t, J = 8,66 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,80 - 3,85 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,58 - 3,65 (m, 1 H).
135		4-(hidroximetil)-1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	409,2	I: 5,34, 98,21 % J: 6,37, 96,80 % XIII: 19,90 98,46 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 12,80 (s, 1 H) 8,09 (d, J = 2,00 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,50, 2,16 Hz, 1 H) 6,99 - 7,03 (m, 2 H) 6,78 (dd, J = 7,44, 2,16 Hz, 1 H) 5,17 (t, J = 5,62 Hz, 1 H) 4,69 - 4,76 (m, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 4,08 (t, J = 8,60 Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,83 (dd, J = 8,85, 6,84 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
136		(R)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	408,2	E: 1,57, 99,65 % F: 1,80, 99,73 % X: 25,55, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,62 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 4,40 Hz, 1 H) 7,73 - 7,84 (m, 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 3 H) 7,27 (t, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 3 H) 5,00 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 4,71 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 4,21 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 3,57 - 3,70 (m, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol- d ₄)d ppm - 133,649. [α] _D ²⁵ -120 (c 0,05, DMSO).

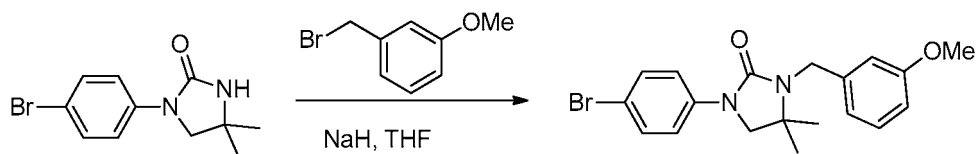
Ejemplo 137

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

**Ejemplo 137A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona**

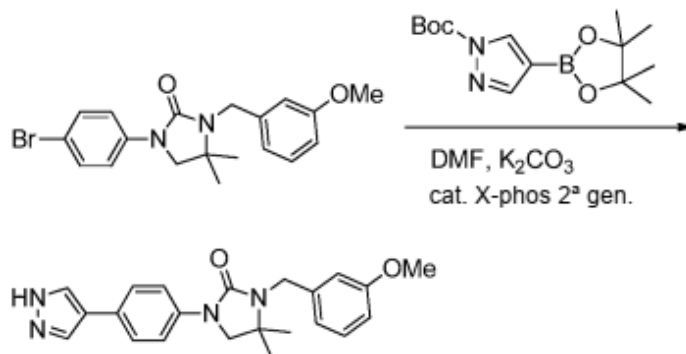
A una suspensión agitada de 1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)urea (700 mg, 2,438 mmol) y *terc*-butóxido potásico (657 mg, 5,85 mmol) en THF a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (558 mg, 2,93 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (25 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto 1-(4-bromofenil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (0,4 g, rendimiento del 61 %, sólido de color blanco) se usó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 271,4 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 - 7,43 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 137B: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona



A una solución de 1-(4-bromofenil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (200 mg, 0,743 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron NaH (59,4 mg, 1,486 mmol, 60 % en aceite mineral) y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (224 mg, 1,115 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua enfriada con hielo (25 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de SiO₂ de REDISEP® de 12 g, elución de gradiente; Hex al 100 % durante 5 min; EtOAc al 0-100 %/Hex durante 20 min.) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (160 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 391,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 - 8,75 (m, 4H), 8,51 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,01 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 1,28 (s, 5H).

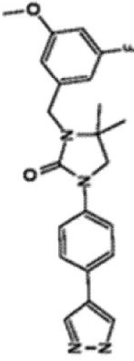
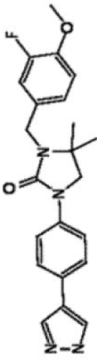
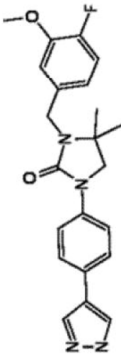
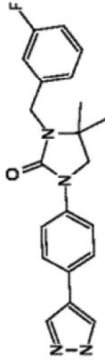
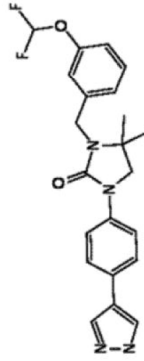
Ejemplo 137: Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona



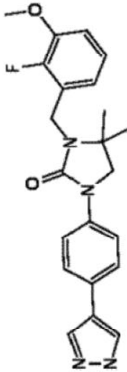
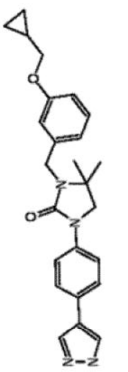
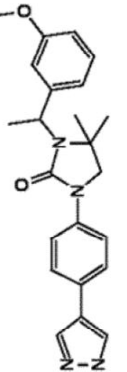
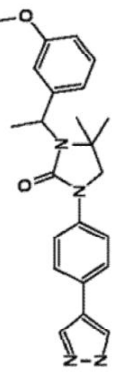
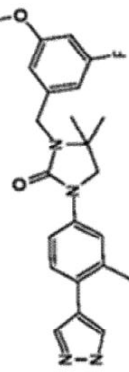
A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (160 mg, 0,411 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (169 mg, 0,575 mmol), K₂CO₃ (170 mg, 1,233 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (19,4 mg, 0,025 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de CELITE®, el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa basada en CL-EM para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (63 mg, rendimiento del 40,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 377,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,12 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 4 H) 7,23 (t, *J* = 8,03 Hz, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 6,78 - 6,83 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 1,23 (s, 6 H).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 8 se fabricaron usando el mismo procedimiento como el mostrado en el Ejemplo 137.

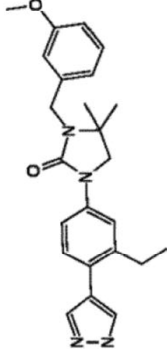
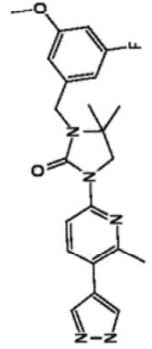
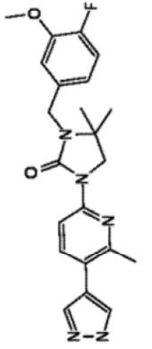
Tabla 8

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
138		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	395,3	E: 1,67, 94,2 % F: 1,71, 99,3 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 4 H) 6,73 - 6,82 (m, 2 H) 6,69 (dt, J = 11,04, 2,26 Hz, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 1,24 (s, 6 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -111,972.
139		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	395,1	E: 1,84, 100 % F: 1,88, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,87 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,52-7,56 (m, 4 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H) 6,93 (td, J = 5,27, 2,01 Hz, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 1,24 (s, 6 H).
140		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	395,1	E: 1,86, 100 % F: 1,90, 99,7 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,85 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,52-7,56 (m, 4 H) 7,06 - 7,23 (m, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 1,22 (s, 6 H).
141		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluorobencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	365,2	E: 1,88, 99,6 % F: 1,92, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,87 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H) 7,36 (td, J = 8,03, 6,02 Hz, 1 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,06 (td, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 1,24 (s, 6 H).
142		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-(difluorometoxi)bencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	413,1	E: 1,94, 100 % F: 1,98, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 4 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 1,24 (s, 6 H).

(continuación)

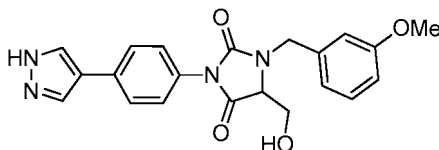
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
143		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	395,1	E: 1,86, 100 % F: 1,92, 99,4 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,01 (s, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 4,41 (s, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,66 (s, 2 H) 1,25 (s, 6 H).
144		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)encil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	417,2	E: 2,21, 96,4 % F: 2,16, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,89 (s a, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 4 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 2 H) 6,74 - 6,82 (m, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 3,79 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 1,13 - 1,29 (m, 7 H) 0,50 - 0,60 (m, 2 H) 0,27 - 0,35 (m, 2 H).
145		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	391,4	A: 10,46, 99,1 % B: 9,67, 99,1 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,96 (s a, 2 H) 7,45 - 7,61 (m, 4 H) 7,24 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 6,81 (dd, J = 7,78, 2,26 Hz, 1 H) 4,65 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 1,85 (d, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,394 (s, 3 H) 1,352 (s, 3 H).
146		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	391,4	A: 10,45, 97,6 % B: 9,68, 98,2 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,92 (s a, 2 H) 7,54 - 7,59 (m, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 2 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 2 H) 6,81 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 4,61 - 4,69 (m, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 1,85 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,404 (s, 3 H) 1,362 (s, 3 H).
147		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	423,2	E: 2,08, 99,27 % F: 2,17, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,93 (s a, 1 H), 7,72 (s a, 2 H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,36 - 7,19 (m, 1 H), 6,88 - 6,72 (m, 2 H), 6,71 - 6,65 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 2,69 (c, 2 H), 1,25 (s, 6 H), 1,18-1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm - 111,990.

(continuación)

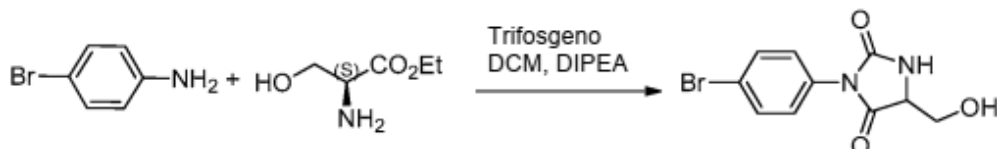
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
148		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(3-metoxibencil)-4,4- dimetilimidazolidin-2-ona	405,2	E: 2,03, 100,0 % F: 1,98, 99,65 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,89 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H) 7,61 (s a, 1 H) 7,49 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,31, 2,45 Hz, 1 H) 7,19-7,30 (m, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 6,76 - 6,84 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,65 (s, 2 H) 3,18 (d, J = 5,14 Hz, 1 H) 2,64 - 2,73 (c, J = 7,58 Hz, 2 H) 1,24 (s, 6 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H).
151		3-(3-fluoro-5-metoxiencil)-4,4- dimetil-1-(6-metil-5-(1H- pirazol-4-il)piridin-2-il) imidazolidin-2-ona	410,2	E: 1,49, 100,0 % F: 2,05, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,97 (s a, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 7,80 (s a, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 6,74 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 6,60 (dt, J = 10,79, 2,13 Hz, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 1,33 (s, 6 H) RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) picos en - 77,028 y -113,801.
152		3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,4- dimetil-1-(6-metil-5-(1H-pirazol- 4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	410,2	E: 1,43, 100,0 % F: 2,03, 99,84 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,12 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,92 (s, 2 H) 7,63 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,03, 2,01 Hz, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 1,37 (s, 6 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) picos en -77,344 y - 139,066.

Ejemplo 153

3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona



5

Ejemplo 153A: Preparación de (S)-3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)imidazolidin-2,4-diona

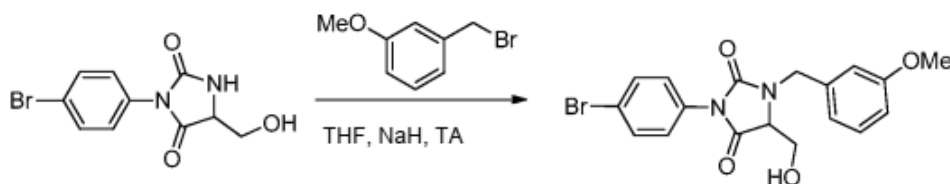
10

A la solución de 4-bromoanilina (500 mg, 2,91 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadieron gota a gota trifosgeno (431 mg, 1,453 mmol) y TEA (1,215 ml, 8,72 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se añadió una solución de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-etilo (387 mg, 2,91 mmol) y TEA (1,22 ml, 8,72 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. Se evaporó THF y el residuo se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar la (S)-3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)imidazolidin-2,4-diona (300 mg, rendimiento del 20,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 285,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 4,23 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 2H).

15

Ejemplo 153B: Preparación de (S)-3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona

20



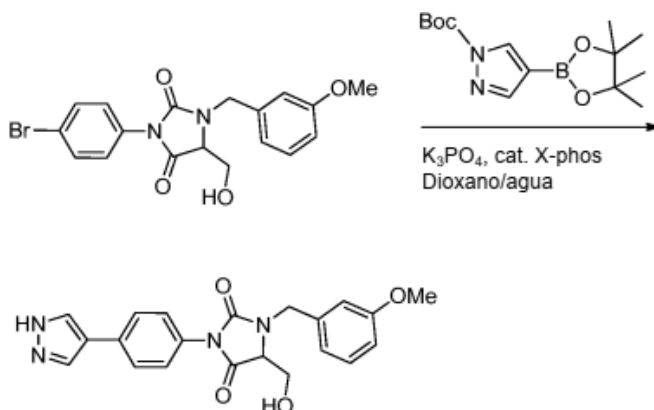
A la solución de (S)-3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)imidazolidin-2,4-diona (200 mg, 0,702 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (145 mg, 1,052 mmol) y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (141 mg, 0,702 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), después se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente de 12 g de SiO₂ de REDISEP®; Hex al 100 % durante 5 min; EtOAc al 0-100 %/Hex durante 20 min) para proporcionar la (S)-3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona (150 mg, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 407,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,28 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 3H).

25

30

Ejemplo 153: Preparación de 3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona

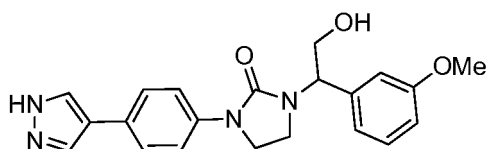
35



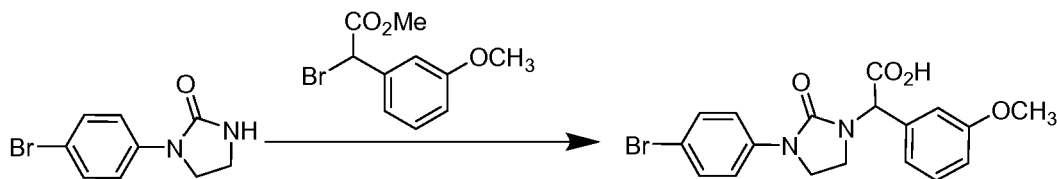
A la solución de 3-(4-bromofenil)-5-(hidroximetil)-1-(3-metoxibencil)imidazolidin-2,4-diona (150 mg, 0,370 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (108 mg, 0,555 mmol) en dioxano (5 ml), se le añadieron fosfato potásico tribásico (196 mg, 0,925 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, después se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (17,47 mg, 0,022 mmol) y se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 75 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, después se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El sólido se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (0,198 ml, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h, después se concentró. El residuo se lavó con hexanos y éter dietílico, después se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 153 (25 mg, 17 %) EM(IEN) *m/z*: 393,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,69 - 7,74 (m, 2 H) 7,34 (d, *J* = 8,60 Hz, 2 H) 7,29 (t, *J* = 8,06 Hz, 1 H) 6,94 - 6,98 (m, 2 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 5,29 (t, *J* = 5,24 Hz, 1H) 4,89 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H) 4,31 (d, *J* = 15,81 Hz, 1 H) 4,09 (t, *J* = 2,23 Hz, 1 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H). TR de HPLC = 7,46 min, 98,5 % (Método A), TR de HPLC = 7,21 min, 96,3 % (Método B).

Ejemplos 154 y 155

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómeros 1 y 2)

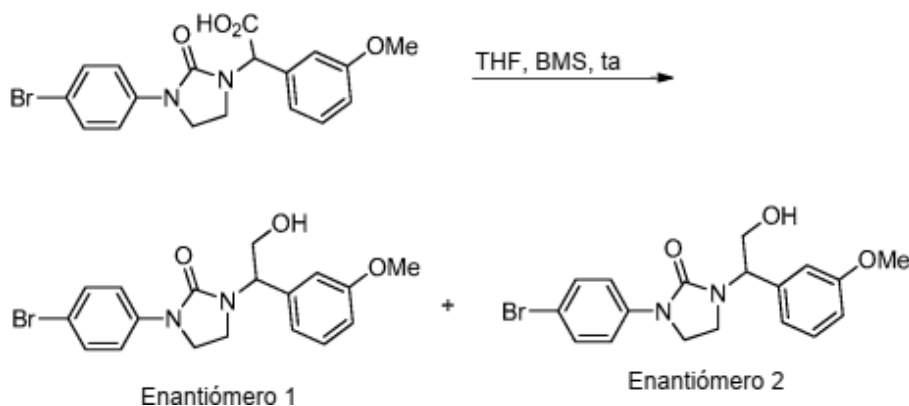


Ejemplo 154A: Preparación de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético



A la suspensión de 1-(4-bromofenil)imidazolidin-2-ona (2,5 g, 10,37 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH al 60 % (1,25 g, 31,1 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 2-bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (3,76 g, 14,52 mmol) y la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con metanol, después se concentró. El residuo se disolvió en una solución sat. de NaHCO₃ y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó a pH 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (2,3 g, rendimiento del 54,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 407,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,35 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 6,96 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 2 H) 5,51 (s, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,73 - 3,76 (m, 1 H) 3,66 - 3,73 (m, 2 H).

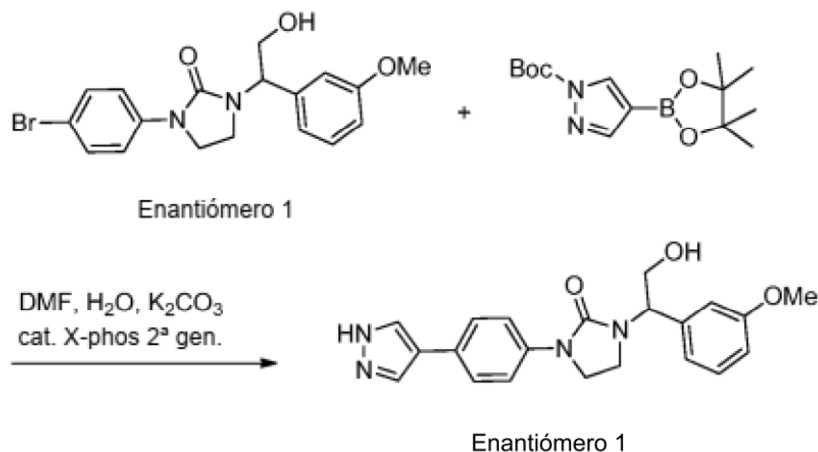
Ejemplos 154B y 155A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



A una solución de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (700 mg, 1,73 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió un complejo de borano-sulfuro de metilo (0,984 ml, 10,4 mmol). Después de 10 minutos la mezcla se calentó a ta y se agitó a ta durante 16 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con metanol,

después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargada en DCM, elución de gradiente EtOAc al 0-100 %/Hex durante 30 min.) para dar un sólido gomoso (600 mg). Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) [Columna: CHIRALCEL® OD-H(250 x 21 mm, 5 µ), codisolvente (DEA al 0,2 % en metanol) al 20 % para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona que eluyó más rápido (Ejemplo 154B, Enantiómero 1, 0,170 g, rendimiento del 25,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 393,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 6,90 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,83 - 6,88 (m, 2 H) 4,91 - 5,02 (m, 2 H) 3,87 - 3,92 (m, 1 H) 3,82 - 3,87 (m, 1 H) 3,79 (t, J = 8,03 Hz, 2 H) 3,73 - 3,76 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H); 100 % ee (TR = 7,45 min), $[\alpha]^{25,3}_D$ = -102,400 (c 0,05, DMSO) y 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Ejemplo 155A que eluyó más lento, Enantiómero 2, 0,140 g, rendimiento del 20,7 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 393,3 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 4,93 - 5,02 (m, 2 H) 3,88 - 3,94 (m, 1 H) 3,83 - 3,87 (m, 1 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H); 100 % ee (TR 9,16 min), $[\alpha]^{25,3}_D$ = +96 (c 0,05, DMSO).

Ejemplo 154: Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)

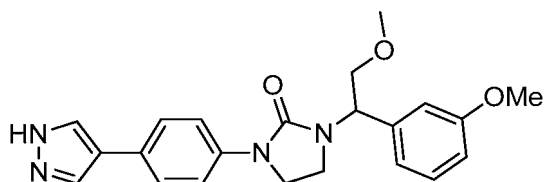


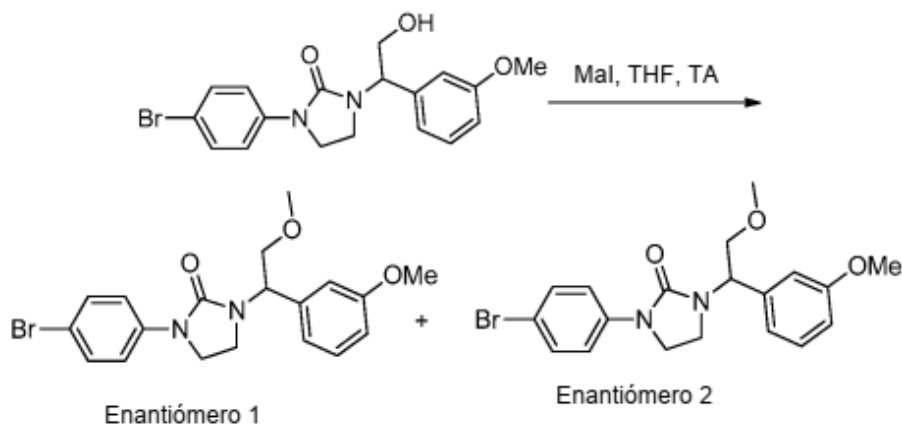
A una solución del Ejemplo 154B (100 mg, 0,256 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (113 mg, 0,383 mmol), K₂CO₃ (106 mg, 0,767 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después se cargó con un precatalizador XPhos de 2^a generación (12,1 mg, 0,015 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos, después se calentó a 90 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color blanquecino (250 mg), el cual se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1, 0,140 g, rendimiento del 20,7 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 379,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 4 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 4,94 - 5,03 (m, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H). TR de HPLC = 6,22 min, 99,28 % (Método I), 7,51 min, 97,64 % (Método J), 100,0 % ee (TR 9,83 min, VIII), $[\alpha]^{25,3}_D$ = -132,8 (c 0,05, DMSO).

Enantiómero 2, el Ejemplo 155 se preparó según el procedimiento mostrado en el Ejemplo 154 partiendo del Ejemplo 155A. EM (IEN) m/z : 379,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 4 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 2 H) 4,93 - 5,03 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 3,56 - 3,67 (m, 1 H). $[\alpha]^{25,3}_D$ = +100 (c 0,05, DMSO); TR de HPLC = 6,22 min, 98,82 % (Método I), 7,51 min, 99,50 % (Método J), 100,0 % ee (TR 11 min, VIII).

Ejemplos 156 y 157

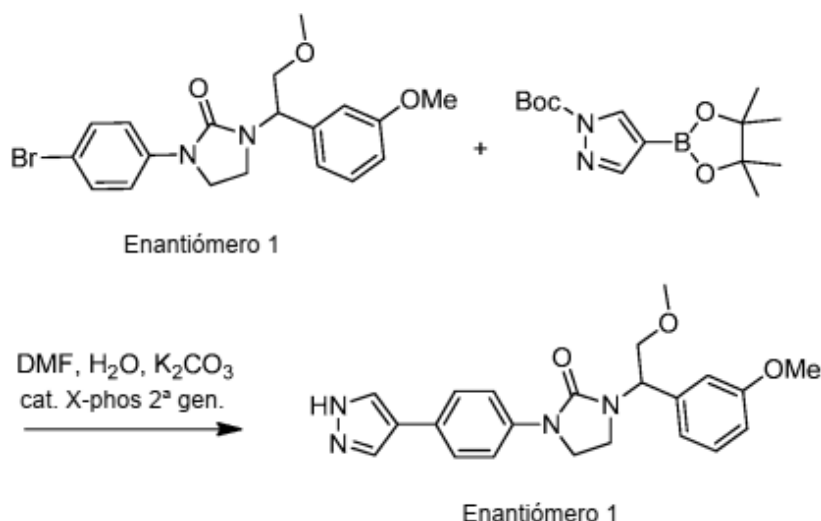
1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metoxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómeros 1 y 2)



Ejemplos 156A y 157A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(2-metoxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómeros 1 y 2)

5

A NaH al 60 % (14,72 mg, 0,613 mmol), se le añadió una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona racémica (80 mg, 0,204 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 30 min, después se añadió yoduro de metilo (0,051 ml, 0,818 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con metanol, después se concentró. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: CHIRALCEL® OD-H(250 x 4,6 mm, 5 μ), codisolvente metanol al 20 %] para proporcionar el Enantiómero 1, Ejemplo 156A (0,035 g, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 405,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,57 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 5,13 (dd, J = 9,04, 5,52 Hz, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 3,74-3,76 (m, 4 H) 3,49 - 3,58 (m, 1 H) 3,34 - 3,38 (m, 1 H) 3,33 (s, 3 H), 100,0 % ee (TR 6,58 min). Enantiómero 2, Ejemplo 157A (0,035 g, rendimiento del 42,2 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 405,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,51 - 7,56 (m, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 5,13 (dd, J = 9,04, 5,52 Hz, 1 H) 3,85 - 3,93 (m, 1 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 3,72 - 3,77 (m, 4 H) 3,50 - 3,59 3,34 - 3,38 (m, 1 H) (m, 1 H) 3,33 (s, 3 H). 97,74 % ee (TR = 7,90 min).

Ejemplo 156: Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metoxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

25

A una solución del Ejemplo 155A (35 mg, 0,086 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30,5 mg, 0,104 mmol), K₂CO₃ (35,8 mg, 0,259 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (4,1 mg, 5,18 μ mol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 10 minutos y después se calentó a 90 °C durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se purificó a través de HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metoxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (0,010 g, rendimiento del 30,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 393,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,83 (s, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 6,93 - 6,99

(m, 2 H) 6,85 (dd, $J = 8,26$, 2,00 Hz, 1 H) 5,37 (dd, $J = 7,88$, 5,13 Hz, 1 H) 4,00 (dd, $J = 10,38$, 8,13 Hz, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 6 H) 3,59 (td, $J = 9,13$, 6,50 Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,33 (td, $J = 9,01$, 6,50 Hz, 1 H); TR de HPLC = 1,63 min, 98,70 % (Método E), 1,61 min, 98,47 % (Método F), 100,0 % ee (TR = 28,418 min).

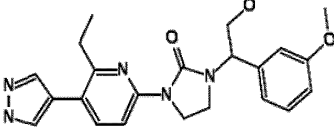
5 Ejemplo 157: Preparación de 1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-metoxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona

El Ejemplo 157 (Enantiómero 2) se preparó usando el procedimiento similar en el ejemplo 156, partiendo con el Ejemplo 157A: EM (IEN) m/z : 393,2 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 7,83 (s, 2 H) 7,60 (m, $J = 8,76$ Hz, 2 H) 7,48 (m, $J = 9,01$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 6,92 - 7,04 (m, 2 H) 6,82 - 6,88 (m, 1 H) 5,37 (dd, $J = 7,88$, 5,63 Hz, 1 H) 4,00 (dd, $J = 10,51$, 8,01 Hz, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 6 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,26 - 3,39 (m, 1 H). TR de HPLC = 1,62 min, 98,25 % (Método E), 1,61 min, 99,62 % (Método F), 100,0 % ee (TR 23,16 min, X).

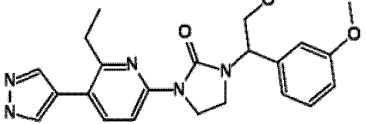
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 9 se prepararon de un modo similar a los Ejemplos 154 y 155.

15

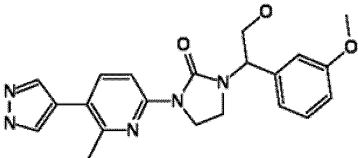
Tabla 9

Ej.	R	Nombre	CLEM ($M+H$) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
158		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	408,2	M: 7,93, 96,04 % N: 12,38, 95,78 % VI: 11,47, 97,08 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,96 (s, 1 H) 8,00 (d, $J =$ 8,53 Hz, 1 H) 7,79 (s a, 2 H) 7,65 (d, $J = 9,04$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 6,92 (d, $J =$ 7,53 Hz, 1 H) 6,83 - 6,89 (m, 2 H) 4,99 (dd, $J = 8,78$, 5,77 Hz, 2 H) 4,00 (t, J $= 8,78$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,94 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 2,79 (c, J $= 7,53$ Hz, 2 H) 1,20 (t, J $= 7,28$ Hz, 3 H).

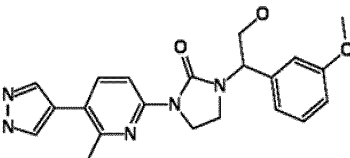
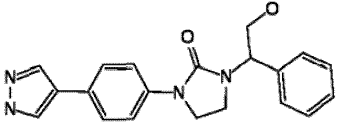
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
159		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	408,2	M: 7,94, 94,96 % N: 12,39,96,5 8 % VI: 14,72, 94,40 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,99 (s, 1 H) 8,14 (s a, 1 H) 8,00 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,65 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 6,92 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 4,96 - 5,03 (m, 2 H) 4,00 (t, J = 9,04 Hz, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 2,79 (c, J = 7,36 Hz, 2 H) 1,20 (t, J = 7,28 Hz, 3 H).

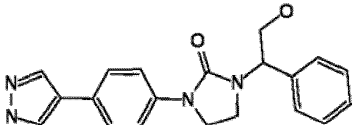
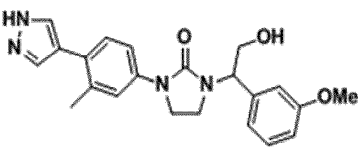
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
160		1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	394,2	I: 10,53, 99,32 % J: 11,32, 96,25 % VII: 5,21, 96,86 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,68 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,31 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,94 - 6,99 (m, 2 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 5,14 (dd, J = 9,04, 5,52 Hz, 1 H) 3,98 - 4,16 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 3,68 (td, J = 9,29, 6,53 Hz, 1 H) 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H). [α] _{25,0D} = -44 (c 0,10, DMSO).

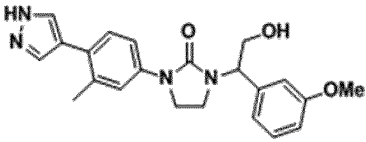
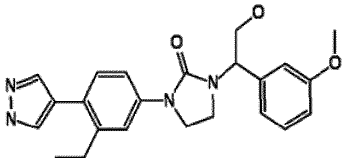
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
161		1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	394,2	I: 10,55, 95,11 % J: 11,31,95,4 4 % VII: 5,21, 96,82 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,68 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,31 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 5,14 (dd, J = 9,04, 5,52 Hz, 1 H) 4,00 - 4,16 (m, 4 H) 3,80 - 3,85 (m, 3 H) 3,68 (td, J = 9,29, 6,53 Hz, 1 H) 3,36 - 3,42 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H). [α] 25,1D= +54 (c 0,10, DMSO).
162		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-feniletil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	349,2	E: 1,36, 98,51 J: 1,38, 98,46 IX: 9,92, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,32 - 7,39 (m, 4 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 4,97 - 5,05 (m, 2 H) 3,78 - 3,95 (m, 4 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,27 - 3,30 (m, 1 H).

(continuación)

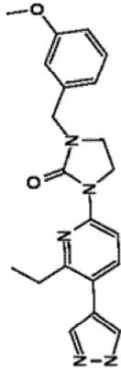
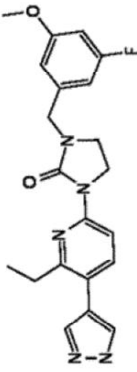
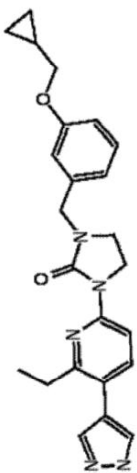
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
163		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)- 3-(2-hidroxi-1-feniletíl) imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	349,2	E: 1,36, 100,0 % J: 1,38, 100,0 % IX: 9,92, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,32 - 7,40 (m, 4 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 4,97 - 5,05 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,26 - 3,30 (m, 1 H).
164		1-(2-hidroxi-1-(3- metoxifenil)etil)-3-(3-metil-4- (1H-pirazol-4- il)fenil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	393,2	O: 7,94, 99,76 % J: 7,57, 99,61 % VIII: 7,68, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,87 (s a, 1 H) 7,79 (s, 2 H) 7,41- 7,46 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 6,92 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 4,97 (dd, J = 8,66, 5,77 Hz, 2H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 3,74 - 3,77 (m, 3 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H); [α] 25,3 D= - 92,00 (c 0,05, DMSO)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
165		1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	393,2	O: 7,94, 99,79 % J: 7,57, 99,63 % VIII: 11,52, 98,56 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H) 7,78 (s, 2 H) 7,41- 7,46 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 6,92 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 4,97 (dd, J = 8,66, 5,77 Hz, 2H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 3,74 - 3,77 (m, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H); [α] _D ²⁵ ₃ D= +84,00 (c 0,05, DMSO)
166		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	407,2	I: 8,353, 99,3 % J: 8,003, 99,7 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,90 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,94 - 6,83 (m, 3H), 5,03 - 4,93 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 10 se prepararon de un modo similar a los Ejemplos anteriores.

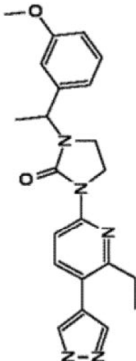
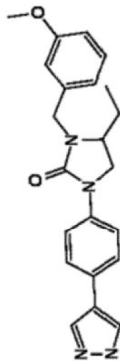
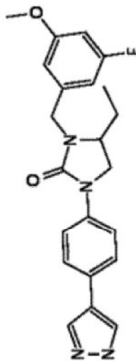
Tabla 10

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
167		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona, TFA	378,2	E: 1,38, 100,0 % F: 1,97, 99,52 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,81 (s, 2 H) 7,68 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 2,80 (c, J = 7,36 Hz, 2 H) 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -74,726.
168		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluorometoxibencil)imidazolidin-2-ona, TFA	396,1	E: 1,47, 100,0 % F: 2,04, 99,52 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,81 (s, 2 H) 7,69 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 6,68 - 6,82 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 4,02 (dd, J = 9,04, 7,03 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 2 H) 2,80 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,21 (t, J = 7,53 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -74,707 y -111,523.
169		1-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	418,2	E: 1,67, 100,0 % F: 2,25, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,00 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,19 - 7,31 (m, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 4,00 (dd, J = 9,29, 7,28 Hz, 2 H) 3,81 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 2 H) 2,73 - 2,85 (m, 2 H) 1,20 (m, 4 H) 0,56 (dd, J = 8,03, 1,51 Hz, 2 H) 0,32 (dd, J = 4,52, 1,51 Hz, 2 H).

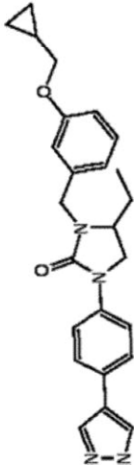
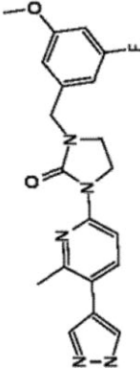
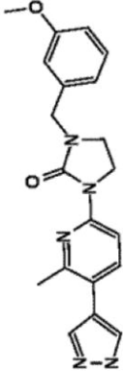
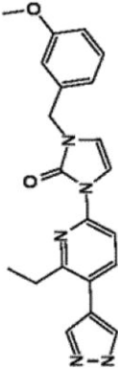
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
170		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona, TFA	396,1	E: 1,42, 100,0 % F: 1,99, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,29 (d, J = 8,62 Hz, 1 H) 8,06 (s, 2 H) 7,94 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 7,37 (dd, J = 8,56, 1,77 Hz, 1 H) 7,14 (ddd, J = 8,25, 4,34, 2,08 Hz, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 4,21 - 4,30 (m, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,06 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 1,46 (t, J = 7,46 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -74,784 y -137,405.
171		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	394,2	E: 1,73, 97,84 % F: 1,78, 99,23 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,33 (s a, 1 H) 8,44 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 8,56 Hz, 2H) 7,86 (s a, 1 H) 7,65 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,41 - 7,49 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 4,10 (s, 3 H) 3,13 (c, J = 7,66 Hz, 2 H) 1,49 (t, J = 7,46 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -137,040.
172		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	394,2	E: 1,79, 99,92 % F: 1,83, 99,69 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,34 (s a, 1 H) 8,43 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,25 (s a, 1 H) 8,12 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 8,02 (s a, 1 H) 7,67 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,12 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 6,93 - 7,07 (m, 3 H) 5,06 (s, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 3,14 (c, J = 7,50 Hz, 2 H) 1,50 (t, J = 7,46 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -111,316.
173		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	392,2	I: 7,08, 98,66 % J: 7,54, 99,3 % VII: 3,09, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,01 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,66 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,30 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 3 H) 5,15 (c, J = 7,36 Hz, 1 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 2,79 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,19 (t, J = 7,28 Hz, 3 H).[α] _D 125,0D= +80 (c 0,050, DMSO).

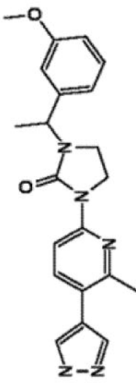
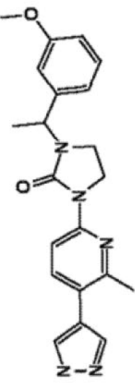
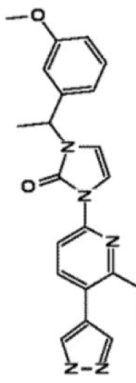
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
174		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	392,2	I: 7,11, 96,95 % J: 7,56, 99,08 % VII: 4,48, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,99 (s a, 1 H) 8,01 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,66 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,30 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 3 H) 5,15 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,92 - 4,03 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,46 - 3,56 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 2,79 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,19 (t, J = 7,28 Hz, 3 H). [α] _D 24,8D = -88 (c 0,050, DMSO).
175		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-etil-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	377,2	E: 1,42, 100,0 % F: 1,99, 100,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,12 (s a, 1 H) 8,38 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,76 - 7,90 (m, 4 H) 7,53 (t, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,04 - 7,21 (m, 3 H) 4,86 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 4,44 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,67 - 3,83 (m, 2 H) 1,91 - 2,06 (m, 1 H) 1,73 (dt, J = 14,37, 7,12 Hz, 1 H) 1,08 (t, J = 7,34 Hz, 3 H).
176		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-4-etil-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	395,1	E: 1,98, 95,63 % F: 2,02, 94,85 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,12 (s a, 1 H) 8,38 (s a, 1 H) 8,13 (s a, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 4 H) 6,92 - 7,04 (m, 3 H) 4,80 (d, J = 15,90 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 15,65 Hz, 1 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 1,73 (dquint., J = 14,26, 7,26, 7,26, 7,26, 1 H) 1,73 (dquint., J = 14,26, 7,34 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -11,591.

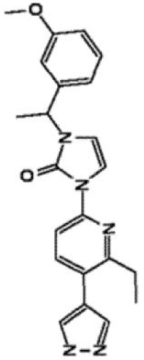
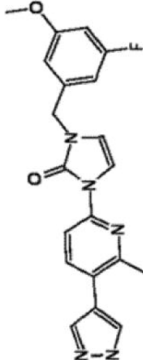
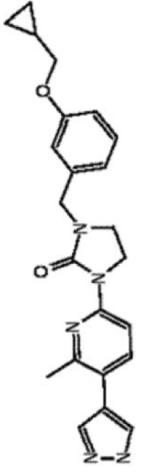
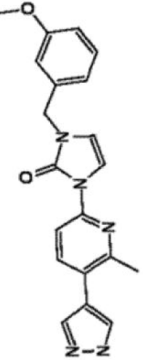
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
177		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)benzil)-4-etilimidazolidin-2-ona	417,2	E: 2,17, 98,65 % F: 2,20, 98,86 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,12 (s a, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 4 H) 7,50 (t, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 3 H) 4,85 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 4,41 (d, J = 15,41 Hz, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,05 (d, J = 6,85 Hz, 2 H) 3,69 - 3,82 (m, 2 H) 1,93 - 2,07 (m, 1 H) 1,67 - 1,79 (m, 1 H) 1,40 - 1,54 (m, 1 H) 1,08 (t, J = 7,34 Hz, 3 H) 0,77 - 0,86 (m, 2 H) 0,52 - 0,60 (m, 2 H).
178		1-(3-fluoro-5-metoxibenzil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	382,1	E: 1,36, 99,47 % F: 1,88, 99,79 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,31 (dd, J = 8,56, 0,49 Hz, 1 H) 8,05 (s a, 2 H) 7,96 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,01 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,33 - 4,40 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 3,72 (dd, J = 8,80, 7,58 Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H). RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm -113,497.
179		1-(3-metoxibenzil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	364,2	E: 1,28, 99,64 % F: 1,80, 99,56 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,31 (dd, J = 8,56, 0,73 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 8,01 (s a, 1 H) 7,96 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 3 H) 4,73 (s, 2 H) 4,31 - 4,38 (m, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 2 H) 2,80 (s, 3 H).
180		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibenzil)-1H-imidazolidin-2(3H)-ona	376,2	E: 1,82, 99,37 % F: 1,87, 98,72 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 13,35 (s a, 1 H) 8,44 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 8,56 Hz, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,06 - 7,21 (m, 4 H) 5,06 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,13 (c, J = 7,34 Hz, 2 H) 1,23 (t, J = 7,20 Hz, 3 H).

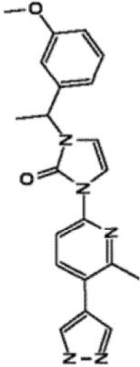
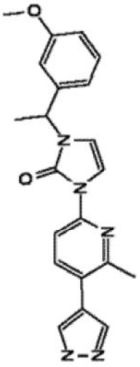
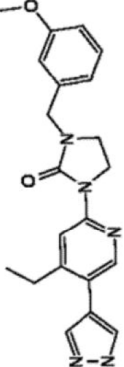
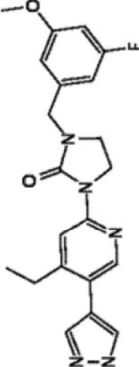
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
181		1-(1-(3-metoxi fenil) etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	378,2	I: 6,63, 99,16 % J: 7,37, 99,90 % IV: 3,62, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,03 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,69 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,31 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 6,95 (t, J = 2,01 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J = 7,53, 2,51 Hz, 1 H) 5,28 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,97-4,12 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,57 (td, J = 9,29, 6,53 Hz, 1 H) 3,13 - 3,23 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,62 (d, J = 7,03 Hz, 3 H).[α] _D ²⁵ = +112 (c 0,050, DMSO).
182		1-(1-(3-metoxi fenil) etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il) imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	378,2	I: 6,60, 98,49 % J: 7,36, 98,40 % IV: 4,77, 99 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,03 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,80 (s a, 2 H) 7,69 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 6,99 (dd, J = 7,28, 1,26 Hz, 1 H) 6,95 (t, J = 2,26 Hz, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 1 H) 5,28 (c, J = 7,36 Hz, 1 H) 3,96 - 4,13 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,57 (td, J = 9,54, 6,53 Hz, 1 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 1,62 (d, J = 7,53 Hz, 3 H).[α] _D ²⁵ = -72 (c 0,050, DMSO).
183		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero 1)	390,2	I: 10,54, 99,20 % J: 9,37, 96,00 % IV: 2,81, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,15 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,53 Hz, 3 H) 7,51 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 6,76 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 5,46 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,93 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,77 (d, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,31 (t, J = 7,53 Hz, 3 H).[α] _D ²⁵ = +92 (c 0,050, DMSO).

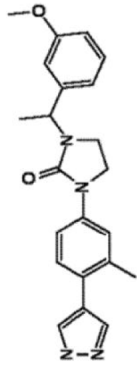
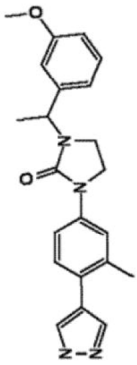
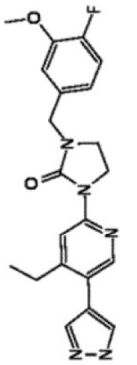
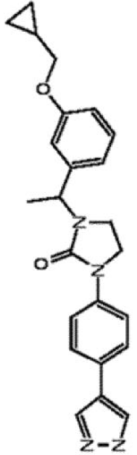
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
184		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero 2)	390,2	I: 10,54, 93,66 % J: 9,36, 94,22 % IV: 3,71, 98,66 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,15 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,68 - 7,90 (m, 3 H) 7,51 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 7,30 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,85 - 6,90 (m, 1 H) 6,76 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 5,46 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,93 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,77 (d, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,31 (t, J = 7,53 Hz, 3 H).[α] _D ²⁵ = -92(c 0,050, DMSO).
185		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	380,1	E: 1,80, 100,0 % F: 1,84, 99,81 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,17 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,77 - 7,98 (m, 3 H) 7,48 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 6,75 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 6,61 - 6,70 (m, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm -113,263.
186		1-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	404,2	E: 1,54, 99,59 % F: 2,08, 99,48 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,06 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,87 (s a, 1 H) 7,75 (s a, 1 H) 7,70 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 1 H) 6,82 - 6,94 (m, 3 H) 4,46 (s, 2 H) 4,04 - 4,13 (m, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 2 H) 2,55 (s, 3 H) 1,19-1,32 (m, 1 H) 0,57-0,66 (m, 2 H) 0,31 - 0,40 (m, 2 H).
187		1-(3-metoxibencil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	362,1	E: 1,72, 100,0 % F: 1,77, 99,80 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,17 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 8,53 Hz, 3 H) 7,46 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,27 - 7,32 (m, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 3 H) 6,64 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H).

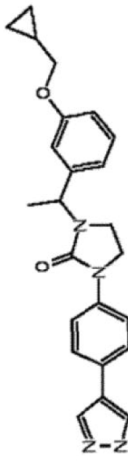
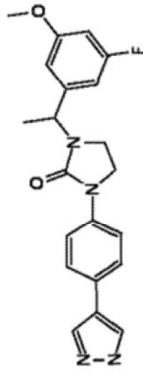
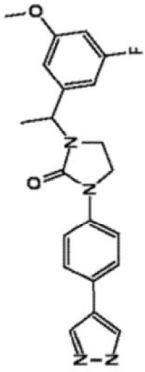
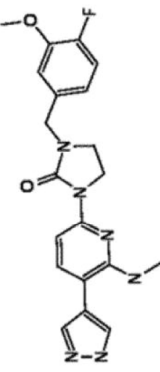
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
188		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero 1)	376,2	I: 9,61, 99,97 % J: 8,54, 99,80 % IV: 3,83, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,15 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,03 Hz, 3 H) 7,47 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,30 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,88 (dd, J = 7,53, 2,51 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 5,45 (c, J = 7,36 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 1,76 (d, J = 7,03 Hz, 3 H). [α] _D ²⁵ = +116 (c 0,05, DMSO).
189		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero 2)	376,2	I: 9,24, 99,18 % J: 8,52, 99,15 % IV: 5,22, 99,5 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm 8,15 (d, J = 9,04 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,03 Hz, 3 H) 7,47 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 2 H) 6,88 (dd, J = 7,78, 2,26 Hz, 1 H) 6,76 (d, J = 3,01 Hz, 1 H) 5,45 (c, J = 7,53 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 1,76 (d, J = 7,03 Hz, 3 H). [α] _D ²⁵ = -120 (c 0,05, DMSO).
190		1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	378,2	E: 1,41, 99,35 % F: 1,74, 99,53 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,04 (s a, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 2 H) 7,83 (s a, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 1 H) 6,82 - 6,94 (m, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 3,97 (dd, J = 9,04, 7,03 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,29-3,43 (m, 2 H) 2,71 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,15 (t, J = 7,28 Hz, 3 H).
191		1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluorometoxibencil)imidazolidin-2-ona	396,2	E: 1,43, 100 % F: 1,83, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,04 (s a, 1 H) 8,21 (d, J = 10,04 Hz, 2 H) 7,82 (s a, 2 H) 6,68 - 6,81 (m, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 3,98 (dd, J = 9,29, 7,28 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 2,71 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,14 (t, J = 7,53 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) δ ppm -111,501.

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
192		1-(1-(3-metoxi fenil) etil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	377.2	I: 9,80, 99,28 % J: 9,21, 99,54 % VI: 4,53, 98,94 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,74 (s, 2 H) 7,46 (s, 1 H) 7,42 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 6,92 - 7,03 (m, 2 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 5,26 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,74 - 3,97 (m, 5 H) 3,50-3,65 (m, 1 H) 3,11-3,24 (m, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 1,61 (d, J = 7,03 Hz, 3 H). [α] _D ²⁵ = -120 (c 0,05, DMSO).
193		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	377.2	E: 1,82, 98,12 % F: 1,86, 98,34 % VI: 5,94, 97,96 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,88 (s, a, 1 H) 7,89 (s, a, 1 H) 7,67 (s, a, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 6,82 - 6,98 (m, 3 H) 5,12 (c, J = 7,01 Hz, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 5 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,06 - 3,15 (m, 1 H) 2,33 - 2,37 (m, 3 H) 1,51 (d, J = 7,34 Hz, 3 H). [α] _D ²⁵ = +64 (c 0,05, DMSO).
194		1-(4-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	396.2	E: 1,41, 98,11 % F: 1,68, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,20 (d, J = 6,11 Hz, 2 H) 7,82 (s, a, 2 H) 7,19 (dd, J = 11,62, 8,19 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,56, 1,96 Hz, 1 H) 6,88 (ddd, J = 8,25, 4,34, 2,08 Hz, 1 H) 4,40 (s, 2 H) 3,96 (dd, J = 9,17, 6,97 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,36-3,41 (m, 2 H) 2,71 (c, J = 7,42 Hz, 2 H) 1,14 (t, J = 7,58 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -137,402.
195		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-ciclopropilmetoxi)fenil)etilimidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	403.2	K: 17,15, 97,90 % L: 16,38, 99,81 % IV: 4,27, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,83 (s, a, 1 H) 7,98 (s, a, 2 H) 7,55 (s, 4 H) 7,26 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,81-6,94 (m, 3 H) 5,11 (c, J = 7,19 Hz, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 4 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,06 - 3,16 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 7,53 Hz, 3 H) 1,21 (s, 1 H) 0,52 - 0,60 (m, 2 H) 0,28 - 0,35 (m, 2 H). [α] _D ²⁵ = -104 (c 0,050, DMSO).

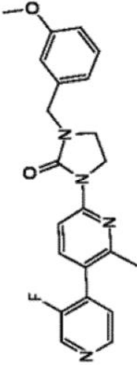
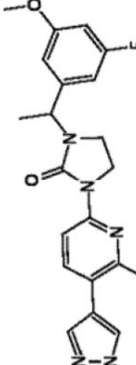
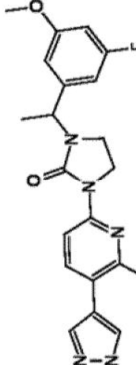
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
196		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-(3-(ciclopropilmetoxi) fenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	403,2	K: 17,44, 99,36 % L: 15,82, 99,00 % IV: 7,46, 97,96 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,87 (s, a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,27 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 6,80 - 6,95 (m, 3 H) 5,12 (c, J = 7,19 Hz, 1 H) 3,73 - 3,86 (m, 4 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,12 (c, J = 8,37 Hz, 1 H) 1,51 (d, J = 7,03 Hz, 3 H) 1,17 - 1,26 (m, 1 H) 0,51 - 0,62 (m, 2 H) 0,28 - 0,36 (m, 2 H). [α] _D ²⁵ = +92 (c 0,050, DMSO).
197		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	381,2	I: 9,87, 99,84 % J: 9,28, 99,81 % IV: 5,22, 99,40 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,85 (s, a, 1 H) 8,11 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 6,71-6,81 (m, 3 H) 5,09 (c, J = 7,19 Hz, 1 H) 3,81 (t, J = 8,03 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,51 (c, J = 8,37 Hz, 1 H) 3,17 (c, J = 8,20 Hz, 1 H) 1,50 (d, J = 7,03 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -114,423. [α] _D ²⁵ = +92 (c 0,10, DMSO).
198		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	381,2	I: 9,85, 99,80 % J: 9,27, 99,57 % IV: 6,50, 98,38 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,84 (s, a, 1 H) 7,98 (s a, 2 H) 7,55 (s, 4 H) 6,72 - 6,79 (m, 3 H) 5,09 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 3,81 (t, J = 8,28 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,51 (c, J = 8,37 Hz, 1 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 7,03 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm -114,422. [α] _D ²⁵ = -114 (c 0,10, DMSO).
199		1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(6-(metilamino)-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	397,1	E: 1,30, 99,10 % F: 1,94, 99,34 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,94 (s, a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,69 (s a, 1 H) 7,33-7,43 (m, 2 H) 7,19 (dd, J = 11,49, 8,31 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,31, 1,71 Hz, 1 H) 6,86 (ddd, J = 8,19, 4,40, 1,83 Hz, 1 H) 5,66 - 5,75 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 4,00 (t, J = 8,07 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,33-3,40 (m, 2 H) 2,81 (d, J = 4,65 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) picos en -137,484.

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
200		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 3-(6-(metilamino)-5-(1H- pirazol-4-il)piridin-2-il) imidazolidin-2-ona	397,2	E: 1,37, 97,02 % F: 1,99, 99,56 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,93 (s, 1 H) 7,93 (s a, 1 H) 7,70 (s a, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H) 6,65 - 6,81 (m, 3 H) 5,72 (d, J = 4,89 Hz, 1 H) 4,37 (s, 2 H) 4,02 (t, J = 8,19 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 2,82 (d, J = 4,40 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) picos en -111,550.
201		1-(3-(ciclopropilmetoxi) bencil)-3-(6-(metilamino)- 5- (1H-pirazol-4-il)piridin-2- il)imidazolidin-2-ona	419,2	E: 1,51, 99,71 % F: 2,18, 98,53 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,94 (s a, 1 H) 7,92 (s a, 1 H) 7,68 (s a, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,20 - 7,31 (m, 1 H) 6,78 - 6,90 (m, 3 H) 5,70 (d, J = 4,65 Hz, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 3,99 (t, J = 8,07 Hz, 2 H) 3,80 (d, J = 7,09 Hz, 2 H) 3,34 (s, 1 H) 2,81 (d, J = 4,65 Hz, 3 H) 1,08 - 1,29 (m, 2 H) 0,50 - 0,61 (m, 2 H) 0,23 - 0,35 (m, 2 H).
202		1-(3-(metoxibencil)-3-(6- (metilamino)-5-(1H-pirazol- 4-il)piridin-2-il)imidazolidin- 2-ona	379,2	E: 1,19, 99,88 % F: 1,86, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,96 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,72 (s a, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 3 H) 5,71 (d, J = 4,65 Hz, 1 H) 4,37 (s, 2 H) 4,00 (t, J = 8,07 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,17 (d, J = 5,14 Hz, 2 H) 2,82 (d, J = 4,65 Hz, 3 H).
204		1-(1-(3-(ciclopropilmetoxi) fenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H- pirazol-4-il)piridin-2- il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	418,2	E: 1,63, 99,02 % F: 1,89, 99,32 % IV: 6,13, 99,8 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,73 (s a, 1 H) 7,67 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,27 (t, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 2 H) 6,84 (dd, J = 7,95, 2,32 Hz, 1 H) 5,25 (c, J = 7,09 Hz, 1 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 3,83 (d, J = 6,85 Hz, 2 H) 3,55 (td, J = 9,35, 6,48 Hz, 1 H) 3,16 (td, J = 9,35, 6,97 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 1,60 (d, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,18 - 1,33 (m, 1 H) 0,56 - 0,64 (m, 2 H) 0,30 - 0,39 (m, 2 H).[α] _D 25,0D= +538,400 (c 0,05, DMSO).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
205		1-(3'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	393,2	E: 1,52, 95,32 % F: 1,89, 95,73 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,54 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J = 5,01,0,86 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J = 6,48, 5,01 Hz, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 6,82 - 6,95 (m, 3 H) 4,46 (s, 2 H) 4,05 - 4,13 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,44 (dd, J = 8,80, 7,58 Hz, 2 H) 2,34 (d, J = 1,47 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) picos en -130,400.
206		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	396,2	E: 1,28, 99,83 % F: 1,81, 100 % IV: 3,7,100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 7,82 (s a, 1 H) 7,73 (s a, 1 H) 7,66 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 6,69 - 6,82 (m, 2 H) 6,62 (dt, J = 10,76, 2,20 Hz, 1 H) 5,22 (c, J = 7,25 Hz, 1 H) 3,96-4,12 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,56 (td, J = 9,29, 6,60 Hz, 1 H) 3,19 (td, J = 9,23, 6,97 Hz, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 1,58 (d, J = 7,09 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm - 113,330.[a] _D ²⁵ 3D= +105,600 (c 0,05, DMSO).
207		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	396,2	E: 1,26, 99,62 % F: 1,81, 98,99 % IV: 4,68, 99,21 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 7,80 (s a, 1 H) 7,74 (s a, 1 H) 7,67 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 6,68 - 6,80 (m, 2 H) 6,63 (dt, J = 10,64, 2,38 Hz, 1 H) 5,22 (c, J = 7,09 Hz, 1 H) 3,96-4,13 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,56 (td, J = 9,41, 6,60 Hz, 1 H) 3,19 (td, J = 9,29, 6,85 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 1,58 (d, J = 7,09 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm - 113,328.[a] _D ²⁵ 3D=-1,160 (c 5,0, DMSO).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
208		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona) (Enantiómero 1)	396,2	E: 1,44, 98,81 % F: 1,94, 97,17 % XI: 30,22, 99,92 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,01 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,78 (s a, 2 H) 7,66 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,04-7,14 (m, 2 H) 6,96 (ddd, J = 8,31, 4,16, 2,20 Hz, 1 H) 5,25 (c, J = 7,17 Hz, 1 H) 3,94-4,11 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 3,56 (td, J = 9,35, 6,72 Hz, 1 H) 3,16 (td, J = 9,29, 6,85 Hz, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 1,60 (d, J = 7,09 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm -138,785. [α] _D ²⁵ = -100 (c 0,05, DMSO).
209		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona) (Enantiómero 2)	396,2	E: 1,44, 98,88 % F: 1,95, 99,88 % XI: 25,78, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,01 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,82 (s a, 1 H) 7,74 (s a, 1 H) 7,67 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H) 6,96 (ddd, J = 8,31, 4,16, 2,20 Hz, 1 H) 5,26 (c, J = 7,01 Hz, 1 H) 3,96 - 4,11 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,56 (td, J = 9,29, 6,36 Hz, 1 H) 3,16 (td, J = 9,17, 6,85 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 1,60 (d, J = 7,34 Hz, 3 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm -138,787. [α] _D ²⁵ = +84 (c 0,05, DMSO).
210		1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-(6-metil-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona)	422,2	E: 1,54, 94,80 % F: 1,97, 94,80 %	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm 8,04 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,79 (s a, 2 H) 7,69 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,02-7,12 (m, 2 H) 6,89 (ddd, J = 8,25, 4,22, 1,96 Hz, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 4,04 - 4,11 (m, 2 H) 3,90 (d, J = 6,85 Hz, 2 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 1,20 - 1,32 (m, 1 H) 0,56 - 0,65 (m, 2 H) 0,31 - 0,39 (m, 2 H). RMN ¹⁹ F (400 MHz, metanol-d ₄) d ppm -137,855.

(continuación)

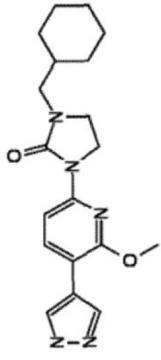
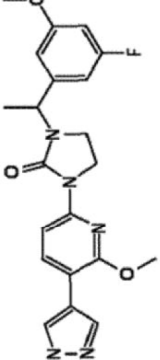
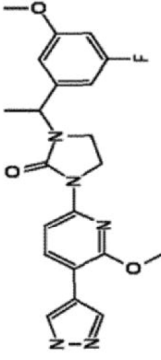
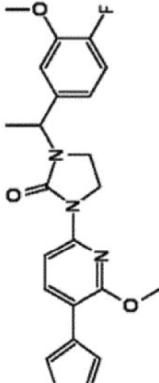
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
211		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(ciclohexilmetil)imidazolidin-2-ona	325,2	E: 2,01, 100 % F: 1,98, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s, a, 1 H) 8,10 (s, a, 1 H) 7,86 (s, a, 1 H) 7,54 (s, 4 H) 3,81 (dd, J = 9,54, 6,53 Hz, 2 H) 3,43 - 3,48 (m, 2 H) 3,02 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 1,52 - 1,74 (m, 6 H) 1,13 - 1,29 (m, 3 H) 0,84 - 0,99 (m, 2 H).
212		1-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	434,2	K: 20,98, 95,3 % L: 17,98, 97,5 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,65 (s, a, 1 H), 8,00 (s, 2 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,95 - 6,77 (m, 3 H), 5,17 - 5,05 (m, 1 H), 4,02 - 3,95 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,80 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,58 - 3,44 (m, 1 H), 3,18 - 3,08 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 1,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,09 (m, 1 H), 0,62 - 0,48 (m, 2 H), 0,38 - 0,23 (m, 2 H)
213		1-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	434,2	K: 19,61, 97,3 % L: 16,86, 96,8 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,00 (s, 2 H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,80 (m, 3 H), 5,18 - 5,06 (m, 1 H), 4,02 - 3,96 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,55 - 3,47 (m, 1 H), 3,18 - 3,07 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,12 (m, 1 H), 0,60 - 0,51 (m, 2 H), 0,35 - 0,27 (m, 2 H)
214		1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	398,2	I: 9,65, 99,1 % J: 8,44, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, a, 1 H), 8,16 - 7,84 (m, 3 H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 27,1, 24,1 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,92 - 6,83 (m, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,07 - 3,99 (m, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,43 - 3,36 (m, 2 H)

148

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
222		1-(5-fluoro-2-metoxibencil)- 3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol- 4-il) piridin-2-il)imidazolidin- 2-ona	398,1	E: 1,94, 100 % F: 2,04, 99,4 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 - 7,00 (m, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 4,08 - 4,01 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,43 (t, J = 8,1 Hz, 2 H)
223		1-(2,3-difluorobencil)-3-(6- metoxi-5-(1H-pirazol-4- il)piridin-2-il)imidazolidin-2- ona	386,1	E: 1,94, 97,4 % F: 1,94, 98,3 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,01 - 7,91 (m, 2 H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,45 - 7,34 (m, 1 H), 7,27 - 7,19 (m, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,07 - 3,99 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,46 - 3,39 (m, 2 H)
224		1-(3-(ciclopropilmetoxi)-5- fluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2- il)imidazolidin-2-ona	438,2	E: 2,28, 98,0 % F: 2,27, 98,1 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,76 - 6,66 (m, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 4,04 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,43 - 3,36 (m, 2 H), 1,25-1,17 (m, 1 H), 0,60 - 0,52 (m, 2 H), 0,35 - 0,28 (m, 2 H)
225		1-(3-fluoro-2-metoxibencil)- 3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4- il)piridin-2-il)imidazolidin-2- ona	398,2	E: 1,98, 100 % F: 1,92, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,85 (s, 1 H), 8,44 - 7,92 (m, 3 H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,27 - 7,18 (m, 1 H), 7,14 - 7,07 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,02 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,87 (d, J = 1,7 Hz, 3 H), 3,44 - 3,37 (m, 2 H)
226		1-(3-fluorobencil)-3-(6- metoxi-5-(1H-pirazol-4- il)piridin-2-il)imidazolidin-2- ona	368,1	E: 1,88, 100 % F: 1,96, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,46 - 7,38 (m, 1 H), 7,20 - 7,09 (m, 3 H), 4,44 (s, 2 H), 4,04 (dd, J = 9,3, 7,1 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,44-3,36 (m, 2 H)

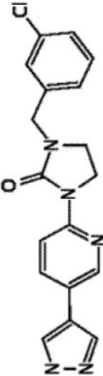
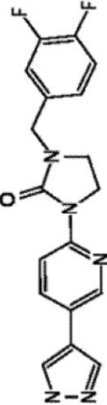
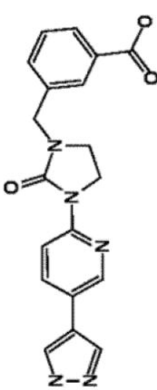
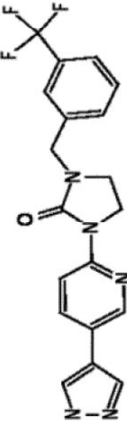
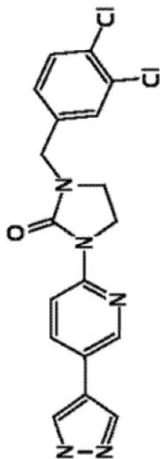
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
227		1-(ciclohexilmetil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona	356,2	E: 2,19, 100 % F: 2,26, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,97 - 7,91 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 4,01 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 8,1 Hz, 2 H), 3,04 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 1,74-1,56 (m, 6 H), 1,29-1,11 (m, 3 H), 0,98-0,85 (m, 2 H)
228		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	412,2	K: 15,92, 98,9 % L: 15,25, 98,4 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1 H), 8,11-7,90 (m, 3 H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,81 - 6,72 (m, 3 H), 5,11 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,01 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,57 - 3,47 (m, 1 H), 3,26 - 3,16 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)
229		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	412,2	K: 15,99, 99,1 % L: 15,73, 95,0 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 (s, 1 H), 8,04 - 7,94 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,80 - 6,72 (m, 3 H), 5,11 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,01 (t, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,58 - 3,49 (m, 1 H), 3,26 - 3,15 (m, 1 H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3 H)
230		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1)	412,2	I: 10,40, 97,9 % J: 9,69, 98,9 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s, 1 H), 8,04 - 7,94 (m, 3 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 11,3, 8,3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,98 - 6,89 (m, 1 H), 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,99 (dt, J = 9,3, 6,4 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58 - 3,48 (m, 1 H), 3,19-3,11 (m, 1 H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)

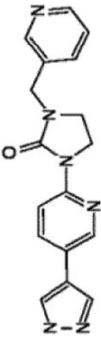
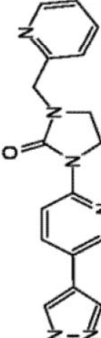
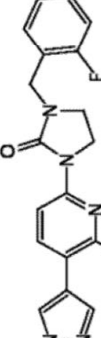
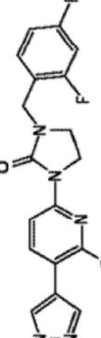
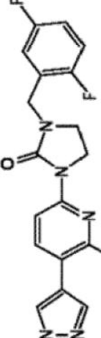
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
231		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 2)	412,2	I: 10,39, 99,5 % J: 9,69, 99,8 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,50 (s, 1 H), 8,04 - 7,93 (m, 3 H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 11,3, 8,3 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1 H), 6,97 - 6,89 (m, 1 H), 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,99 (dt, J = 9,3, 6,4 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58 - 3,48 (m, 1 H), 3,19 - 3,10 (m, 1 H), 1,52 (d, J = 7,5 Hz, 3 H)
233		1-(3-(difluorometoxi)benzil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	416,1	E: 2,01, 99,3 % F: 1,95, 99,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,88 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,48-7,41 (m, 1 H), 7,27-7,06 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 4,05 (dd, J = 9,2, 7,2 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,45-3,36 (m, 2 H)
234		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metilbenzil)imidazolidin-2-ona	334,1	E: 1,77 F: 1,37	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,24-8,18 (m, 2 H), 7,99 - 7,91 (m, 2 H), 7,29 - 7,23 (m, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 4,00 - 3,92 (m, 2 H), 3,40 - 3,35 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H)
235		3-(3-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)benzonitrilo	345,1	E: 1,48 F: 1,15	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,83 - 7,75 (m, 1 H), 7,71-7,65 (m, 1 H), 7,63-7,56 (m, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,00 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 8,0 Hz, 2 H)
236		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3,5-dimetilimidazolidin-2-ona)benzil	348,2	E: 1,92 F: 1,52	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,96 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2 H), 6,95 - 6,89 (m, 3 H), 4,34 (s, 2 H), 3,96 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,36 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,27 (s, 6 H)

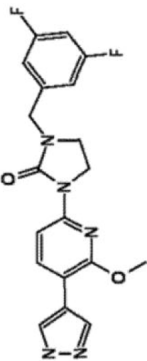
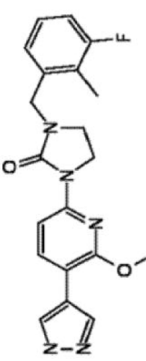
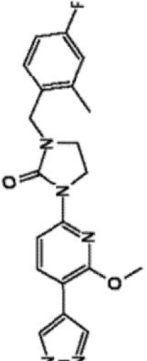
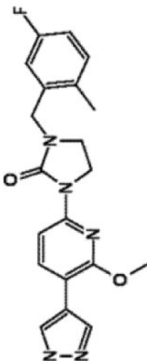
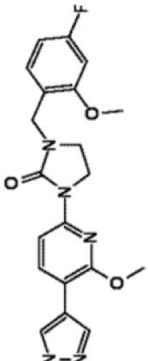
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
237		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(3-clorobencil)imidazolidin-2-ona	354	E: 1,79 F: 1,41	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 2H), 7,44 - 7,27 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H)
238		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(3,4-difluorobencil)imidazolidin-2-ona	356,1	E: 1,69 F: 1,34	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,20 (s a, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H)
239		ácido 3-((3-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)-2-oxoimidazolidin-1-il)methyl)benzoico	364,1	E: 0,98 F: 1,03	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H)
240		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-(trifluorometil) benzil)imidazolidin-2-ona	388,1	E: 1,87 F: 1,51	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 2H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 4H), 4,53 (s, 2H), 3,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H)
241		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3,4-diclorobencil)imidazolidin-2-ona	388	E: 1,95 F: 1,60	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
242		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-ilmetil)imidazolidin-2-ona	321,2	E: 1,16 F: 0,41	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 8,0 Hz, 2H).
243		1-(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)imidazolidin-2-ona	321,1	E: 1,20 F: 0,56	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,80 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,01 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H).
244		1-(2-fluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	368,1	E: 1,85 F: 1,91	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 3H).
245		1-(2,4-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	386,3	E: 2,48 F: 2,33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,10 (tt, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,41 - 3,37 (m, 2H).
246		1-(2,5-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	386,2	E: 2,46 F: 2,30	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46-3,42 (m, 2H).

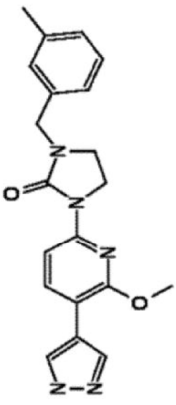
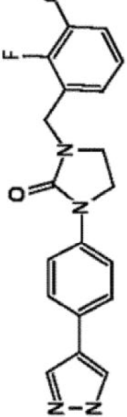
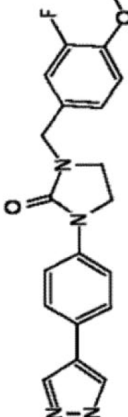
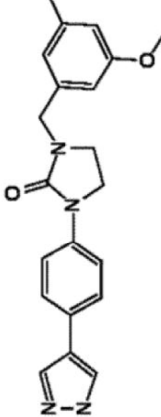
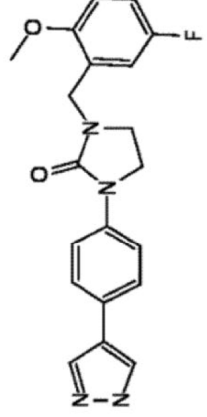
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
247		1-(3,5-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	386,2	E: 2,49 F: 2,33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,16 (tt, J = 9,5,2,3 Hz, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 2H)
248		1-(3-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	382,1	E: 1,99 F: 2,05	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) S δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,21 (d, J = 2,0 Hz, 3H)
249		1-(4-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	382,3	E: 2,58 F: 2,52	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 2,32 (s, 3H)
250		1-(5-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	382,3	E: 2,57 F: 2,41	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,05 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H)
251		1-(4-fluoro-2-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	398,2	E: 2,51 F: 2,34	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,05 - 3,98 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
252		1-(2-fluoro-3-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	398,2	E: 2,38 F: 2,22	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,05 - 3,99 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H)
253		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-ilmetil)imidazolidin-2-ona	351,2	E: 1,16 F: 1,06	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s a, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 9,3, 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 2H)
254		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)imidazolidin-2-ona	344,2	E: 1,46 F: 1,40	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,83 (s a, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,03 - 3,95 (m, 6H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 1H).
255		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)imidazolidin-2-ona	356,1	E: 1,4, F: 1,34	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,88 (s a, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,05 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 2,59 (s, 3H)
256		1-(3-clorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	384,2	E: 2,59 F: 2,43	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,31-7,28 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,41 - 3,37 (m, 2H)

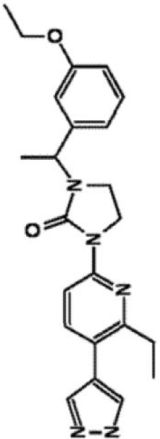
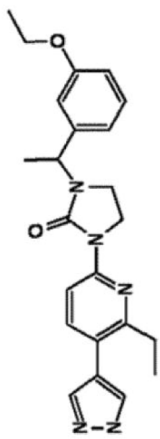
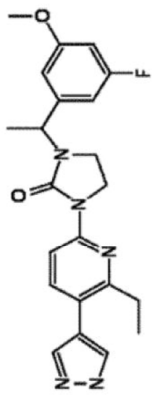
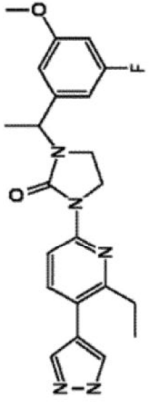
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
257		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metilbenzil)imidazolidin-2-ona	364,3	E: 2,57 F: 2,40	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,31 (s, 3H)
258		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2-fluoro-3-metoxibenzil)imidazolidin-2-ona	367	I: 8,870, 94,938 % J: 8,643, 95,197 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 2H)
259		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-4-metoxibenzil)imidazolidin-2-ona	367	I: 8,797, 96,776 % J: 8,561, 96,714 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,19 - 7,06 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 5H), 3,37 (s, 2H)
260		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibenzil)imidazolidin-2-ona	367	I: 9,335, 97,042 % J: 9,001, 97,185 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 6,79 - 6,67 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H)
261		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(5-fluoro-2-metoxibenzil)imidazolidin-2-ona	367	I: 9,332, 96,704 % J: 9,038, 98,168 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,86 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 6,79 - 6,67 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
262		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367	I: 9,079, 98,498 % J: 8,757, 99,177 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,87 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 2H)
263		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	366,9	I: 9,071, 98,604 % J: 8,650, 98,116 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,88 (s a, 1H), 7,99 (s a, 2H), 7,66 - 7,46 (m, 4H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,97 - 3,69 (m, 5H), 3,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H)
264		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-2-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	366,9	I: 9,516, 98,730 % J: 8,816, 98,030 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm= 12,86 (s a, 1H), 8,17-8,05(m, 1H), 7,94-7,80 (m, 1H), 7,56 (s, 4H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,87 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,83 (dd, J = 9,0, 7,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H)
265		1-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	432,2	I: 7,517, 98,376 % J: 7,677, 99,376 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,98 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,94-6,82 (m, 3H), 5,13 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 2,78 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,26-1,14 (m, 4H), 0,59 - 0,52 (m, 2H), 0,34 - 0,29 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
266		1-(1-(3-ethoxyfenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	406,4	I: 7,386, 99,435 % J: 8,323, 99,301 %	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,99 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95-6,81 (m, 3H), 5,13 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,07 - 3,91 (m, 4H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,12 (c, J = 8,7 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
267		1-(1-(3-ethoxyfenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	406,4	I: 7,345, 99,562 % J: 8,326, 99,191 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,99 (s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 3H), 5,14 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 4H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,78 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
268		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-fluorometoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	410,2	I: 7,263, 98,733 % J: 8,115, 98,169 %	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,99 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 3H), 5,17-5,06 (m, 1H), 3,99 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,79 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
269		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-fluorometoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	410,2	I: 9,746, 99,334 % J: 12,023, 99,683 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,02 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 3H), 5,11 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,18 (c, J = 8,5 Hz, 1H), 2,79 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25 - 1,16 (m, 3H).

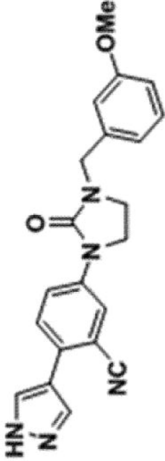
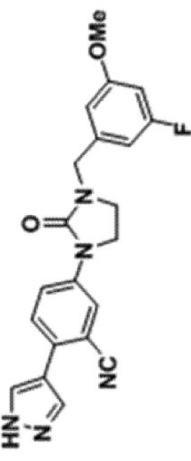
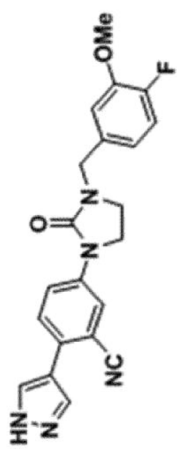
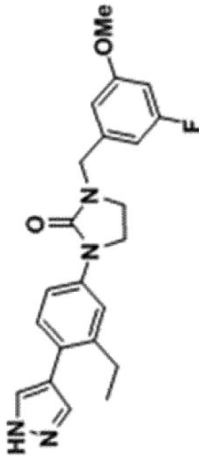
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
270		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	410,2	I: 5,872, 99,324 % J: 7,605, 99,629 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,00 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 - 7,72 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (ddd, J = 8,5, 4,3, 1,8 Hz, 1H), 5,16 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,79 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
271		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	410,2	I: 5,943, 99,194 % J: 7,722, 99,173 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,79 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
272		(R)-1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona	391,2	I: 10,13, 99,96 % J: 9,67, 99,87 % XIV: 23,71, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,66 (s a, 1 H) 7,50 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 8,50, 2,42 Hz, 1 H) 7,29 (t, J = 7,87 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 7,62, 0,72 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 5,12 (c, J = 7,15 Hz, 1 H) 3,77 - 3,83 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 1 H) 3,11 (c, J = 8,51 Hz, 1 H) 2,67 (c, J = 7,47 Hz, 2 H) 1,51 (d, J = 7,22 Hz, 3 H) 1,11 (t, J = 7,50 Hz, 3 H) [α] _D ²⁴ = +156,00 (c 0,1, MeOH).

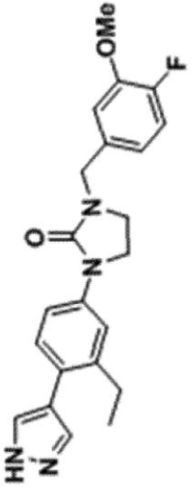
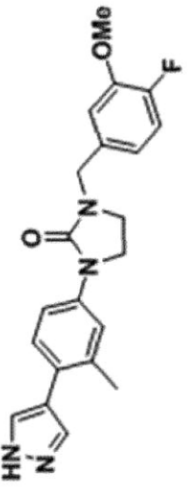
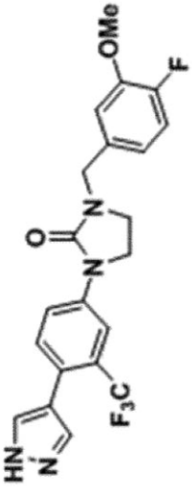
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
273		1-(3-metoxibencil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona	363,3	E: 1,48, 99,21 % F: 1,53, 98,77 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,91 (s a, 1 H) 7,91 (s a, 1 H) 7,69 (s a, 1 H) 7,45 - 7,48 (m, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 3,81 (dd, J = 8,97, 7,03 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H)
274		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona	381,3	E: 1,57, 96,83 % F: 1,61, 95,22 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,73 (s a, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 2 H) 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 6,69 - 6,78 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 3,83 (dd, J = 9,13, 6,81 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,533
275		1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	417,1	E: 1,93, 100 % F: 1,95, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,22 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,56, 2,35 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,48 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 3,89 (dd, J = 9,07, 7,00 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -57,223
276		1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	435,1	E: 1,99, 94,43 % F: 2,02, 94,23 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 8,22 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,60, 2,32 Hz, 1 H) 7,59 (s a, 1 H) 7,47 - 7,51 (m, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 3,91 (dd, J = 9,10, 6,96 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,41 - 3,47 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 57,223, - 111,493

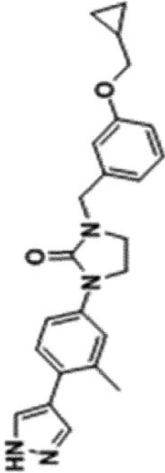
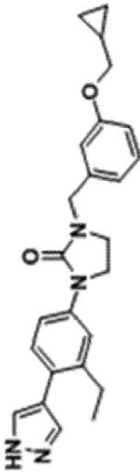
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
277		5-(3-(3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo	374,1	E: 1,74, 99,57 % F: 1,75, 99,17 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,18 (s a, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,78, 2,51 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 3,88 (dd, J = 9,03, 7,03 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H)
278		5-(3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo	392,1	E: 1,76, 98,01 % F: 1,77, 99,76 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,18 (s a, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,94 (dd, J = 9,03, 2,51 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 9,03 Hz, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 3,90 (dd, J = 9,16, 6,90 Hz, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,40 - 3,47 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,499
279		5-(3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)benzonitrilo	392,1	E: 1,81, 96,33 % F: 1,83, 97,25 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,18 (s a, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,03 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,93 (dd, J = 9,03, 2,51 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 11,54, 8,28 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,41, 1,88 Hz, 1 H) 6,88 (ddd, J = 8,28, 4,27, 2,01 Hz, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,86 - 3,91 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -137,339
280		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	395,2	E: 1,92, 100 % F: 1,95, 99,70 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,92 (s a, 1 H) 7,72 (s a, 2 H) 7,52 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,47, 2,45 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 6,68 - 6,79 (m, 3 H) 4,37 (s, 2 H) 3,81 - 3,89 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 2,68 (c, J = 7,53 Hz, 2 H) 1,13 (t, J = 7,50 Hz, 3 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,565

(continuación)

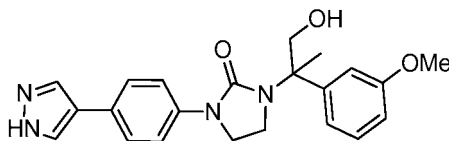
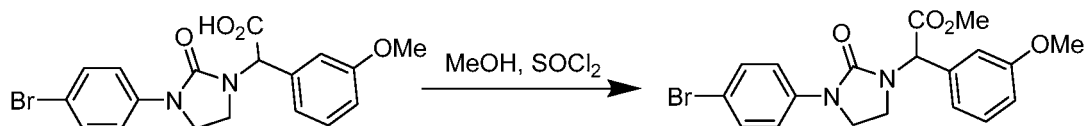
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
281		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	395,2	E: 1,86, 100 % F: 1,90, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H) 7,75 (s a, 1 H) 7,65 (s a, 1 H) 7,51 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,47, 2,45 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 11,58, 8,25 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 8,41, 2,01 Hz, 1 H) 6,88 (ddd, J = 8,24, 4,38, 2,07 Hz, 1 H) 4,37 (s, 2 H) 3,77 - 3,92 (m, 5 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 2,62 - 2,78 (m, 2 H) 1,12 (t, J = 7,53 Hz, 3 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -137,474
282		1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona, TFA	381,1	E: 1,76, 100 % F: 1,79, 99,63 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,81 (s a, 2 H) 7,45 - 7,48 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,40, 1 H) 7,17-7,24 (m, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,40, 2,01 Hz, 1 H) 6,87 (ddd, J = 8,24, 4,38, 2,07 Hz, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 3,80 - 3,84 (m, 5 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 2,36 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -74,68, -137,474
283		1-(4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	435,1	E: 1,96, 100 % F: 1,98, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s a, 1 H) 8,22 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,60, 2,38 Hz, 1 H) 7,60 (s a, 1 H) 7,48 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 11,55, 8,22 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J = 8,38, 1,98 Hz, 1 H) 6,88 (ddd, J = 8,25, 4,36, 2,07 Hz, 1 H) 4,39 (s, 2 H) 3,86 - 3,93 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -57,225, -137,355.

(continuación)

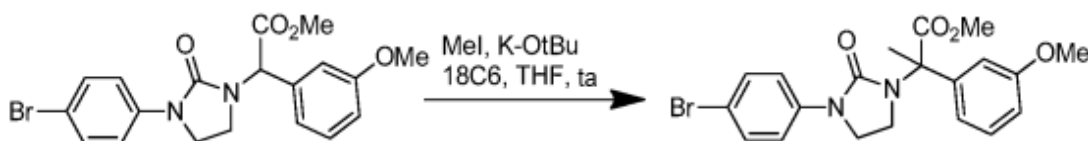
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
284		1-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-(3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona	403,2	E: 2,01, 6,03 % F: 2,03, 96,06 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 7,90 (s a, 1 H) 7,68 (s a, 1 H) 7,44 - 7,47 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,23 - 7,27 (m, 1 H) 6,83 - 6,86 (m, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 1,17-1,23 (m, 1 H) 0,54 - 0,56 (m, 2 H) 0,30-0,33 (m, 2H).
285		1-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)imidazolidin-2-ona	417,2	E: 2,10, 100 % F: 2,12, 99,67 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 7,83(s a, 1 H) 7,59 (s a, 1 H) 7,52 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,56, 2,45 Hz, 1 H) 7,23 - 7,23 (m, 2 H) 7,83 - 7,86 (m, 3 H) 4,34 (s, 2 H) 3,80 - 3,84 (m, 4 H) 3,40 - 3,35 (m, 2 H) 2,70 - 2,64 (m, 2 H) 1,19-1,22 (m, 1 H) 1,12 (t, J = 7,46 Hz, 3 H) 0,53 - 0,58 (m, 2 H) 0,29-0,33 (m, 2H).

Ejemplos 286 y 287

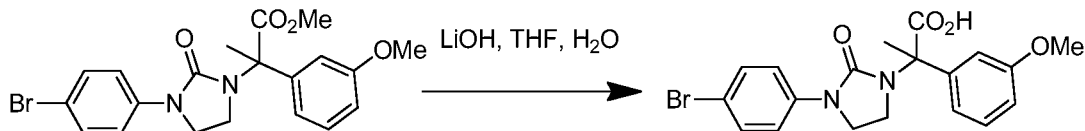
1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(1-hidroxi-2-(3-metoxifenil)propan-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómeros 1 y 2)

**Ejemplo 286A: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo**

A una solución de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (2,4 g, 5,92 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,297 ml, 17,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre una solución sat. de NaHCO₃ y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (2,2 g, rendimiento del 89,0 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 421,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 - 7,56 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 2 H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 6,94 - 7,01 (m, 1 H) 6,85 - 6,91 (m, 2 H) 5,62 (s, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 1 H) 3,75 - 3,78 (m, 3 H) 3,68 - 3,75 (m, 4 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,04 (td, *J* = 8,78, 5,52 Hz, 1 H).

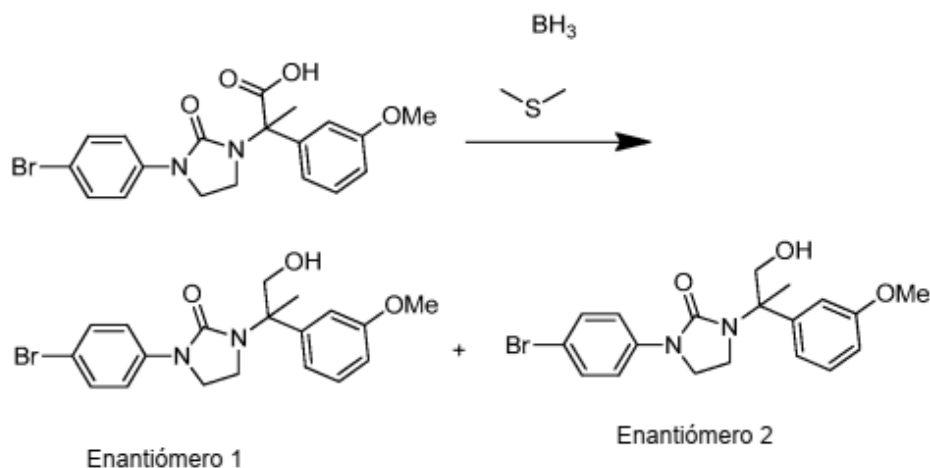
Ejemplo 286B: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoato de metilo

A un tubo cerrado herméticamente se le añadieron 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (1,7 g, 4,05 mmol), *tert*-butóxido potásico (1,36 g, 12,2 mmol), yoduro de metilo (1,268 ml, 20,27 mmol) y 18-corona-6 (0,536 g, 2,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se filtró a través de CELITE®, aclarándose con THF. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente de acetato de etilo/hexanos) para dar un sólido de color amarillo, el cual se volvió a cristalizar en DCM/hexano para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (1,2 g, rendimiento del 68,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 435,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 - 7,55 (m, 4 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,05 - 7,09 (m, 1 H) 7,03 (t, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 1 H) 3,71 - 3,84 (m, 5 H) 3,64 (s, 3 H) 3,13 - 3,22 (m, 2 H) 1,85 (s, 3 H).

Ejemplo 286C: Preparación de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoico

A una solución de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (300 mg, 0,692 mmol) en THF (10 ml) y metanol (3 ml), se le añadieron LiOH (41,5 mg, 1,731 mmol) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h, después se concentró para proporcionar. El residuo resultante se acidificó a pH 2. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y hexanos, y se secó para proporcionar ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoico (0,250 g, rendimiento del 86,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 419,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,47 - 7,57 (m, 4 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 6,94 (dd, *J* = 8,28, 2,26 Hz, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 5 H) 3,08 - 3,26 (m, 2 H) 1,85 (s, 3 H).

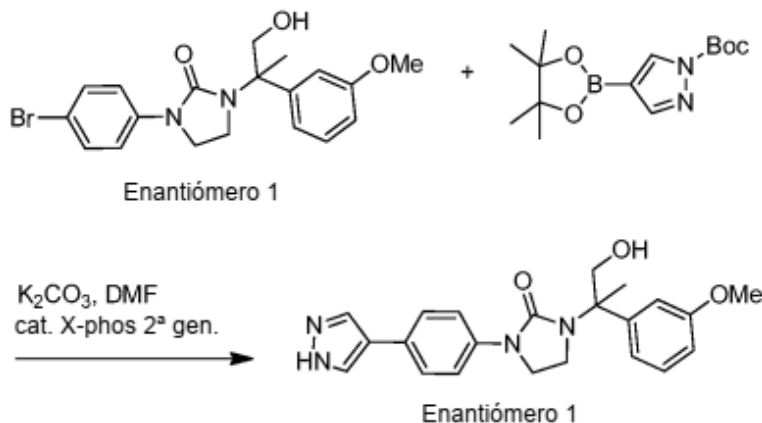
Ejemplos 286D y 287A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(1-hidroxi-2-(3-metoxifenil)propan-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



A una solución de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoico (250 mg, 0,596 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota un complejo de borano-sulfuro de metilo (0,566 ml, 5,96 mmol).

- 5 Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con metanol y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 21)mm, 5 μ , codisolvente al 30 % DEA al 0,2 % en metanol] para proporcionar el Ejemplo 286D (Enantiómero 1, 0,090 g, rendimiento del 37,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 405,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,46 (d, J = 3,40 Hz, 4 H) 7,18 - 7,27 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 6,75 - 6,87 (m, 2 H) 5,06 (s, 1 H) 4,01 (s, 1 H) 3,78 (d, J = 9,44 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,67 (d, J = 9,07 Hz, 3 H) 1,62 (s, 3 H). 100,0 % ee (tr-4,04 min) y para proporcionar el Ejemplo 287A (Enantiómero 2, 0,080 g, rendimiento del 33,1 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 405,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,46 (d, J = 3,40 Hz, 4 H) 7,17 - 7,28 (m, 1 H) 6,91 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 6,75 - 6,87 (m, 2 H) 5,06 (s a, 1 H) 3,99 (s a, 1 H) 3,78 (d, J = 8,69 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,68 (d, J = 8,69 Hz, 3 H) 1,62 (s, 3 H). 99,216 % ee (tr-7,17 min).

Ejemplo 286 (Enantiómero 1)



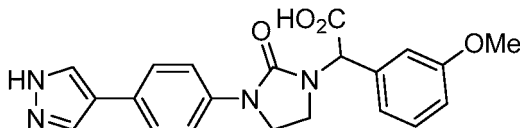
A una solución del Ejemplo 286D (90 mg, 0,222 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (91 mg, 0,311 mmol), K₂CO₃ (92 mg, 0,666 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (10,5 mg, 0,013 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 286 (0,054 g, rendimiento del 61,3 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 393,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 7,85 (s a, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 4 H) 7,23 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,87 (t, J = 2,01 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,28, 2,26 Hz, 1 H) 5,07 (t, J = 5,52 Hz, 1 H) 4,09 (c, J = 5,02 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J = 11,04, 5,52 Hz, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,57 - 3,71 (m, 2 H) 1,63 (s, 3 H). TR de HPLC = 1,53 min, 98,76 % (Método E), 1,55 min, 99,35 % (Método F). 100,0 % ee (tr-12,618 min, XI), $[\alpha]^{24,9D}$ = +24 (c 0,05, DMSO).

El Ejemplo 287 se preparó a partir del Ejemplo 287A usando un procedimiento similar al Ejemplo 286. m/z : 393,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,84 (s a, 1 H) 8,09 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 4 H) 7,23 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,90 - 6,98 (m, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,28, 1,76 Hz, 1 H) 5,07 (t, J = 5,52 Hz, 1 H)

4,02 (dd, $J = 11,04, 5,52$ Hz, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 3 H) 1,63 (s, 3 H); TR de HPLC = 1,52 min, 97,61 % (Método E), 1,54 min, 98,38 % (Método F). 100,0 % ee (tr-15,85 min, XI), $[\alpha]^{24,9}_D = -4$ (c 0,05, DMSO).

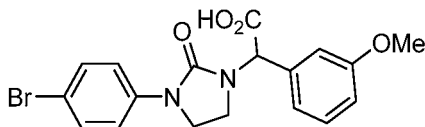
5 Ejemplo 288

Ácido 2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (Enantiómero 2)



10

Ejemplo 288A: Ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético



15 A una mezcla de 1-(4-bromofenil)imidazolidin-2-ona (0,500 g, 2,074 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH al 58 % (0,257 g, 6,22 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (0,806 g, 3,11 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se acidificó con HCl 1,5 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por trituración con Et₂O (10 ml) y hexanos (20 ml), después se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente EtOAc al 0-70 %/Hex) para proporcionar ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (0,550 g, 1,357 mmol, rendimiento del 65,4 %). m/z : 405 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 288

25

A una solución del Ejemplo 288A (0,130 g, 0,321 mmol) en DMF (3 ml), agua (0,3 ml) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (142 mg, 0,48 mmol), se le añadió K₂CO₃ (0,133 g, 0,962 mmol). La mezcla se desgasificó usando gas N₂ durante 5 min. Se añadió un precatalizador XPhos de 2^a generación (0,025 g, 0,032 mmol) a la reacción, la cual se desgasificó de nuevo y después se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se purificó por HPLC preparativa, después los enantiómeros se separaron por SFC quiral. La concentración del segundo pico proporcionó el Ejemplo 288 (6,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (s a, 1 H) 8,00 (s a, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 4 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 6,85 - 7,01 (m, 3 H) 5,54 (s, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,61 - 3,74 (m, 2 H). EM(IEN) 393,2 (M+H)⁺. TR de HPLC = 7,89 min (Método I), 7,64 min (Método J). Pureza quiral: 96,26 % ee (TR = 9,1 min), determinada mediante la columna de análisis SFC quiral: CHIRALPAK® IC (250 x 4,6) mm, 5 μ , Fase móvil: DEA al 0,2 % en MeOH.

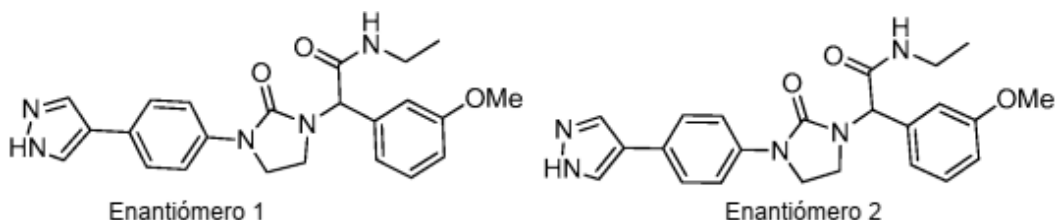
30

35

Ejemplos 289 y 290

2-(3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-etil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómeros 1 y 2)

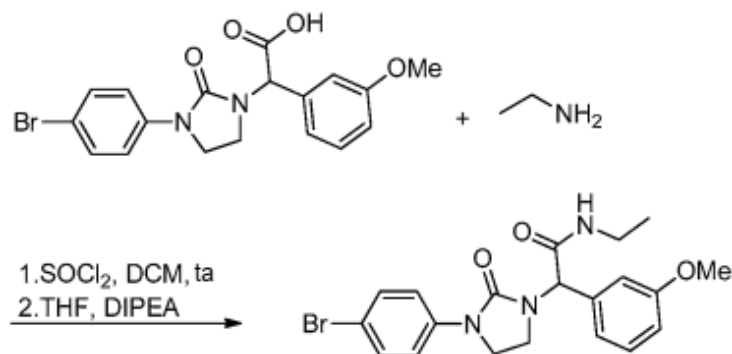
40



Enantiómero 1

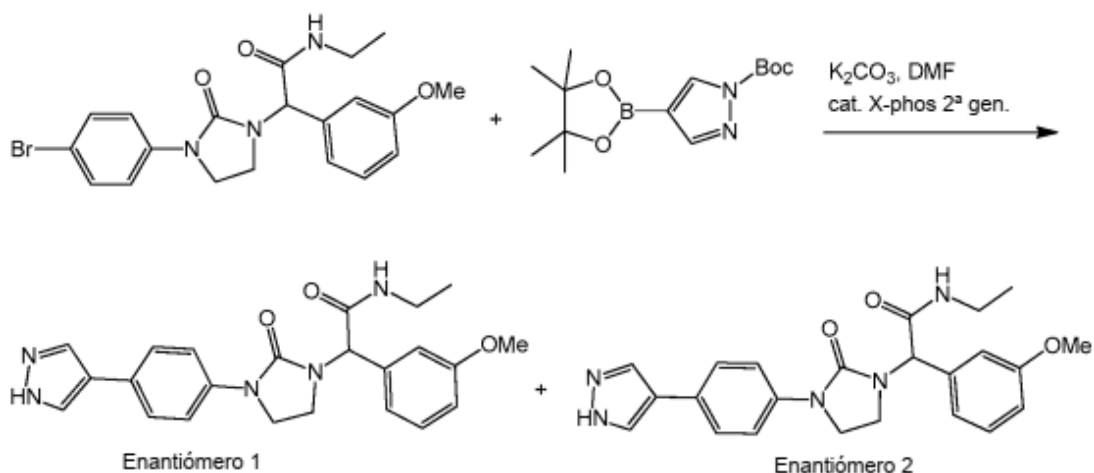
Enantiómero 2

Ejemplo-289A: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-etil-2-(3-metoxifenil)acetamida



A una solución de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (0,250 g, 0,47 mmol) en DCM (20 ml), se le añadieron cloruro de tionilo (0,360 ml, 4,94 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se retiraron al vacío DCM y el exceso de cloruro de tionilo. El residuo obtenido se disolvió en THF, se añadió a una solución de etanamina (2 M en THF) (1,180 ml, 2,360 mmol) y DIPEA (0,247 ml, 1,416 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar un sólido de color amarillo, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-etil-2-(3-metoxifenil)acetamida (0,120 g, rendimiento del 59,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 434,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,44 - 7,60 (m, 4 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,69 Hz, 1 H) 6,79 - 6,90 (m, 2 H) 5,52 (s, 1 H) 3,65 - 3,86 (m, 6 H) 3,13 (t, *J* = 7,18 Hz, 2 H) 2,99 (s, 1 H) 1,03 (t, *J* = 7,18 Hz, 3 H).

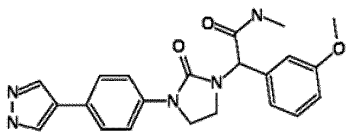
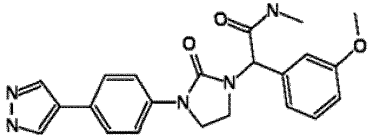
Ejemplos 289 y 290: 2-(3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-etil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)



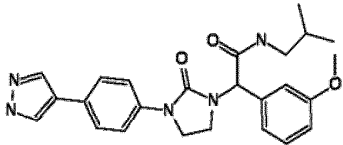
A una solución del Ejemplo 289A (120 mg, 0,278 mmol) en DMF (6 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 0,389 mmol), K₂CO₃ (115 mg, 0,833 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2^a generación (13,10 mg, 0,017 mmol) y se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h, después se enfrió, se filtró. El filtrado se concentró para dar un sólido gomoso (300 mg), el cual se purificó por HPLC preparativa. Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: CHIRALCEL® OJ-H(250 x 21)mm, 5 μ, codisolvente DEA al 30 % en metanol] para proporcionar el Ejemplo 289 (Enantiómero 1, 0,036 g, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (s, 1 H) 8,30 (t, *J* = 5,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H) 7,34 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J* = 7,78, 2,26 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H) 6,81 - 6,86 (m, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 3,70 - 3,87 (m, 6 H) 3,07 - 3,22 (m, 2 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 1,38 (t, *J* = 7,53 Hz, 3 H). TR de HPLC = 6,71 min, 97,02 % (Método I), 7,82 min, 96,14 % (Método J), 94,48 % ee (tr-5,73 min), [α]_D²⁵ = +17,2 (c 0,50, DMSO) y para proporcionar el Ejemplo 290 (Enantiómero 2, 0,034 g, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (t, *J* = 5,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 4 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 6,89 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H) 6,82 - 6,86 (m, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 3,70 - 3,87 (m, 6 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 1,38 (t, *J* = 7,53 Hz, 3 H). TR de HPLC = 6,71 min, 98,02 % (Método I), 7,82 min, 98,41 % (Método J), 94,86 % ee (tr-8,03 min), [α]_D²⁵ = -16 (c 0,50, DMSO).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 11 se prepararon de un modo similar a los Ejemplos 289 y 290.

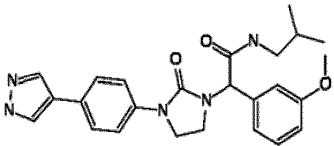
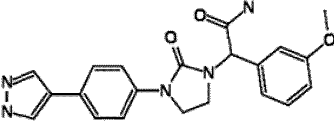
Tabla 11

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
291		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilacetamida (Enantiómero 1)	406,2	I: 9,72, 99,56 % J: 8,63, 98,81 % IV: 4,05, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,85 (s a, 1 H) 8,20 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 8,00 (s a, 2 H) 7,55 (s, 4 H) 7,33 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,91 - 6,99 (m, 1 H) 6,79 - 6,90 (m, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 3,68 - 3,86 (m, 6 H) 2,92 - 3,05 (m, 1 H) 2,61 - 2,72 (m, 3 H).[α _D ²⁰] 24,9D= -148 (c 0,05, DMSO).
292		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilacetamida (Enantiómero 2)	406,2	I: 9,67, 99,20 % J: 8,63, 98,38 % IV: 5,73, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,79 (s a, 1 H) 8,20 (d, J = 4,02 Hz, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,55 (s, 4 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 6,94 (dd, J = 8,03, 2,01 Hz, 1 H) 6,79 - 6,90 (m, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 3,69 - 3,87 (m, 6 H) 2,94 - 3,06 (m, 1 H) 2,61 - 2,69 (m, 3 H).[α _D ²⁰] 24,9D= + 196 (c 0,05, DMSO).

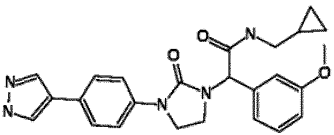
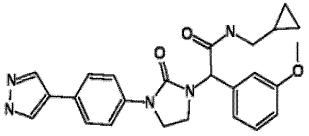
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
293		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-isobutil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1)	448,2	I: 8,87, 98,86 % J: 8,61, 97,88 % II: 5,62, 97,78 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,50 (s a, 1 H) 8,28 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,50 - 7,60 (m, 4 H) 7,33 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J = 8,78, 2,26 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 5,59 (s, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 1 H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 2,84 - 2,94 (m, 1 H) 1,72 (dt, J = 13,43, 6,59 Hz, 1 H) 0,83 (dd, J = 7,03, 2,01 Hz, 6 H).[a] 25,2D= -168 (c 0,05, DMSO).

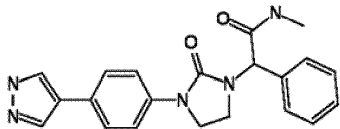
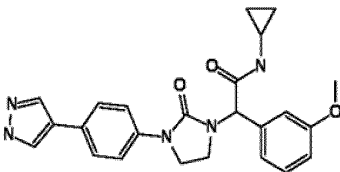
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
294		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-isobutil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 2)	448,4	I: 11,78, 99,30 % J: 9,11, 98,39 % II: 7,38, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,28 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,33 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J = 8,53, 2,51 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,83 - 6,86 (m, 1 H) 5,59 (s, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,70 - 3,74 (m, 1 H) 2,96 - 3,05 (m, 2 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 0,83 (dd, J = 7,03, 2,01 Hz, 6 H).[α] 25,1D= +164 (c 0,05, DMSO).
295		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1)	392,2	I: 5,78, 93,30 % J: 6,92, 93,00 % II: 10,36, 93,21 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,83 (s a, 1 H) 7,97 (s a, 2 H) 7,65 (s a, 1 H) 7,56 (s, 4 H) 7,34 (t, J = 7,78 Hz, 1 H) 7,22 (s a, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 2 H) 6,89 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 1 H) 2,94 - 3,04 (m, 1 H).[α] 25,0D= -76 (c 0,05, DMSO).

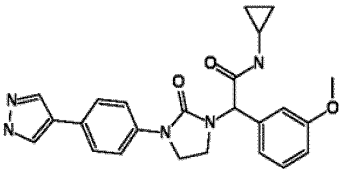
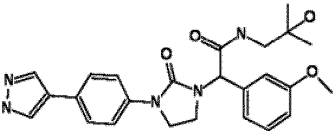
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
296		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)- 2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1)	446,4	I: 7,34, 97,35 % J: 8,60, 97,30 % V: 6,55, 86,83 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,40 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 7,99 (s, 2 H) 7,49 - 7,60 (m, 4 H) 7,33 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,87 - 6,99 (m, 2 H) 6,82 - 6,87 (m, 1 H) 5,59 (s, 1 H) 3,70 - 3,87 (m, 6 H) 3,32- 3,39 (m, 1 H) 2,94 - 3,08 (m, 2 H) 0,84 - 0,98 (m, 1 H) 0,34 - 0,46 (m, 2 H) 0,10 - 0,23 (m, 2 H).[α] 25,0D= + 11,600 (c 0,50, DMSO).
297		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)- 2-(3-metoxifenil) acetamida (Enantiómero 2)	446,4	I: 7,54, 97,94 % J: 8,60, 98,19 % V: 10,24, 96,30 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,56 (s, 4 H) 7,34 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,89 - 6,98 (m, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 2 H) 0,93 (s, 1 H) 0,41 (dd, J = 8,28, 1,76 Hz, 2 H) 0,14 - 0,22 (m, 2 H).[α] 25,0D= - 13,600 (c 0,50, DMSO).

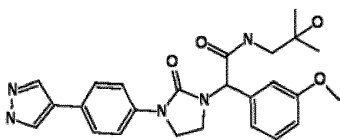
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
299		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-metil-2-fenilacetamida (Enantiómero 2)	376,2	I: 7,15, 99,64 % J: 7,20, 99,89 % V: 7,71, 98,42 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,68 (s, 1 H) 8,24 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,34 - 7,39 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 5,58 (s, 1 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 2,92 - 3,02 (m, 1 H) 2,66(d, J = 4,8 Hz, 3 H).[α] 25,1D= -16 (c 0,50, DMSO).
300		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-ciclopropil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1)	432,2	I: 8,15, 99,77 % J: 9,13, 99,89 % IV: 6,51, 93,59 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,37 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,49 - 7,62 (m, 4 H) 7,34 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 6,87 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 3,68 - 3,87 (m, 5 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 0,85 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 0,55 - 0,69 (m, 2 H) 0,36 - 0,48 (m, 2 H).[α] 25,1D= -120 (c 0,05, DMSO).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
301		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-ciclopropil-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 2)	432,2	I: 8,16, 99,86 % J: 9,12, 99,75 % IV: 6,51, 94,84 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,83 (s a, 1 H) 8,37 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H) 7,34 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 1 H) 6,87 (d, J = 7,53 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 3,69 - 3,87 (m, 5 H) 2,96 - 3,05 (m, 1 H) 2,68 - 2,76 (m, 1 H) 0,58 - 0,71 (m, 2 H) 0,34 - 0,49 (m, 2 H). [a] 25,2D= +148 (c 0,05, DMSO).
302		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 1)	464,2	I: 9,42, 99,37 % J: 7,49, 99,80 % V: 4,31, 53,78 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 12,81 (s a, 1 H) 8,14 (t, J = 6,36 Hz, 1 H) 7,99 (s a, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 4 H) 7,32 (t, J = 7,95 Hz, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 2 H) 6,86 - 6,90 (m, 1 H) 5,68 (s, 1 H) 4,42 (s, 1 H) 3,69 - 3,83 (m, 6 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 2,96 - 3,08 (m, 2 H) 1,03 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H).

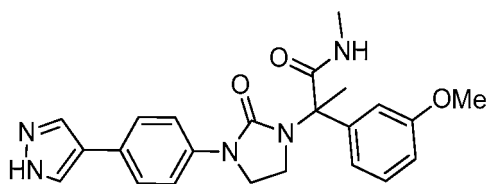
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
303		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-(3-metoxifenil)acetamida (Enantiómero 2)	464,2	I: 9,42, 99,64 % J: 7,49, 99,35 % V: 5,88, 57,38 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 8,15 (t, J = 5,99 Hz, 1 H) 7,98 (s, 2 H) 7,49 - 7,59 (m, 4 H) 7,32 (t, J = 7,83 Hz, 1 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 6,88 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 5,67 (s, 1 H) 4,42 (s a, 1 H) 3,67 - 3,85 (m, 6 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 1,03 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H).

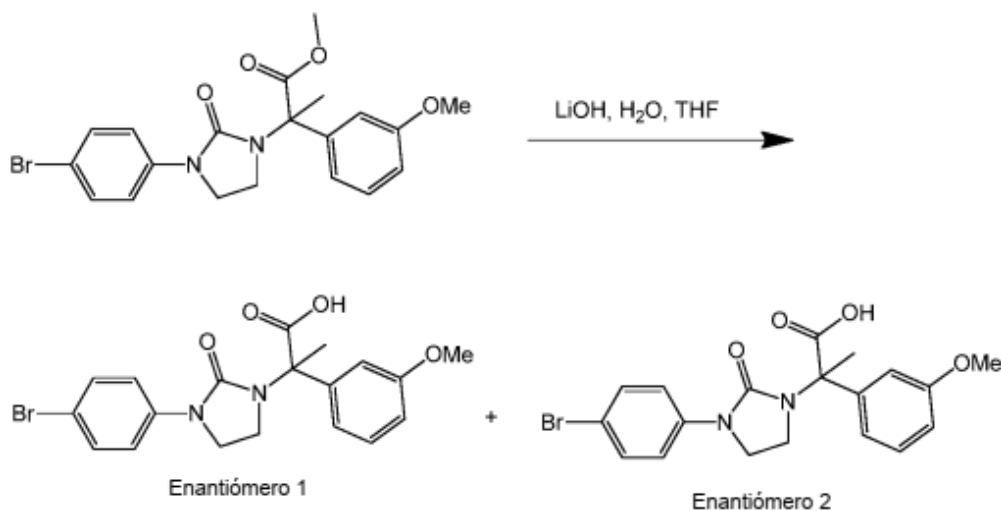
Ejemplo 304

2-(3-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilpropanamida (Enantiómero 1)

5

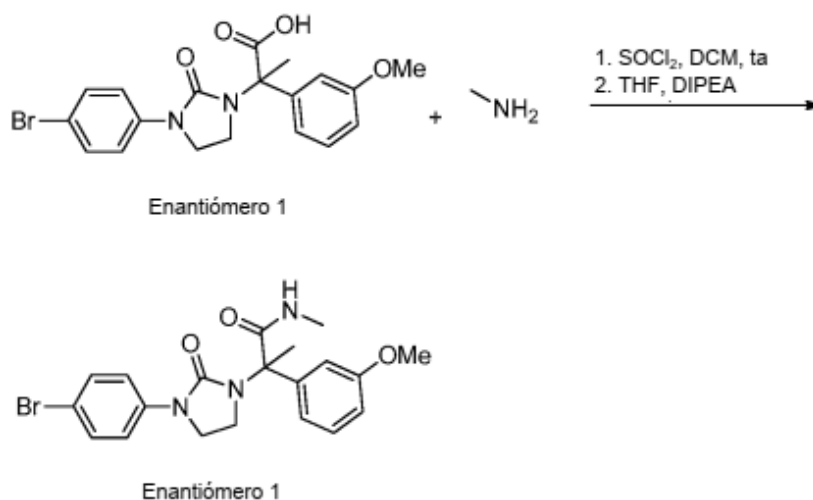
**Ejemplo 304A: Preparación de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoico (Enantiómero 1)**

10



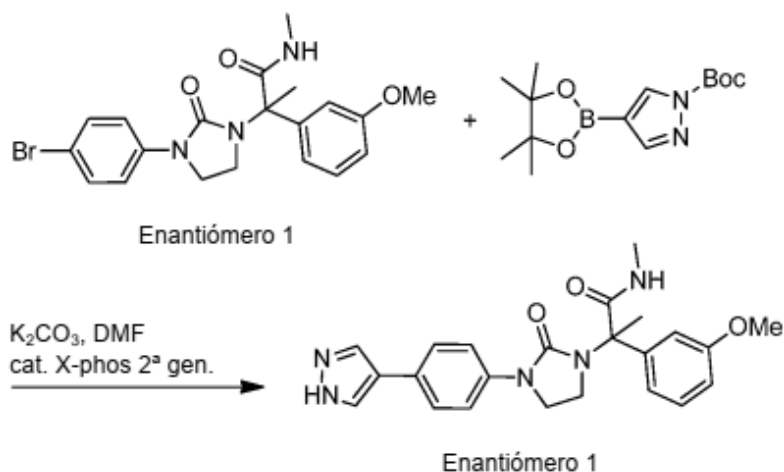
A una solución de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanoato de metilo (900 mg, 2,08 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y metanol (10 ml), se le añadieron LiOH (249 mg, 10,39 mmol) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 16 h, después se concentró. El residuo se acidificó a pH 2 con una solución de HCl y el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y hexanos y se secó para dar un sólido gomoso de color blanco. El residuo se coevaporó con tolueno para dar un sólido de color blanco (700 mg). Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 21) mm, 5 μ , codisolvente es (DEA al 0,2 % metanol) al 10 %] para proporcionar el Ejemplo 304A (Enantiómero 1, 0,240 g, rendimiento del 27,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 421,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,41 - 7,53 (m, 4 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,06-7,18 (m, 2 H) 6,81 (d, J = 6,42 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,60 - 3,68 (m, 2 H) 310-3,24 (m, 2 H) 1,80 (s, 3 H) 100,0 % ee (TR 7,93 min), $[\alpha]^{25,1}_D$ = - 12 (c 0,05, DMSO).

Ejemplo 304B: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilpropanamida (Enantiómero 1)



A una solución del Ejemplo 304A (0,240 g, 0,572 mmol) en DCM (8 ml) se le añadieron SOCl₂ y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró. El residuo obtenido se disolvió en THF y la solución resultante se añadió a una solución de metilamina (2 M en THF) (0,021 g, 0,685 mmol) y DIPEA (0,072 ml, 0,411 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después, se concentró para dar un sólido de color amarillo. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/hexanos) para proporcionar del Ejemplo 304B (0,045 g, rendimiento del 76,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 434,1 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (d, J = 4,02 Hz, 1 H) 7,45 - 7,56 (m, 4 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 6,90 (dd, J = 8,03, 2,51 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,65 - 3,74 (m, 2 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 1 H) 2,59 (d, J = 4,52 Hz, 3 H) 1,82 (s, 3 H). 100,0 % ee (TR 5,399 min, Método XII).

Ejemplo 304: Preparación de 2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilpropanamida (Enantiómero 1)



A una solución de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilpropanamida (45 mg, 0,104 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (42,9 mg, 0,146 mmol), K₂CO₃ (43,2 mg, 0,312 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (4,91 mg, 6,25 μmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min, después se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a *ta* y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 304 (Enantiómero 1, 0,015 g, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 420,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,81 (d, *J* = 4,52 Hz, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 4 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 6,87 - 6,94 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 5 H) 3,19 - 3,24 (m, 1 H) 3,10 (c, *J* = 8,53 Hz, 1 H) 2,62 (d, *J* = 4,52 Hz, 3 H) 1,84 (s, 3 H). TR de HPLC = 1,39 min, 100,0 % (Método E), 1,30 min, 99,54 % (Método F). 99,536 % ee (TR 6,97 min, Método V), [α]_D²⁵ = -40 (c 0,05, DMSO).

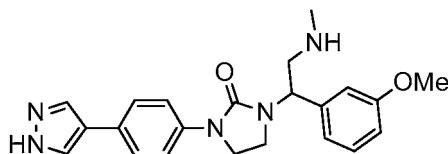
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 12 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 304.

Tabla 12

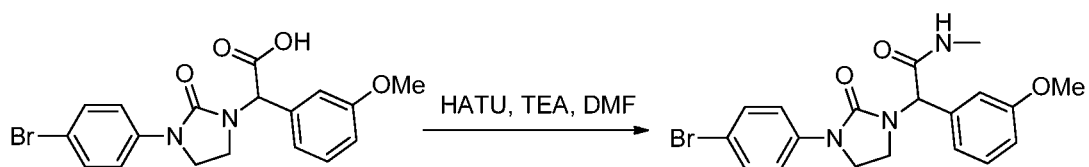
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
306		2-(3-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)propanamida (Enantiómero 1)	406,2	E: 1,33, 100 % F: 1,24, 100 % XIV: 18,89, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,81 (s a, 1 H) 8,10 (s a, 1 H) 7,86 (s a, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,38 (s a, 1 H) 7,31 (t, <i>J</i> = 8,28 Hz, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,01 (s a, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,74 (dd, <i>J</i> = 9,04, 5,52 Hz, 2 H) 3,152-3,179 (m, 1 H) 3,11 (d, <i>J</i> = 7,53 Hz, 1 H) 1,84 (s, 3 H).

Ejemplos 309 y 310

1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)-2-(metilamino)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

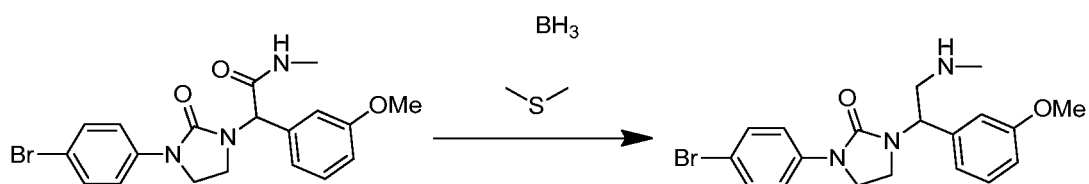


Ejemplo 309A: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilacetamida



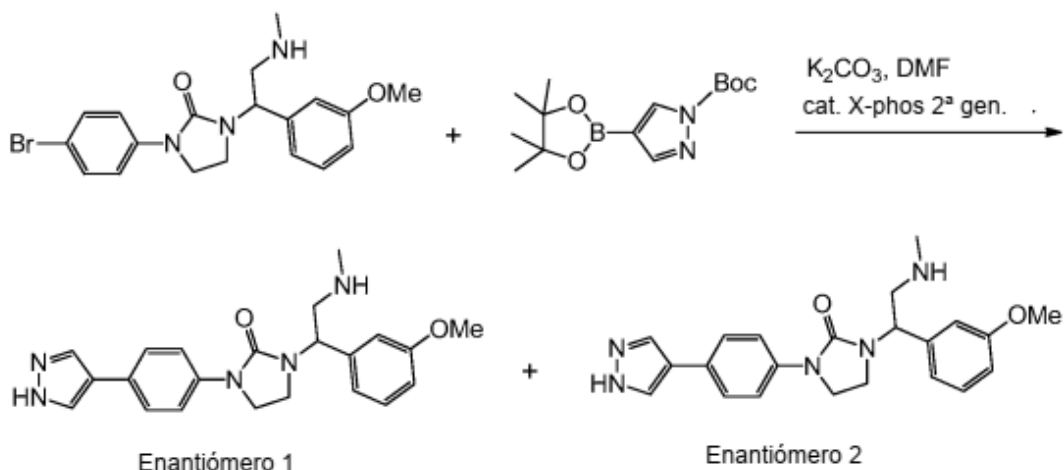
A una solución de ácido 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)acético (500 mg, 1,24 mmol) en DMF (3 ml), se le añadieron clorhidrato de metilamina (167 mg, 2,468 mmol), TEA (0,860 ml, 6,17 mmol) y HATU (704 mg, 1,851 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, después se diluyó con agua, se agitó durante 30 min. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y hexanos para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilacetamida (0,200 g, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) m/z : 418,0 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (d, J = 4,52 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 9,04 Hz, 2 H) 7,33 (t, J = 8,03 Hz, 1 H) 6,94 (dd, J = 8,03, 2,01 Hz, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 5,53 (s, 1 H) 3,68 - 3,85 (m, 6 H) 2,93 - 3,06 (m, 1 H) 2,65 (d, J = 4,52 Hz, 3 H).

Ejemplo 309B: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)-2-(metilamino)etil)imidazolidin-2-ona



A una solución de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-(3-metoxifenil)-N-metilacetamida (200 mg, 0,478 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió un complejo de borano-sulfuro de metilo (0,454 ml, 4,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C, después a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con metanol, después se concentró. Al sólido gomoso se le añadió HCl 1,5 N HCl (12 ml) y la mezcla se calentó 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se neutralizó con una solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)-2-(metilamino)etil)imidazolidin-2-ona (0,080 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 406,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,55 (d, J = 9,44 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 9,44 Hz, 2 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 6,83 - 6,95 (m, 3 H) 5,04 (dd, J = 9,63, 5,48 Hz, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 5 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 3,06 (d, J = 10,58 Hz, 1 H) 2,91 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H).

Preparación de Ejemplos 309 y 310 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

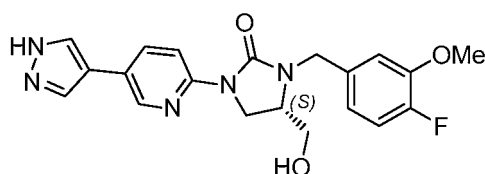


A una solución de 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)-2-(metilamino)etil)imidazolidin-2-ona (80 mg, 0,198 mmol) en DMF (4 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (81 mg, 0,277 mmol), K₂CO₃ (82 mg, 0,594 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2^a generación (9,34 mg, 0,012 mmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min, después se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por HPLC prep. para dar el producto racémico (140 mg). Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: CHIRALPAK® AS-H (250 x 21) mm, 5 μ, codisolvente es (DEA al 0,2 % en metanol) al 30 %] para proporcionar el Ejemplo 309 (Enantiómero 1, 0,013 g, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 392,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (s a, 1 H)

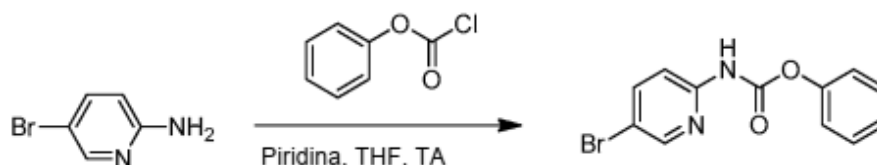
7,98 (s a, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 6,83 - 6,97 (m, 3 H) 5,05 (dd, $J = 9,79, 5,27$ Hz, 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,07 (dd, $J = 12,30, 10,29$ Hz, 1 H) 2,90 (dd, $J = 12,30, 5,27$ Hz, 1 H) 2,33 - 2,39 (m, 3 H). TR de HPLC = 10,50 min, 99,06 % (Método M), 10,85 min, 98,00 % (Método N). 96,5 % ee (tr-7,87 min), $[\alpha]^{25,2}_D = -46,400$ (c 0,05, DMSO) y proporcionó el Ejemplo 310 (Enantiómero 2, 0,008 g, rendimiento del 10 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) m/z : 392,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (s a, 2 H) 7,53 (s, 4 H) 7,22 - 7,34 (m, 1 H) 6,92 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 5,05 (dd, $J = 9,90, 5,26$ Hz, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 2 H) 3,54 (dd, $J = 14,92, 8,80$ Hz, 3 H) 3,01 - 3,13 (m, 2 H) 2,90 (dd, $J = 12,47, 5,38$ Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H). TR de HPLC = 1,33 min, 99,74 % (Método E), 1,34 min, 100,0 % (Método F). 90,74 % ee (tr-15,07 min).

Ejemplo 311

(S)-1-(5-(1H-Pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona

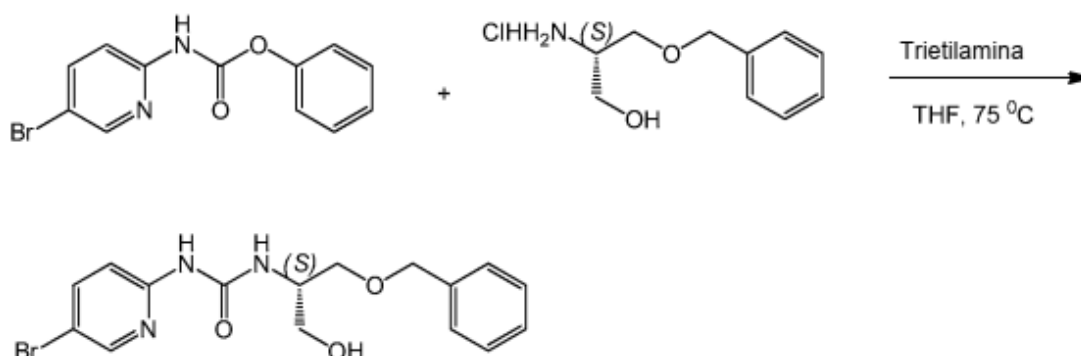


Ejemplo 311A: (5-Bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo



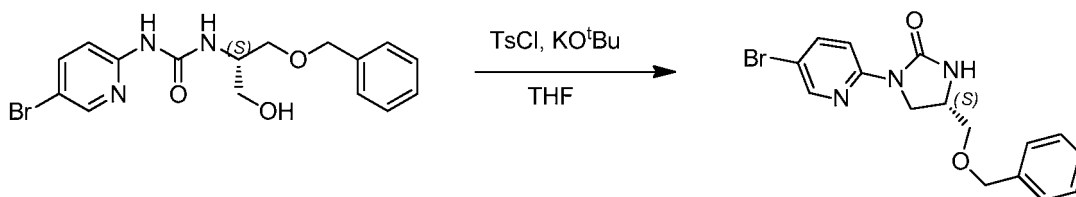
A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (1,5 g, 8,67 mmol) en THF (30 ml) se le añadió piridina (0,686 g, 8,67 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota cloroformato de fenilo (1,561 g, 9,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó con succión para dar (5-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (2,52 g, 8,56 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 293,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,93 (s, 1 H), 8,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,39 (m, 2 H), 7,31 - 7,19 (m, 3 H).

Ejemplo 311B: (S)-1-(1-(Benciloxi)-3-hidroxipropan-2-il)-3-(5-bromopiridin-2-il)urea



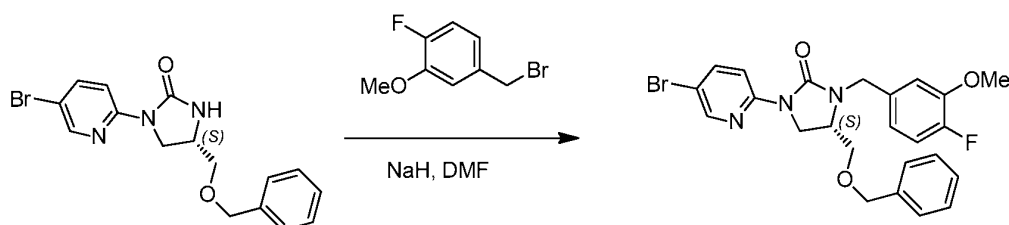
Una mezcla de (5-bromopiridin-2-il)carbamato de fenilo (0,25 g, 0,853 mmol), clorhidrato de (S)-2-amino-3-(benciloxi)propan-1-ol (0,186 g, 0,853 mmol) y trietilamina (0,594 ml, 4,26 mmol) en THF (10 ml) se agitó a 75 °C durante 15 h. El disolvente se evaporó, después el residuo resultante se suspendió en agua y se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar (S)-1-(1-(benciloxi)-3-hidroxipropan-2-il)-3-(5-bromopiridin-2-il)urea (0,32 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 380,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,33 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,87 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 4,5$ Hz, 4 H), 7,32 - 7,26 (m, 1 H), 4,84 (t, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,59 - 3,42 (m, 4 H).

Ejemplo 311C: (S)-4-((Benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)imidazolidin-2-ona



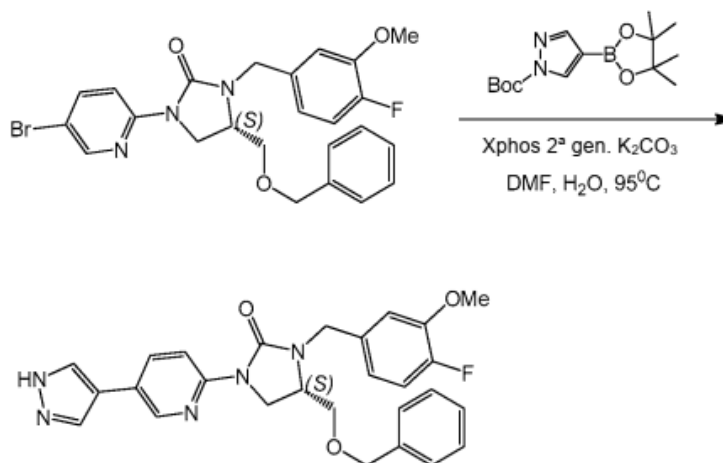
A una mezcla de (S)-1-(1-(benciloxi)-3-hidroxiopropan-2-il)-3-(5-bromopiridin-2-il)urea (0,32 g, 0,842 mmol) y *tert*-butóxido potásico (0,236 g, 2,104 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, se le añadió una solución gota a gota de cloruro de p-toluenosulfonilo (0,152 g, 0,800 mmol) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min, después se inactivó con una solución acuosa, saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 30-40 % en hexano) para dar (S)-4-((benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (0,1 g, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 362,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 5 H), 4,54 (s, 2 H), 4,07 - 3,99 (m, 1 H), 3,94 - 3,86 (m, 1 H), 3,75 (dd, J = 10,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,47 (d, J = 5,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 311D: (S)-4-((Benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



A una solución de (S)-4-((benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (125 mg, 0,345 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (48,3 mg, 1,208 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota 4-(bromometil)-1-fluoro-2-metoxibenceno (151 mg, 0,690 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se inactivó con una solución acuosa, saturada de NH₄Cl (10 ml). La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10 - 20 % en hexano) para dar (S)-4-((benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (135 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 500,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,36 - 7,21 (m, 5 H), 7,17 - 7,10 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,89 - 6,81 (m, 1 H), 4,60 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,31 - 4,24 (m, 2 H), 4,08 - 4,00 (m, 1 H), 3,85 - 3,72 (m, 4 H), 3,64 - 3,51 (m, 2 H).

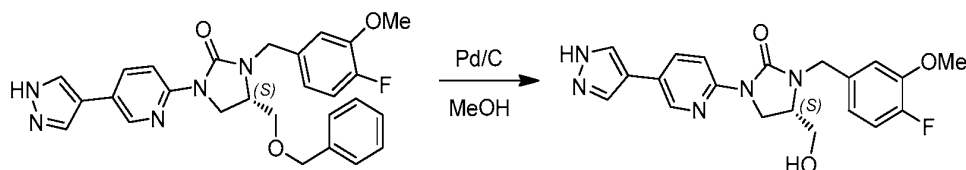
Ejemplo 311E: Preparación de (S)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-4-((benciloxi)metil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



Se mezclaron (S)-4-((benciloxi)metil)-1-(5-bromopiridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (180 mg, 0,360 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (169 mg,

0,576 mmol) y carbonato potásico (149 mg, 1,079 mmol) en DMF (10 ml) y agua (5 ml) en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (28,3 mg, 0,036 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar Ejemplo 311E (52 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 488,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,93 (s a, 1 H), 8,57 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 2 H), 7,98 - 7,94 (m, 2 H), 7,37 - 7,23 (m, 5 H), 7,14 (dd, J = 11,5, 8,5 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,86 (ddd, J = 6,3, 4,3, 2,0 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 15,1 Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,11 - 4,00 (m, 1 H), 3,85 - 3,75 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,65 - 3,53 (m, 2 H).

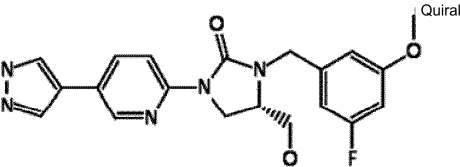
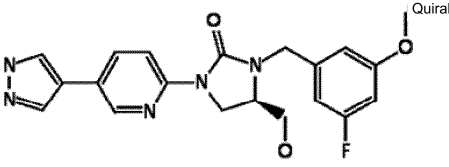
Preparación del Ejemplo 311



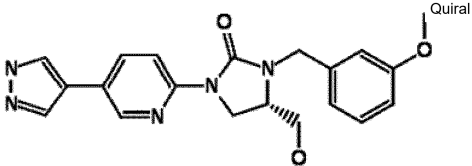
A una solución de (S)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-4-((benciloxi)metil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (25 mg, 0,051 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió Pd-C (60 mg, 0,056 mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó en un autoclave a 3,5 kg de presión durante 15 h. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno, se filtró sobre CELITE® y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (S)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona (1,7 mg, rendimiento del 8 %) EM(IEN) m/z : 398,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,96 (s a, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,25 - 8,16 (m, 2 H), 7,99 - 7,90 (m, 2 H), 7,20 - 7,10 (m, 2 H), 6,96 - 6,85 (m, 1 H), 5,02 - 4,96 (m, 1 H), 4,67 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 10,1 Hz, 1 H), 3,86 - 3,77 (m, 4 H), 3,66 - 3,56 (m, 2 H), 3,53 - 3,46 (m, 1 H)). TR de HPLC = 1,16 min, 94,3 % (Método E) y TR = 1,32 min, 94,2 % (Método F) y TR de HPLC quiral = 10,53 min, 100 % ee.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 13 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 311.

Tabla 13

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
312		(S)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona	398,2	E: 1,18, 98,6 % F: 1,48, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H), 8,61 - 8,55 (m, 1 H), 8,24 - 7,92 (m, 4 H), 6,81 - 6,68 (m, 3 H), 5,03 - 4,97 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 4,09 - 4,00 (m, 1 H), 3,87 - 3,79 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,68 - 3,56 (m, 2 H), 3,55 - 3,47 (m, 1 H)
313		(R)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona	398,2	E: 1,22, 100 % F: 1,48, 98,1 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s a, 1 H), 8,57 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,25 - 8,12 (m, 2 H), 8,04 - 7,92 (m, 2 H), 6,82 - 6,66 (m, 3 H), 5,04 - 4,93 (m, 1 H), 4,65 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,10 - 4,00 (m, 1 H), 3,86 - 3,78 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,68 - 3,58 (m, 2 H), 3,54 - 3,47 (m, 1 H)

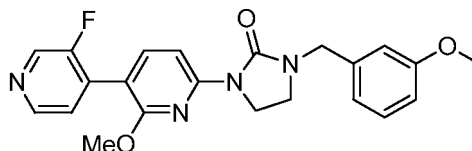
(continuación)

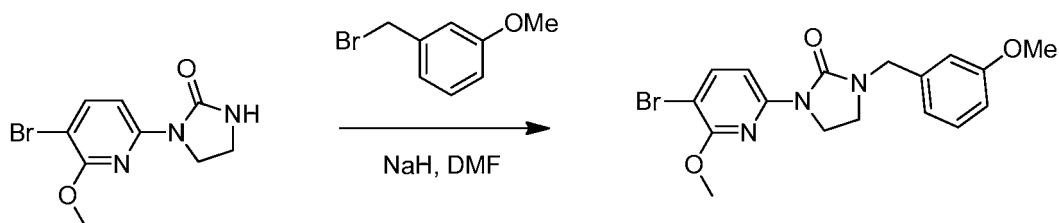
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
314		(S)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-4-(hidroximetil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona, TFA	380,2	E: 1,08, 99,5 % F: 1,39, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,57 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 8,25 - 8,18 (m, 1 H), 8,07 (s a, 2 H), 7,95 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,32 - 7,23 (m, 1 H), 6,94 - 6,80 (m, 3 H), 5,07 - 4,90 (m, 1 H), 4,70 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,07 - 3,96 (m, 1 H), 3,85 - 3,77 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,64 - 3,51 (m, 3 H)

Ejemplo 316

1-(3'-Fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

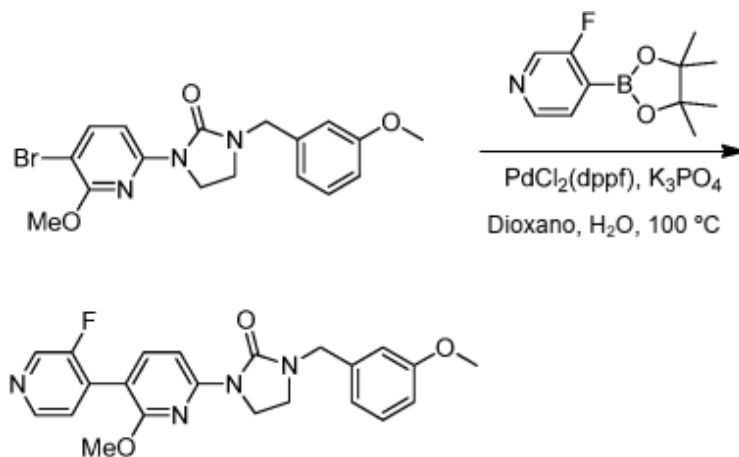
5

**Ejemplo 316A: 1-(5-Bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona**



A una solución de 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (0,2 g, 0,735 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (suspensión al 60 % en aceite mineral) (0,103 g, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (0,369 g, 1,838 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada, acuosa de NH₄Cl (10 ml), se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc al 10 - 20 % en hexano) para dar 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (0,255 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 392,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,25 (m, 1 H), 6,92 - 6,81 (m, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 3,99 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H).

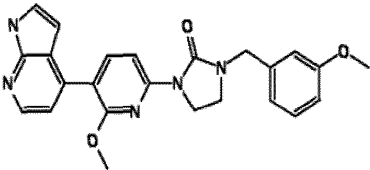
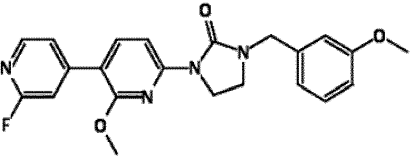
Preparación del Ejemplo 316



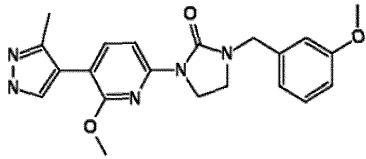
En un tubo cerrado herméticamente, se combinaron 1-(5-bromo-6-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (50 mg, 0,127 mmol), pinacol éster del ácido 3-fluoropiridin-4-borónico (34,1 mg, 0,153 mmol) y fosfato potásico tribásico (67,6 mg, 0,319 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,2 ml). El tubo de reacción se desgasificó con nitrógeno, después se añadió un aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (12,5 mg, 0,015 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-(3'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (34 mg, rendimiento del 65 %). EM (IEN) *m/z*: 409,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,46 (dd, J = 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 6,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 1 H), 6,92 - 6,84 (m, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 4,06 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,47 - 3,39 (m, 2 H). HPLC: TR = 1,73 min, 99,8 % (Método E) y TR= 1,96 min, 99,8 % (Método F).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 14 se prepararon de un modo similar al Ejemplo 316.

Tabla 14

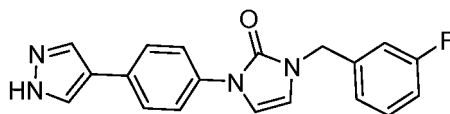
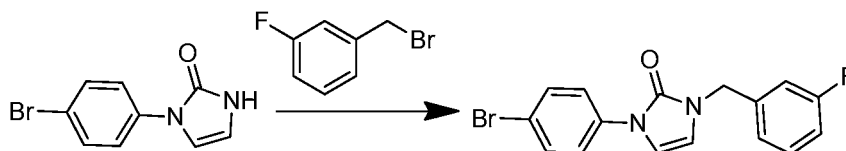
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) +	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
318		1-(6-metoxi-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	430,2	E: 1,52, 99,9 % F: 1,92, 98,8 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,69 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,36 - 7,25 (m, 1 H), 7,14 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 6,93 - 6,84 (m, 3 H), 6,33 (dd, J = 3,4, 2,0 Hz, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,13 - 4,05 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,45 - 3,37 (m, 2 H)
319		1-(2'-fluoro-2-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	409,2	E: 2,41, 94,5 % F: 2,32, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,24 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,9, 7,5 Hz, 1 H), 6,92 - 6,85 (m, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 3,41 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (t, J = 7,9 Hz, 2 H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
320		1-(6-metoxi-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	394,2	E: 1,86, 100 % F: 1,83, 97,5 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 2 H), 7,32 - 7,25 (m, 1 H), 6,92 - 6,84 (m, 3 H), 4,39 (s, 2 H), 4,06 - 3,99 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,41 - 3,33 (m, 2 H), 2,21 (s, 3 H)

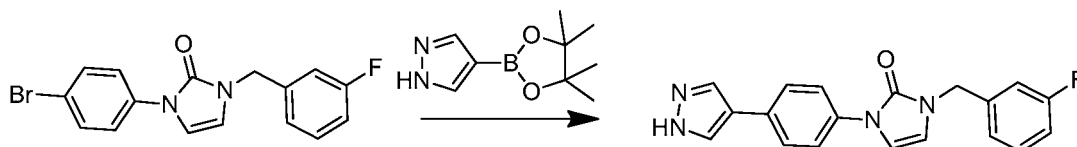
Ejemplo 321

1-(4-Bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

**Ejemplo 321A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona**

A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (0,3 g, 1,255 mmol) y K₂CO₃ (0,347 g, 2,510 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (0,231 ml, 1,882 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ultrarrápido (MeOH al 2 % en CHCl₃) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (0,38 g, 1,073 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 345,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 3H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H).

Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

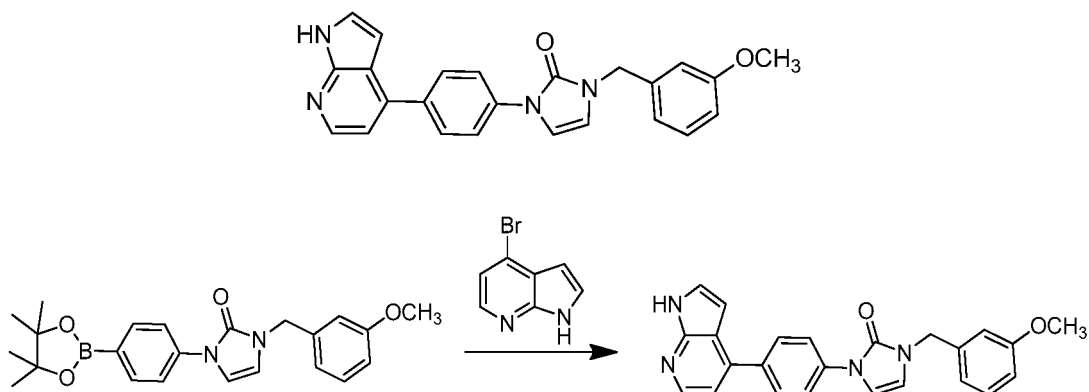


La mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-(3-fluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (0,15 g, 0,432 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,252 g, 1,296 mmol) y K₂CO₃ (0,18 g, 1,3 mmol) en DMF (3 ml) y agua (1 ml) se desgasificó burbujeando gas N₂ en la misma durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (0,017 g, 0,022 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera y se concentró al vacío. Este sólido en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 321 (68 mg, 0,200 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 335,2, 99,857 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12,95 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H),

7,95 (s a, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 4H), 6,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H); ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm -113,027 HPLC: TR = 8,429 min, 98,528 % (Método G); TR = 8,139 min, 99,387 % (Método H).

5 Ejemplo 322

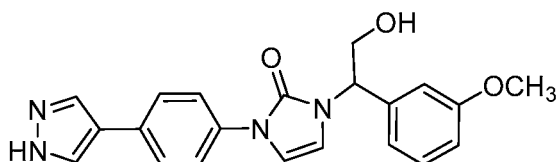
Preparación de 1-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona



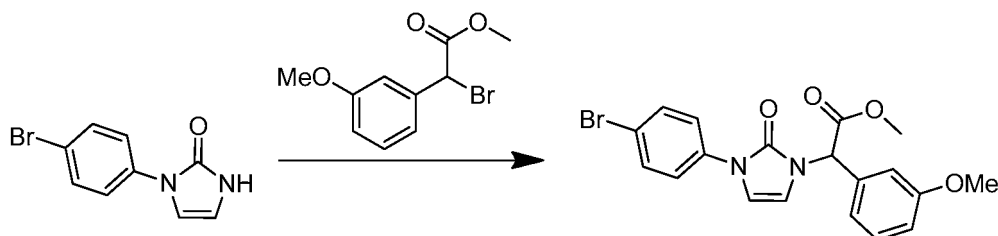
La mezcla de 1-(3-metoxibencil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (0,1 g, 0,246 mmol), 4-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,097 g, 0,492 mmol) y K_2CO_3 (0,102 g, 0,738 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó purgando gas N_2 . A la mezcla de reacción, se le añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,020 g, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (11,5 mg, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color blanquecino. m/z : 397,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,81 (s a, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 4H), 6,64 (dd, $J = 3,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); HPLC: TR: 6,886 min, 96,232 % (Método G); TR: 7,616 min, 96,274 (Método H).

Ejemplos 323 y 324

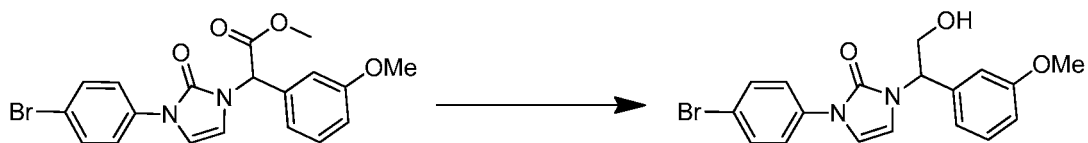
1-(4-(1H-Pirazol-4-il)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómeros 1 y 2)



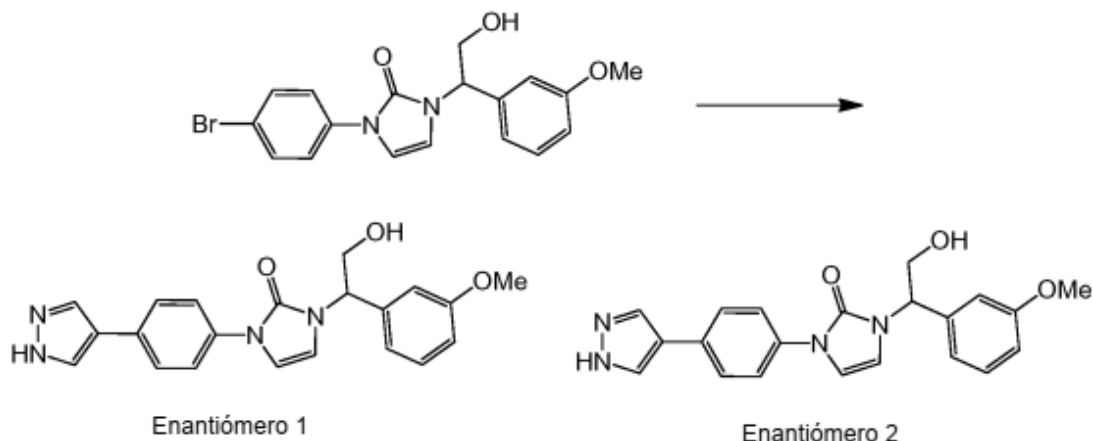
Ejemplo 323A: Preparación de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo



A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (2,5 g, 10,46 mmol) y K_2CO_3 (3,61 g, 26,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió 2-bromo-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (3,25 g, 12,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ultrarrápido (acetato de etilo al 18 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (1,9 g, rendimiento del 39 %) en forma de una masa pastosa de color pardo. EM (IEN) m/z : 417,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 323B: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

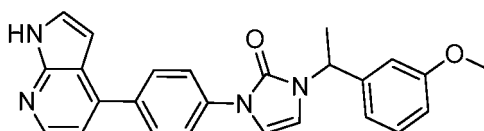
A una mezcla de 2-(3-(4-bromofenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)-2-(3-metoxifenil)acetato de metilo (750 mg, 1,797 mmol) en THF (5 ml) a -10 °C, se le añadió LAH (1,797 ml, 1,797 mmol) muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución ac.al 10 % de NaOH. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 16 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)- 1H-imidazol-2(3H)-ona (560 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un semisólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 391,0 (M+H)²⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 17,9, 3,2 Hz, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 3H), 5,21 - 5,09 (m, 2H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,74 (s, 3H).

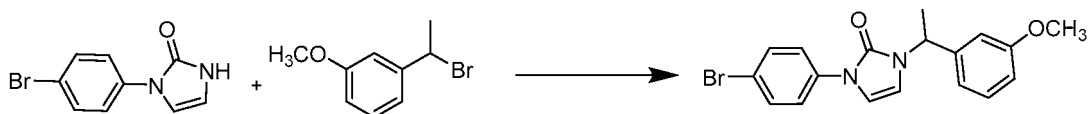
Ejemplos 323 y 324 (Enantiómero 1 y Enantiómero 2)

La mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (100 mg, 0,257 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (91 mg, 0,308 mmol) y fosfato potásico tribásico (164 mg, 0,771 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó purgando con gas N₂ durante 10 min. Se añadió un precatalizador XPhos de 2ª generación (10,11 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera y se concentró. El producto se disolvió en DCM (5 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó bien a temperatura ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto en bruto, el cual se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto racémico. Los enantiómeros se separaron por SFC [Columna: WHELK-O® 1 (R,R) (250 x 4,6) mm, 5 μ , codisolvente es (DEA al 0,2 % en metanol) al 40 % para proporcionar el Ejemplo 323 (Enantiómero 1; 12 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanquecino y el Ejemplo 324 (Enantiómero 2; 15 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 377,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 12,93 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 5,23 - 5,11 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (s, 3H); HPLC: TR: 6,803 min, 96,495 % (Método G); TR: 7,001 min, 95,867 % (Método H); Pureza quiral: 100 % ee (TR 5,87), determinada mediante la columna de análisis SFC quiral: WHELK-O® 1 (R,R) (250 x 4,6) mm, 5 μ , Fase móvil: 40 % (DEA al 0,2 % en metanol); SOR: $[\alpha]^{25,1}_D$ = -92 (c 0,05, DMSO).

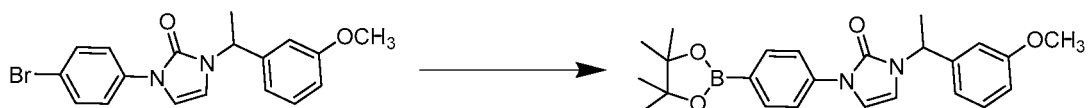
Ejemplos 325 y 326

1-(4-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómeros 1 y 2)

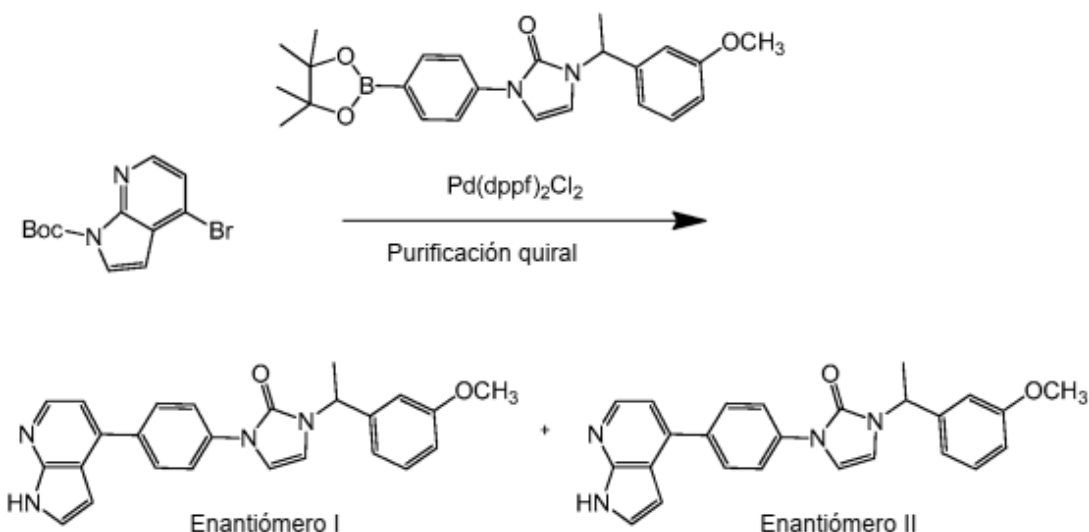


Ejemplo 325A: Preparación de 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

- 5 A una mezcla de 1-(4-bromofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (1,25 g, 5,23 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (0,376 g, 15,69 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 10 min, después se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-(1-bromoetil)-3-metoxibenceno (2,249 g, 10,46 mmol) a la mezcla, la cual, después se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para conseguir el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 % en CHCl₃) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (1,3 g, 3,48 mmol, rendimiento del 66,6 %) en forma de un semisólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 375,0; ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 5,32 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 3H), 1,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 325B: Preparación de 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona

- 20 Una mezcla de 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (150 mg, 0,402 mmol), bis(pinacolato)diboro (204 mg, 0,804 mmol) y acetato potásico (118 mg, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se desgasificó purgándose bien con gas N₂. Se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (32,8 mg, 0,040 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de CELITE®, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua seguido de salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (180 mg, 0,377 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un semisólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 421,2 (M+H)⁺.

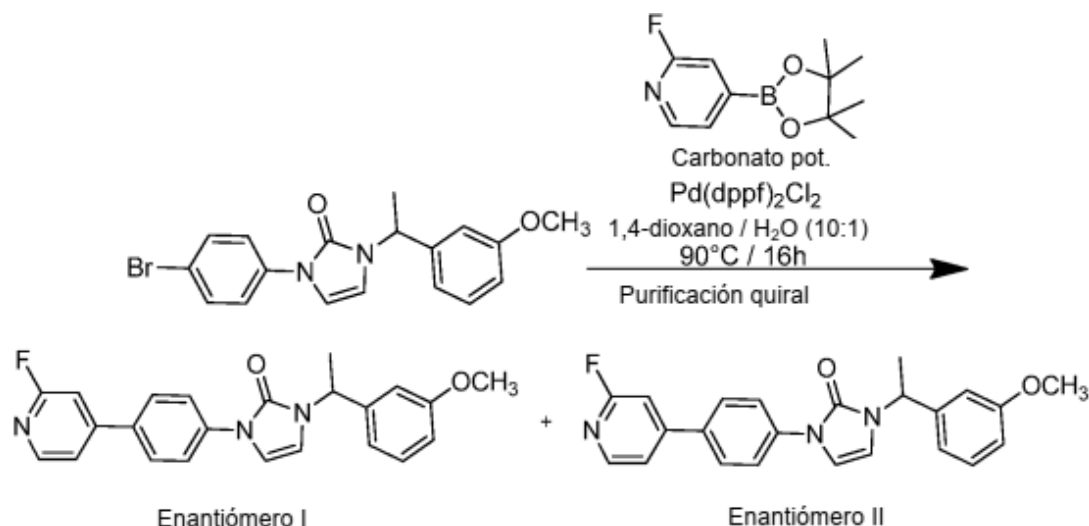
Ejemplos 325 y 326

- 35 La mezcla de 4-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,337 mmol) y 1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (170 mg, 0,404 mmol) y K₂CO₃ (140 mg, 1,010 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó purgando con N₂. Se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (13,74 mg, 0,017 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto racemato en forma de un sólido de color blanquecino. Estos enantiómeros se separaron por SFC usando una columna CHIRALPAK® AS-H (250 x 21) mm, 5 μ, el codisolvente es

metanol al 20 % para proporcionar el Ejemplo 325 (Enantiómero 1, 17 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 12,25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 411,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 11,80 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 3,5, 1,5 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,0 Hz, 3H); HPLC: TR: 7,236 min, 99,887 % (Método G); TR: 8,408 min, 99,526 % (Método H); Pureza quiral: 100 % ee (TR 11,88 min), determinada mediante la columna de análisis SFC quiral: CHIRALPAK® OJ-H (250 x 4,6)mm, 5 μ , Fase móvil: 20 % (DEA al 0,2 % en metanol); SOR: $[\alpha]^{25,1}_D$ = -164 (c 0,05, MeOH), y para proporcionar el Ejemplo 326 (Enantiómero 2, 10 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 7,15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) m/z : 411,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,85 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,70 (d, J = 7,5 Hz, 3H); HPLC: TR: 7,224 min, 99,390 % (Método G); TR: 7,893 min, 98,767 % (Método H); Pureza quiral: 98,1366 % ee (TR 13,27min), determinada mediante la columna de análisis SFC quiral: CHIRALPAK® OJ-H (250 x 4,6)mm, 5 μ , Fase móvil: 20 % (DEA al 0,2 % en metanol); SOR: $[\alpha]^{25,3}_D$ = +152 (c 0,05, MeOH).

Ejemplo 327

Preparación de 1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero 1)



Una mezcla de 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (134 mg, 0,603 mmol), 1-(4-bromofenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (150 mg, 0,402 mmol) y K_2CO_3 (167 mg, 1,206 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó bien purgando con gas N_2 . Se añadió un complejo de dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (16,41 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de CELITE® y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua seguido de salmuera y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto racémico en forma de un sólido de color blanquecino. Los enantiómeros se separaron por purificación SFC [Columna CHIRALPAK® AS-H (250 x 21)mm, 5 μ , el codisolvente es metanol al 20 %] para proporcionar el Ejemplo 327 (Enantiómero I) (14 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 9 %) en forma de un sólido gomoso de color pardo pálido. EM (IEN) m/z : 390,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,93 (m, 4H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 5,35 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{19}F (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 68,776; HPLC: TR: 16,330 min, 98,275 % (Método G); TR: 16,435 min, 98,394 % (Método H); Pureza quiral: 100 % ee (tr = 4,34 min), determinada mediante la columna de análisis SFC quiral: CHIRALPAK® AS-H (250 x 4,6) mm, 5 μ , Fase móvil: 20 % (DEA al 0,2 % en metanol); SOR: $[\alpha]^{25,1}_D$ = +176,800 (c 0,05, MeOH).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 15 se fabricaron usando el mismo procedimiento como se muestra en los Ejemplos 321 a 327.

Tabla 15

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
330		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluorofenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	349,2	I: 8,689, 98,837 % J: 8,320, 96,684 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,03 - 12,88 (m, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,84 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,0 Hz, 2H).
331		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(1-feniletíl)-1H-imidazol-2(3H)-ona	331,2	A: 5,941, 99,839 % B: 8,468, 99,874 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,90 (s a, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,73-7,61 (m, 4H), 7,40 - 7,24 (m, 5H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
332		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(1-feniletíl)-1H-imidazol-2(3H)-ona	333,2	A: 5,929, 99,916 % B: 8,470, 98,637 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,95 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,72-7,62 (m, 4H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
333		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-(difluorometoxi)encil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	383,2	I: 8,863, 99,613 % J: 8,584, 99,795 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 4H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,25 - 7,03 (m, 5H), 6,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H)
334		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	347,2	I: 8,258, 99,060 % J: 7,994, 98,801 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,69 (c, J = 8,5 Hz, 4H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 6,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
335		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-fenetil-1H-imidazol-2(3H)-ona	331,2	I: 13,121, 98,106 % J: 12,254, 98,071 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13,02 (s, 1H), 8,06 (s a, 2H), 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,35-7,18 (m, 5H), 7,01 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,4 Hz, 2H).
336		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	A: 8,684, 95,691 % B: 8,379, 97,645 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,95 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,09 (s a, 1H), 6,84 (s a, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).
337		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	A: 12,629, 97,171 % B: 11,809, 97,244 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,77-7,60 (m, 4H), 7,18-7,05 (m, 3H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).
338		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,2	A: 13,186, 96,057 % B: 12,317, 96,233 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,98 (s a, 1H), 8,07 (s a, 2H), 7,73 - 7,61 (m, 4H), 7,17 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).
339		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	361	I: 8,695, 99,750 % J: 8,348, 99,071 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,94 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,73 - 7,61 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 3H), 5,32 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,81 - 3,67 (m, 3H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
340		1-(4-(1H-pirazol-4-yl) fenil)-3-(1-(3 metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	361,2	I: 8,693, 97,855 % J: 8,337, 97,478 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ = 12,94 (s a, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,74 - 7,60 (m, 4H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 3H), 5,32 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 3H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 3H).
342		1-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	376,9	I: 8,368, 99,413 % J: 7,765, 97,795 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,87 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 3H), 6,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 3H)
343		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	394,9	I: 8,759, 98,819 % J: 8,723, 99,150 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,86 (s a, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,64 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 3H), 3,83 - 3,68 (m, 3H)
344		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	348,1	F: 1,575, 98,974 % E: 1,524, 99,001 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,31 (s a, 1H), 8,97 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,01 (s, 3H)
345		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	366,1	F: 1,658, 98,753 % E: 1,607, 99,528 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,31 (s a, 1H), 8,98 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,62 - 8,52 (m, 2H), 8,39 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,61 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,07 - 6,93 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,06-3,97 (m, 3H)

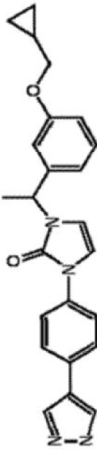
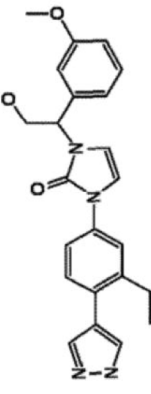
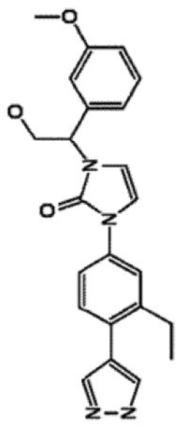
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
346		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	366,1	F: 1,594, 97,968 % E: 1,544, 99,392 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,32 (s, 1H), 8,97 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 3H), 8,39 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,15 - 4,04 (m, 3H).
347		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	388,1	F: 1,931, 95,954 % E: 1,883, 95,288 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,31 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 2H), 8,40 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 1H), 0,86 - 0,71 (m, 2H), 0,63 - 0,51 (m, 2H)
348		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	393,2	F: 1,787, 99,896 % E: 1,840, 99,639 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 7,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,72 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H)
351		ácido 2-(3-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-yl)-2-(3-metoxifenil)acético	392,2	I: 7,785, 93,799 % J: 6,976, 93,888 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,28 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 - 8,08 (m, 3H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,93 (m, 3H), 6,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,78 (s, 3H)
352		ácido 2-(3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-yl)-2-(3-metoxifenil)acético	397,1	I: 8,742, 96,204 % J: 9,635, 98,965 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 8,05 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,12 (c, J = 3,5 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
353		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	389,2	I: 9,250, 98,784 % J: 9,042, 98,080 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,95 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,3,2,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 5,32 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
354		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	362,2	I: 8,737, 99,772 % J: 8,163, 99,648 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,06 (s a, 1H), 8,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 2H), 8,13 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,38 - 5,31 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
355		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	362,2	I: 8,902, 96,677 % J: 8,171, 97,782 %	13,05 (s a, 1H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,13 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94-6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
356		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	401,2	I: 9,794, 99,726 % J: 8,634, 99,213 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,93 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (c, J = 9,0 Hz, 4H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 5,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (s, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,35 - 0,29 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
357		1-(4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)-1H-imidazol-2-(3H)-ona (Enantiómero II)	401,2	l: 9,791, 99,635 % J: 8,633, 98,979 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 - 7,62 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 3,81 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24-1,19 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H), 0,35 - 0,28 (m, 2H)
358		1-(3-etil-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-hidroxil-1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	405,3	l: 8,412, 98,314 % J: 7,423, 99,039 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 3H), 5,22-5,11 (m, 2H), 4,04 (ddd, J = 11,5, 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,89 (dt, J = 11,4, 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
359		1-(3-etil-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-hidroxil-1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	405,3	l: 7,576, 98,298 % J: 6,811, 98,270 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,02 -12,91 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 3H), 5,19 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 11,5, 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 3H).

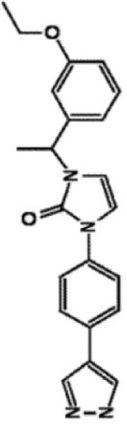
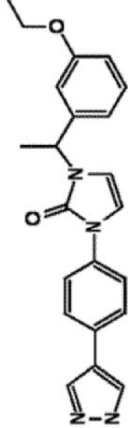
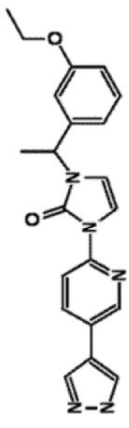
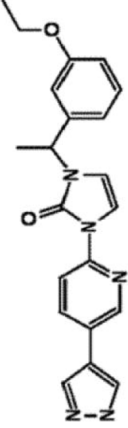
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
360		1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-one (Enantiómero I)	407,2	I: 6,968, 99,605 % J: 6,311, 99,543 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,88 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 3H), 5,19 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 5,16 - 5,10 (m, 1H), 4,04 (ddd, J = 11,5, 9,0, 6,0 Hz, 1H), 3,93-3,85 (m, 4H), 3,75 (s, 3H)
361		1-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)-3-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2-one (Enantiómero II)	407,2	I: 7,401, 97,346 % J: 7,156, 98,081 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,88 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 5,19 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H), 5,14 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 11,4, 8,9, 5,8 Hz, 1H), 3,93-3,84 (m, 4H), 3,77-3,72 (m, 3H).
362		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	408,2	I: 15,405, 99,440 % J: 15,575, 99,607 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 3H), 5,35 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,88 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29-1,21 (m, 3H)
363		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	408,2	I: 15,395, 99,658 % J: 15,577, 99,478 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93-7,81 (m, 3H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,80-6,71 (m, 3H), 5,34 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,87 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

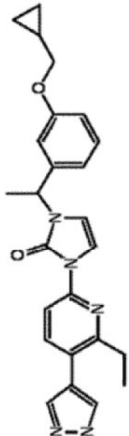
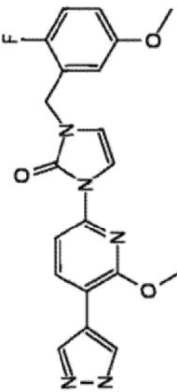
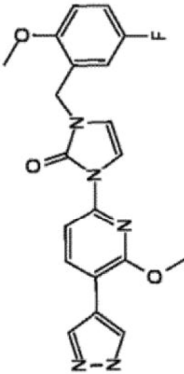
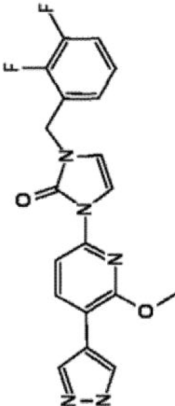
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
364		1-(1-(3-etocefenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2 (3H)-ona (Enantiómero I)	404,2	l: 16,977, 98,509 % J: 16,019, 98,299 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 3H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 2,88 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
365		1-(1-(3-etocefenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2 (3H)-ona (Enantiómero II)	404,2	l: 10,871, 99,114 % J: 7,177, 99,348 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 3H), 5,34 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,88 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,74 - 1,62 (m, 3H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,19 (m, 3H).
366		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	379,2	l: 9,537, 97,567 % J: 8,809, 99,061 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 3H), 5,37 - 5,24 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
367		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	379,2	l: 8,957, 97,715 % J: 8,629, 97,344 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,94 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 4H), 7,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,70 (m, 3H), 5,32 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
368		1-(4-(1H-pirazol-4-yl) fenil)-3-(1-(3-etoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	375,2	I: 8,416, 98,643 % J: 9,176, 99,101 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,93 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,73-7,64 (m, 4H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92-6,82 (m, 3H), 5,32 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
369		1-(4-(1H-pirazol-4-yl) fenil)-3-(1-(3-etoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	375,2	I: 9,490, 99,430 % J: 9,178, 99,694 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,93 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,72-7,62 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 3H), 5,31 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
370		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-etoxifenil) etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	376,2	I: 9,962, 99,563 % J: 8,929, 99,232 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,05 (s a, 1H), 8,71 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1H), 8,33-8,28 (m, 2H), 8,12 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,35245 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,92-6,82 (m, 3H), 5,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
371		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-etoxifenil) etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	376,2	I: 9,642, 99,644 % J: 8,931, 99,725 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,06 (s a, 1H), 8,73-8,69 (m, 1H), 8,34-8,08 (m, 4H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94-6,81 (m, 3H), 5,34 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

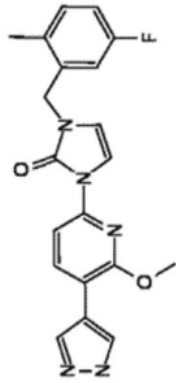
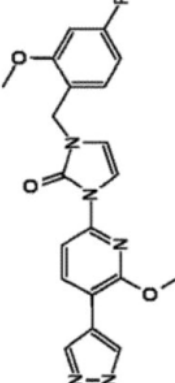
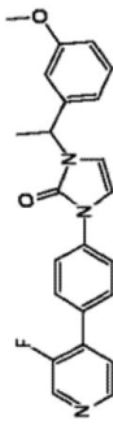
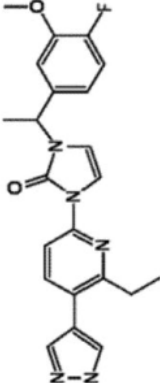
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
372		1-(1-(3-(ciclopropil metoxi) fenil)etil)-3-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	430,2	I: 11,337, 98,214 % J: 10,258, 98,557 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,41 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 5,34 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,88 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27-1,16 (m, 4H), 0,59 - 0,52 (m, 2H), 0,34 - 0,28 (m, 2H).
373		1-(2-fluoro-5-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	396,1	E: 1,805, 99,465 % F: 1,762, 99,622 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,95 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).
374		1-(5-fluoro-2-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	396,1	E: 1,819, 97,573 % F: 1,790, 97,666 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,11-7,98 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
375		1-(2,3-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	384,1	E: 1,819, 99,723 % F: 1,774, 99,678 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,22-8,11 (m, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,02 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
376		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	378,2	E: 1,490, 99,628 % F: 1,546, 98,624 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,17 - 7,97 (m, 3H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).
377		1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	436,1	E: 2,046, 99,629 % F: 2,022, 99,515 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 - 1,17 (m, 1H), 0,61 - 0,53 (m, 2H), 0,36 - 0,29 (m, 2H).
378		1-(3-(ciclopropilmetoxi)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	418,1	E: 2,048, 99,632 % F: 2,013, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 1,28-1,12 (m, 1H), 0,61 - 0,46 (m, 2H), 0,38 - 0,19 (m, 2H).
380		1-(3-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	380,1	E: 1,939, 95,974 % F: 1,985, 96,663 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,24 (d, J = 1,7 Hz, 3H).
381		1-(4-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	380,2	E: 1,931, 99,650 % F: 1,977, 98,993 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,14 - 12,80 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 (s a, 2H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 3H), 2,34 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
382		1-(5-fluoro-2-metilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	380,1	E: 1,925, 100 % F: 1,972, 99,791 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,11 - 12,76 (m, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,85-4,79 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).
383		1-(4-fluoro-2-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	396,1	E: 1,882, 100 % F: 1,933, 99,374 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,96 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
387		1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	390,2	I: 8,451, 99,624 % J: 9,247, 99,749 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 8,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,68 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,89-6,84 (m, 1H), 5,35 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
388		1-(6-etil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	408,2	I: 8,943, 99,480 % J: 9,526, 99,846 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,07 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,89 (s a, 1H), 5,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,87 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
389		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-imidazol-2 (3H)-ona (Enantiómero I)	410,2	I: 8,769, 99,197 % J: 9,272, 99,741 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,96 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,3, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 5,36 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,5 Hz, 3H).
390		1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-imidazol-2 (3H)-ona (Enantiómero II)	410,2	I: 8,765, 99,872 % J: 9,243, 99,780 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,80 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
391		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	379,2	I: 8,646, 97,517 % J: 8,580, 97,712 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,99 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 4H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,4, 4,1, 2,5 Hz, 1H), 5,33 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 3H).
392		1-(4-(1H-pirazol-4-il) fenil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	379,2	I: 8,647, 99,803 % J: 8,584, 99,810 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 4H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,84 (m, 1H), 5,37 - 5,29 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,5 Hz, 3H).
393		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	380,2	I: 9,032, 99,883 % J: 8,701, 99,960 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 2H), 8,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 3H), 5,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

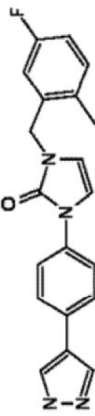
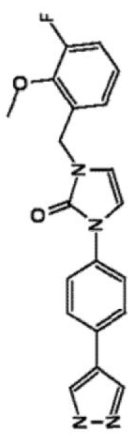
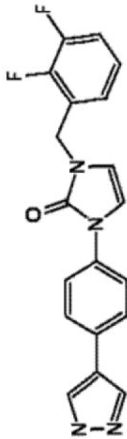
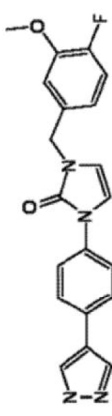
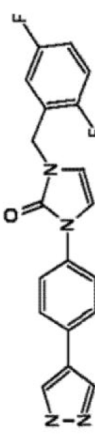
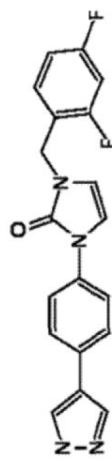
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
394		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(1-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)ethyl)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	380,2	I: 9,030, 99,460 % J: 8,701, 99,848 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,00 (s, 1H), 8,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 3H), 7,37 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 3H), 5,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
395		1-(3-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorobenzil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	436,2	E: 1,969, 98,925 % F: 2,062, 97,947 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s, 1H), 8,20-8,11 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,65 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 0,59 - 0,52 (m, 2H), 0,33-0,27 (m, 2H).
396		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)-5-fluorobenzil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	405,2	E: 1,735, 100 % F: 1,801, 99,838 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 4H), 7,09 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 3,81 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,34-0,28 (m, 2H).
397		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	410,2	I: 10,268, 99,596 % J: 9,501, 99,593 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,85 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 3H), 5,34 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
398		1-(1-(3-fluoro-5-metoxifenil)etil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il) piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	410,2	I: 10,292, 97,917 % J: 9,485, 99,281 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,99 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,80-6,73 (m, 3H), 5,34 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

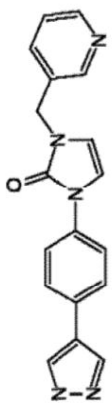
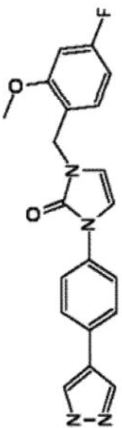
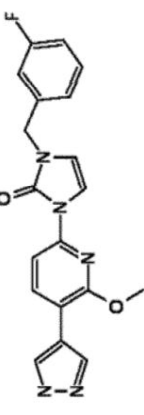
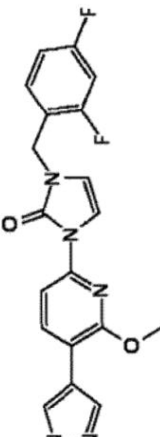
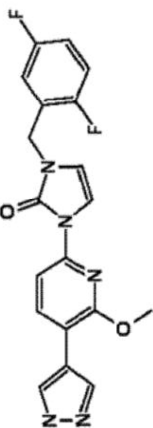
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
399		1-(4-(2-aminopirimidin-4-il)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	388,2	I: 5,415, 99,474 % J: 7,232, 99,531 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 8,31 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,34 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,5 Hz, 3H).
400		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero I)	392,2	I: 13,968, 99,914 % J: 14,297, 99,876 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 3H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,93-6,82 (m, 3H), 5,34 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
401		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)-1H-imidazol-2(3H)-ona (Enantiómero II)	392,2	I: 13,972, 99,005 % J: 14,290, 99,802 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 12,97 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 3H), 5,35 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
402		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-2-metilbencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	349,1	E: 1,75 F: 1,66	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 2,24 (d, J = 2,0 Hz, 3H)
403		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-2-metilbencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	349,1	E: 1,75 F: 1,65	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s a, 1H), 8,20 (s a, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
404		1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(5-fluoro-2-metilbencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	349,1	E: 1,74 F: 1,64	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s, a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74-7,66 (m, 4H), 7,25 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1H), 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)
405		1-(4-(1H-pirazo1-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-2-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,1	E: 1,69 F: 1,59	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s, a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H)
406		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,3-difluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	353,1	E: 1,66 F: 1,56	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s, a, 1H), 8,20 (s, a, 1H), 7,94 (s, a, 1H), 7,72-7,64 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H)
407		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,1	E: 1,61 F: 1,51	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s, a, 1H), 8,20 (s, a, 1H), 7,94 (s, a, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 5H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,84 (s, 3H)
408		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,5-difluorobencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	353,1	E: 1,63 F: 1,53	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s, a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, a, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 5H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H)
409		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(2,4-difluorobenzil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	353,2	E: 1,66 F: 1,56	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s, a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 5H), 7,37 (td, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 10,4, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H)

(continuación)

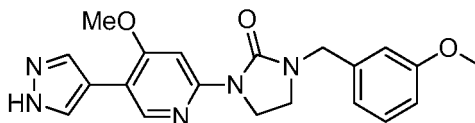
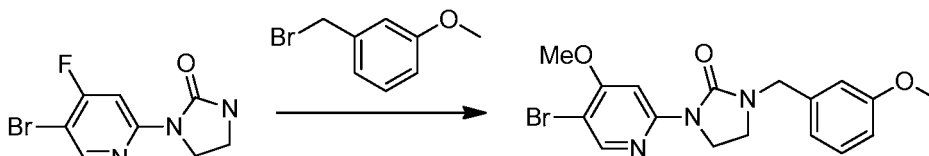
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
410		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	318,1	E: 1,14 F: 0,41	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s a, 1H), 8,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 - 7,64(m,6H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H)
412		1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(4-fluoro-2-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	365,1	E: 1,68 F: 1,70	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s a, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73-7,64 (m, 5H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)
413		1-(3-fluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	366,1	E: 1,82 F: 1,83	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 3H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)
414		1-(2,4-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	384,1	E: 1,9 F: 1,89	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (ddd, J = 10,5, 9,5, 2,5 Hz, 1H), 7,11 (tdd, J = 8,5, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)
415		1-(2,5-difluorobencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	384,1	E: 1,85 F: 1,86	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,14 (ddd, J = 8,8, 5,8, 3,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
416		1-(3-fluoro-2-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	396,2	E: 1,91 F: 1,91	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,23 (ddd, J = 11,8, 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (d, J = 1,5 Hz, 3H)
417		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(piridin-3-ilmetil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	349,1	E: 1,3 F: 1,00	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, a, 1H), 8,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,53 - 8,50 (m, 1H), 8,16 (s, a, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, a, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 6,92-6,89 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)
418		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	342,2	E: 1,47 F: 1,47	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, a, 1H), 8,16 (s, a, 1H), 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,00 (s, a, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 3H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H)
419		1-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	414,1	E: 1,89 F: 1,90	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, a, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 3H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,02 (s, 3H)
420		1-(ciclohexilmetil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-1H-imidazol-2(3H)-ona	354,2	E: 2,11 F: 2,11	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, a, 1H), 8,16 (s, a, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (s, a, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,74 - 1,57 (m, 6H), 1,25-1,11 (m, 3H), 1,02-0,89 (m, 2H)

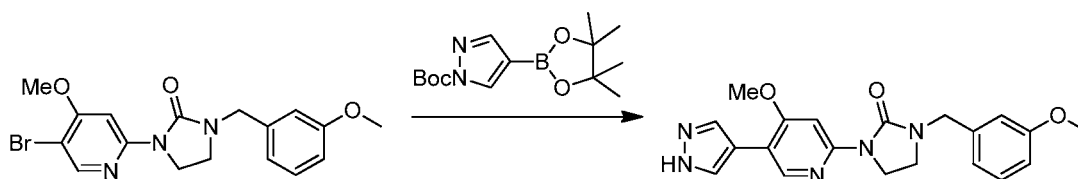
Ejemplo 423

1-(4-Metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona

**Ejemplo 423A: 1-(5-Bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona**

A una solución de 1-(5-bromo-4-fluoropiridin-2-il)imidazolidin-2-ona (100 mg, 0,385 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (9,23 mg, 0,385 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. A esta se le añadió 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (77 mg, 0,385 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y los disolventes se evaporaron. El sólido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente de acetato de etilo al 2 %-20 % /éter de pet.) para dar 1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 73 %).

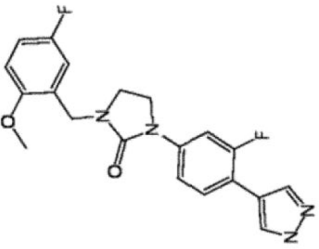
Preparación de 1-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona



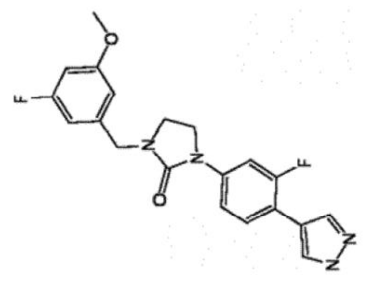
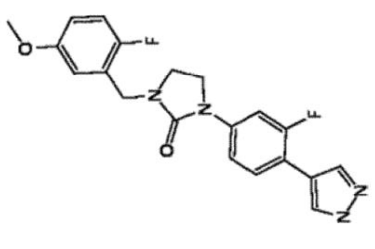
A una solución de 1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (100 mg, 0,246 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (87 mg, 0,295 mmol), K₂CO₃ (102 mg, 0,738 mmol) y agua (0,2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con un precatalizador XPhos de 2ª generación (5,81 mg, 7,38 µmol). La mezcla se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min, después se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (0,0164 g, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 380,2 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 3H) 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 16 se prepararon siguiendo unas rutas similares a los Ejemplos anteriores.

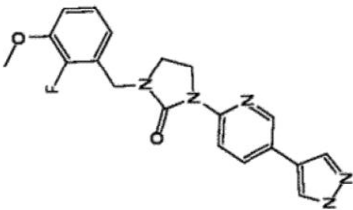
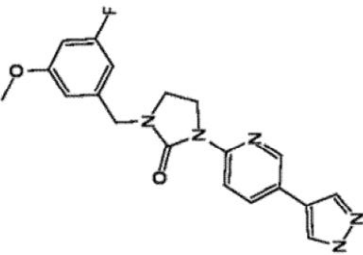
Tabla 16

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
424	 <chem>COC1=CC=C(C=C1CN2C(=O)N(C2)c3ccc(cc3F)c4nncc4)F</chem>	1-(5-fluoro-2-metoxibencil)- 3-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-yl) fenil) imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,560, 98,88 % F: 1,550, 97,64 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,00 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,15-6,97 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (dd, J = 6,9, 9,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,50 - 3,41 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -113,984, - 123,783

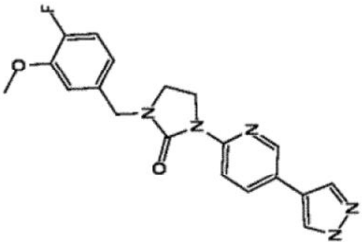
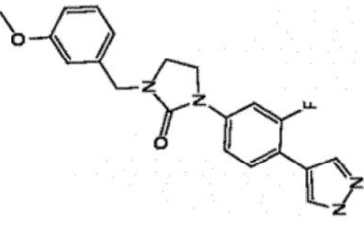
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
425		1-(3-fluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,556, 96,66 % F: 1,560, 96,23 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 11,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 2,0, 4,4, 8,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 5H), 3,42 - 3,35 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,519 y -113,946
426		1-(3-fluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,530, 93,90 % F: 1,534, 94,65 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -112,189, -129,596

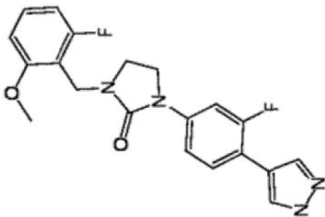
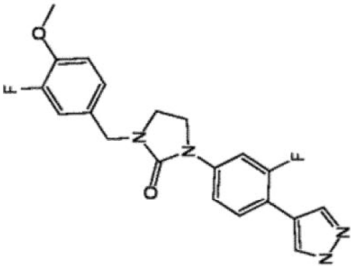
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
427		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	368,2	E: 1,358, 95,22 % F: 1,00, 96,4 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 8,03 - 7,87 (m, 2H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,99-6,81 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -141,500
428		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	368,2	E: 1,448, 95,62 % F: 1,106, 95,6 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,00-7,89 (m, 2H), 6,83 - 6,60 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,509

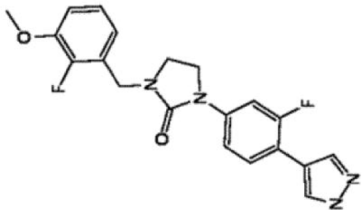
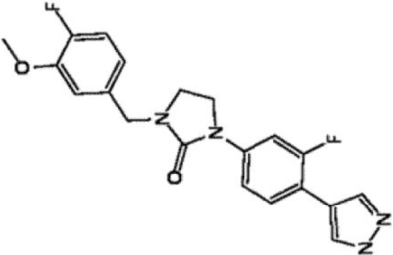
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
429		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	368,2	E: 1,383, 99,20 % F: 1,042, 99,34 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO) δ ppm 12,98 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,00 - 7,89 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,0 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 137,416
430		1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	367,3	E: 1,544, 95,15 % F: 1,520, 96,95 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 113,964

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
431		1-(3-fluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-fluoro-6-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	385,2	1:1,608,93,404 % J: 1,582, 93,23 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,26 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -114,017, -116,111
432		1-(3-fluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-fluoro-4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,535, 94,59 % F: 1,510, 97,00 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 5H), 3,40 - 3,34 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 113,960, -135,202

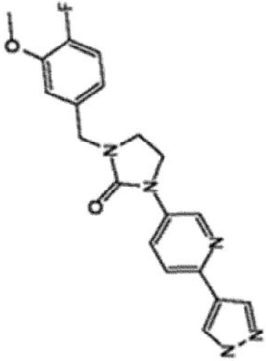
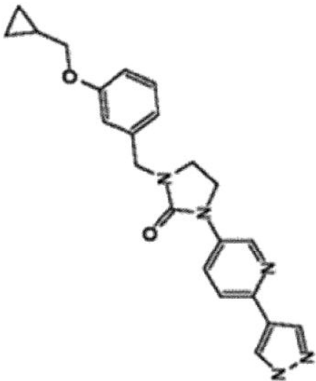
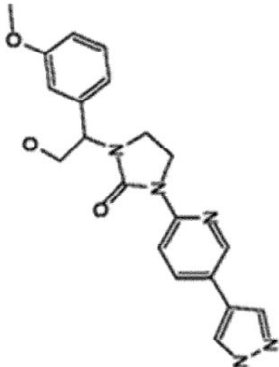
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
433		1-(2-fluoro-3-metoxibencil)- 3-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-yl) fenil) imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,538, 95,04 % F: 1,514, 94,66 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 5H), 3,44 - 3,37 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -113,945, 141,498
434		1-(4-fluoro-3-metoxibencil)- 3-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-yl) fenil) imidazolidin-2-ona	385,1	I: 1,803, 100 % J: 1,772, 97,56 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,72-7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 11,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J = 2,0, 4,4, 8,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 5H), 3,42 - 3,35 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -113,954, -137,416

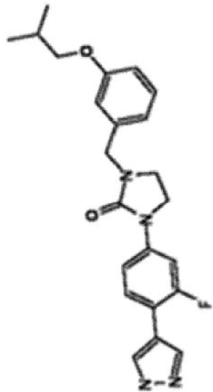
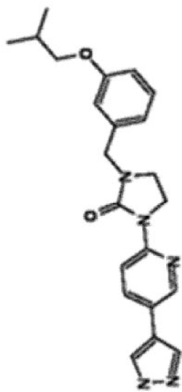
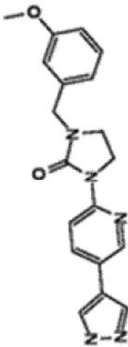
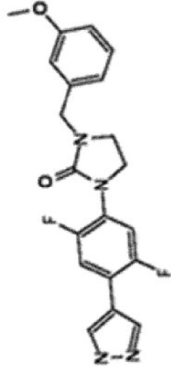
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
437		1-(6-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-3-yl)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	368,1	I: 1,555, 100 % J: 1,288, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 8,702-8,708 (d, =2,4 Hz, 1 H) 8,11 (s, 2H) 8,01-8,04 (dd, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,64-7,67 (m, 1 H) 6,71 - 6,78 (m, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 3,87-3,91 (m, 2 H) 3,77 (s, 3H) 3,41-3,45 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 111,519
438		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(3-(ciclopropil metoxi)bencil)imidazolidin-2-ona	390,2	E: 1,884, 96,93 % F: 1,557, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,57-8,58 (m, 1 H) 8,20-8,22 (c, J = 0,8 Hz, 1 H) 7,95-7,97 (m, 3 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 6,83 - 6,87 (m, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 3,94-3,98 (m, 2 H) 3,80-3,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 3,31-3,39 (m, 2 H) 1,18-1,21 (m, 1 H) 0,53-0,58 (m, 2H) 0,29-0,33 (m, 2H).
439		1-(6-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-3-yl)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	350,2	E: 1,484, 100 % F: 1,222, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 8,702-8,708 (d, =2,4 Hz, 1 H) 8,22 (s, 2H) 8,02-8,04 (dd, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,64-7,67 (m, 1 H) 7,27-7,31 (m, 1H) 6,86 - 6,90 (m, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 3,85-3,89 (m, 2 H) 3,76 (s, 3H) 3,39-3,43 (m, 2 H).

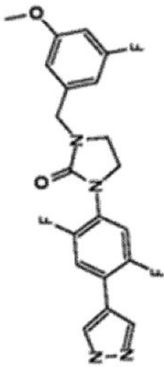
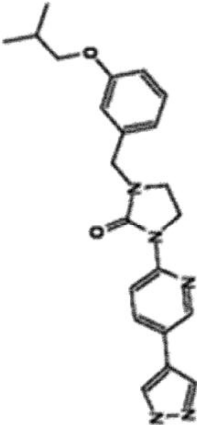
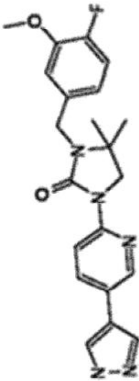
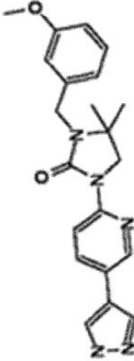
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
440		1-(6-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-3-yl)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	368,1	E: 1,498, 100 % F: 1,243, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1 H) 8,70-8,71 (d, =2,4 Hz, 1 H) 8,11 (s, 2H) 8,01-8,04 (dd, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,64-7,67 (m, 1 H) 7,17-7,22 (m, 1H) 7,09-7,12 (m, 1H) 6,86-6,90 (m, 1 H) 4,38 (s, 2 H) 3,84-3,89 (m, 5 H) 3,41-3,45 (m, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz; DMSO-d ₆) δ ppm -137,411
441		1-(6-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-3-yl)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)imidazolidin-2-ona	390,2	E: 1,758, 98,29 % F: 1,478, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) δ ppm 12,98 (s a, 1 H) 8,69-8,70 (m, 1 H) 8,19 (s, 2H) 8,01-8,04 (c, J = 0,8 Hz, 1 H) 7,64-7,66 (m, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 6,83-6,87 (m, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 3,94-3,98 (m, 2 H) 3,80-3,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H) 3,31-3,39 (m, 2 H) 1,18-1,21 (m, 1 H) 0,53-0,58 (m, 2H) 0,29-0,33 (m, 2H).
442		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-hidroxetil)imidazolidin-2-ona	380	I: 1,377, 100 % J: 1,107, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) δ ppm 12,95 (s a, 1 H) 8,52-8,568 (m, 1 H) 8,14-8,16 (dd, J = 0,4 Hz, 1 H) 8,06 (s, 2H) 7,92-7,95 (dd, J = 2,8 Hz, 1 H) 7,24 - 7,28 (m, 1 H) 6,95 - 6,97 (m, 2 H) 6,82-6,84 (m, 1H) 5,53 (s, 1 H) 4,78(s, 1 H) 3,89-3,94 (m, 2H) 3,76(s, 3 H) 3,60-3,62 (m, 1H) 3,32-3,37 (m, 1H) 3,32-3,37 (m, 2H).

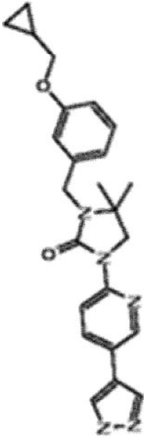
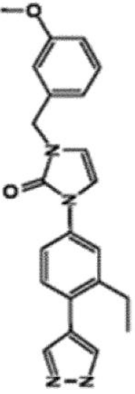
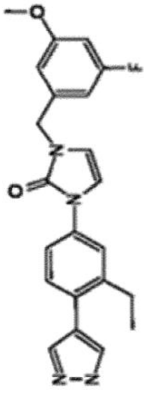
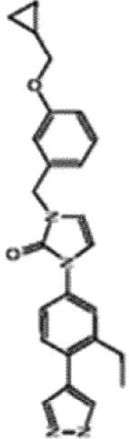
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
443		1-(3-fluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-isobutoxibencil)imidazolidin-2-ona	409,2	E: 2,989, 100 % F: 2,263, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,03 (s, 1H) 7,89 (s, 2H) 7,81 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,06 (m, 2H), 7,01 - 6,53 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,81 - 3,86 (m, 2H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,00 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,97-0,98 (d, J = 4 Hz, 6H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -113,975
444		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(3-isobutoxibencil)imidazolidin-2-ona	392,2	E: 2,839, 100 % F: 1,748, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H) 8,58 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H) 7,96 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,91-6,82 (m, 3H), 4,38 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,00 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
446		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	350,1	I: 1,667, 98,25 % J: 1,329, 98,70 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,34 - 3,41 (m, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,90 - 4,06 (m, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 6,95 (s, 3 H) 7,22 - 7,38 (m, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,68, 2,32 Hz, 2 H) 8,21 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,57 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 12,87-13,11 (m, 1 H).
447		1-(2,5-difluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	385,2	E: 1,649, 99,6 % F: 1,660, 98,59 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,16 (s, 1H) 8,09 (s, 2 H) 7,74 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,85-3,383 (m, 5H), 3,40-3,33 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -119,208, - 126,086

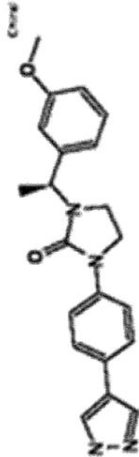
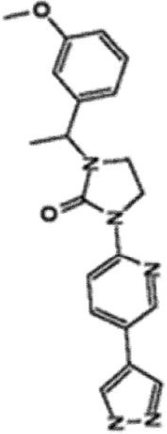
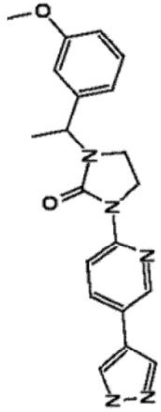
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
448		1-(2,5-difluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-fluoro-5-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	403,2	E: 1,723, 96,80 % F: 1,726, 94,02 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 13,16 (s, 1H) 8,10 (s, 2 H) 7,74 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 6,79-6,73 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,71 (s, 3 H) 3,40-3,33 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,520, -119,218, -126,085.
449		1-(2,5-difluoro-4-((1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	403,2	E: 1,675, 96,90 % F: 1,670, 99,53 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,17 (s, 1H) 8,10 (s, 2 H) 7,74 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 5,2 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H) 7,11 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,85-3,383 (m, 5H), 3,40-3,33 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -119,207, -126,097-137,403
450		1-(5-((1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(4-fluoro-3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	396,2	E: 1,835, 99,64 % F: 1,507, 99,67 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1H) 8,83 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,52 - 8,40 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,52 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (ddd, J = 8,3, 4,4, 2,0 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,82 (s, 3H) 3,79(s, 2H), 1,51 (s, 6H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -138,149
451		1-(5-((1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(3-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	378,1	E: 1,817, 99,46 % F: 1,473, 99,69 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s, 1H) 8,83 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,12-7,01 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,50 (s, 6H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
452		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-il)-3-(3-(ciclopropil metoxi) bencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	418,2	E: 2,088, 95,43 % F: 1,752, 95,35 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s, 1H) 8,83 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 2H), 8,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,13(m,2H), 7,04(dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,05 (t, J = 3,5 Hz, 4H), 1,54 - 1,42 (m, 7H), 0,88 - 0,75 (m, 2H), 0,63 - 0,49 (m, 2H)
453		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	375,1	E: 1,784, 98,439 % F: 1,743, 99,522 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,24 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,34 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,07 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,98 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,37 (m, 3H)
454		1-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	393,1	E: 1,849, 98,205 % F: 1,814, 97,675 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,24 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 3H), 2,98 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 111,350.
455		1-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-3-(3-etil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)-1H-imidazol-2(3H)-ona	415,2	E: 2,031, 94,962 % F: 2,005, 94,761 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,24 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,98 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 1H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 - 0,77 (m, 2H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
456		(S)-1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona	418,2	A: 9,437, 99,49 % B: 8,949, 99,45 % I: 26,99, 98,91 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s a, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,55 (s, 4 H) 7,27 - 7,37 (m, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 2 H) 5,10 (c, J = 7,2 Hz, 1 H) 3,76-3,79 (m, 5 H) 3,48-3,54 (m, 1 H) 3,08-3,14 (m, 1 H) 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3 H); SOR: [α] _D ²⁵ = -137,2 (c 0,1, MeOH)
459		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	364,2	A: 7,029, 98,94 % B: 7,204, 99,01 % II: 7,12, 99,17 %, 98,34 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (a, s, 1 H) 8,56 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,8 Hz, 2 H), 7,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 2 H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02-6,76 (m, 3H), 5,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (td, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H); SOR: [α] _D ²⁵ , 1 D = -124 (c 0,1, MeOH)
460		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-3-(1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	364,2	A: 7,016, 99,32 % B: 7,217, 98,99 % II: 9,92, 98,62 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s a, 1 H) 8,56 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 8,05 (s a, 2 H) 7,94 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1 H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,76 (m, 3H), 5,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (td, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,00 (m, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H); SOR: [α] _D ²⁵ , 1 D = + 128 (c 0,1, MeOH)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
461		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	380,2	A: 10,649, 98,06 % B: 11,088, 98,30 % III: 3,36, 99,48 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,95 (s, 1 H) 8,60-8,51 (m, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1 H); SOR: [α] _D 24,8 D= +40 (c 0,1, MeOH)
462		1-(5-(1H-pirazol-4-yl)pyridin-2-yl)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	380,2	A: 10,644, 98,18 % B: 11,068, 98,71 % III: 4,36, 96,76 %, 93,52 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,95 (s, 1 H) 8,60-8,51 (m, 1H), 8,21 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1 H); SOR: [α] _D 24,8 D= -74 (c 0,1, MeOH)
463		1-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(2-hidroxi-1-(3-metoxifenil)etil)imidazolidin-2-ona	397,2	E: 1,664,99,68 % F: 1,642, 99,73 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,00 (s, 1H) 8,24 (s a, 2H), 8,01 - 7,79 (m, 2H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 7,23 - 7,05 (m, 3H), 5,23 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H), 4,25-4,05 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,43 (s, 1H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -114,00

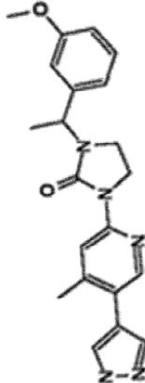
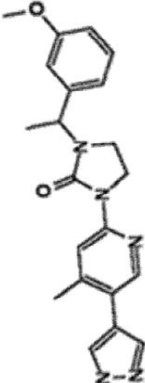
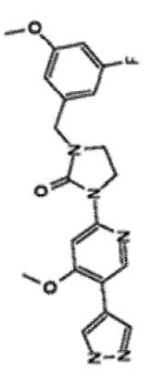
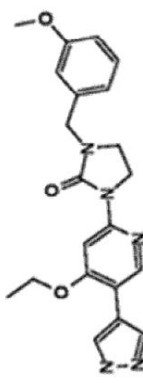
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
458		1-(5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-fluoro-5-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona	396,1	E: 2,015, 98,45 % F: 1,988, 99,15 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,94 (s, 1H) 8,84 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 2H), 7,15 - 6,85 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,76 (s, 3H) 1,25 (s, 6H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,909
464		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	382,2	E: 1,737, 97,22 % F: 1,758, 98,34 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,03 (s a, 1H) 8,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s a, 2H) 6,83 - 6,60 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 2,37 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 111,505
465		1-(3-metoxibencil)-3-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	364,1	E: 1,646, 99,28 % F: 1,6678, 99,40 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,06 (s a, 1H) 8,27 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,87 (s a, 2H) 7,30-7,26 (m, 1H) 6,89 - 6,86 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,97 (dd, J = 9,1, 7,1 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,37-3,31 (m, 2H), 2,37 (s, 3H)
466		1-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	380,2	E: 1,819, 99,82 % F: 1,854, 99,64 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 6,95 - 6,77 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 2H)

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
467		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4- il)piridin-2-il)imidazolidin-2- ona	398,1	E: 1,896, 99,57 % F: 1,932, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,87 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,67 (m, 3H), 4,39 (s, 2H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,47 - 3,35 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 111,520
468		1-(3-ciclopropil-4-(1H- pirazol-4-il)fenil)-3-(3- metoxibencil)imidazolidin-2- ona	389,2	E: 2,06, 99,52 % F: 2,032, 99,52 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,90 (s a, 1H) 7,75-8,00 (s a, 2 H) 7,25 - 7,40 (m, 4 H) 6,83 - 6,90 (m, 3 H) 4,35 (s, 2 H) 3,81 (dd, J = 9,05, 6,97 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,35 (d, J = 8,13 Hz, 2 H) 3,17 (s, 1 H) 1,99-2,10 (m, 1 H) 0,93 (dd, J = 8,41, 1,99 Hz, 2 H) 0,65 (dd, J = 5,41, 1,80 Hz, 2 H)
469		1-(3-ciclopropil-4-(1H- pirazol-4-il)fenil)-3-(3-fluoro- 5-metoxibencil)imidazolidin- 2-ona	407,1	E: 1,969, 98,447 % F: 1,970, 98,62 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,90 (s a, 1H) 7,75-8,00 (s a, 2 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,28 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 6,67 - 6,78 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 4,05 - 4,11 (m, 1 H) 3,83 (dd, J = 9,05, 6,97 Hz, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,34 - 3,40 (m, 2H) 3,17 (d, J = 5,01 Hz, 2 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 0,93 (dd, J = 8,41, 1,99 Hz, 2 H) 0,64 (dd, J = 5,44, 1,90 Hz, 2 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm - 111,563

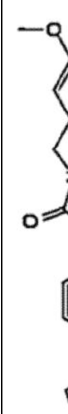
(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
470		1-(1-(3-metoxifenil)etil)-3-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero I)	378,2	A: 6.415, 98,43 % B: 7.248, 96,97 % III: 2.54, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) 13,01 (s a, 1H) 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (s a, 2H) 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01-6,75 (m, 3H), 5,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (td, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H); SOR: [α] _D 24,8 D= +84 (c 0,1, MeOH)
471		1-(1-(3-metoxi fenil) etil)-3-(4-metil-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona (Enantiómero II)	378,2	A: 6.416, 96,314 % B: 7,249,95,38 % III: 4,11, 100 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,01 (s a, 1H) 8,26 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (a, s, 2H) 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,75 (m, 3H), 5,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (td, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,04 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H); SOR: [α] _D 24,8 D= -64 (c 0,1, MeOH)
472		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)-3-(4-metoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)imidazolidin-2-ona	398,1	E: 1.735, 99,96 % F: 1.373, 99,80 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,93 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s a, 2H), 8,00 (s, 1H), 6,82-6,63 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,99 (dd, J = 9,1, 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,52 - 3,38 (m, 2H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,485
473		1-(4-etoxi-5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona	394,2	E: 1.769, 96,95 % F: 1.413, 96,06 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,38-7,23 (m, 1H), 6,97 - 6,81 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,46 (t, J = 6,9 Hz, 3H)

(continuación)

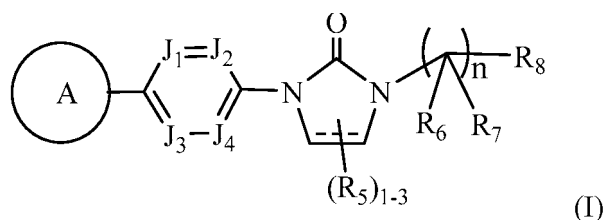
Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
174		(R)-1-(5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-4-(3-(3-metoxibencil)imidazolidin-2-ona)	380,2	E: 1,36, 100 % F: 1,13, 100 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,24 - 8,18 (m, 2 H), 7,97 - 7,92 (m, 2 H), 7,27 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,92 - 6,82 (m, 3 H), 4,98 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,70 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 15,4 Hz, 1 H), 4,05 - 3,97 (m, 1 H), 3,86 - 3,77 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H), 3,63-3,46 (m, 3 H)
175		1-(3-(ciclopropilbencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)imidazolidin-2-ona	420,2	E: 2,19, 99,14 % F: 2,15, 98,60 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,86 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,29 - 7,23 (m, 1 H), 6,89 - 6,82 (m, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 4,02 (dd, J = 9,0, 7,1 Hz, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,41-3,34 (m, 2 H), 1,66-1,15 (m, 1 H), 0,60 - 0,50 (m, 2 H), 0,35 - 0,28 (m, 2 H)
176		(S)-1-(4-(1H-pirazol-4-yl)fenil)-3-(3-(ciclopropilmetoxi)bencil)-4-(hidroximetil)imidazolidin-2-ona	419,2	E: 1,676, 98,347 % F: 1,735, 98,731 % II: 13,26, 99,48 % ee	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,84 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 4 H), 7,23 (t, J = 8,07 Hz, 1 H), 6,79 - 6,89 (m, 3 H), 4,96 (t, J = 5,26 Hz, 1 H), 4,66 (d, J = 15,41 Hz, 1 H), 4,16 (d, J = 15,65 Hz, 1 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 3,78 (d, J = 7,09 Hz, 2 H), 3,45 - 3,64 (m, 4 H), 1,21 (d, J = 14,67 Hz, 1 H), 0,51-0,58 (m, 2 H), 0,27 - 0,33 (m, 2 H); SOR: [α] _D ²⁵ ,3D= +76,000 (c 0,050, DMSO).
177		1-(4-fluoro-3-metoxibencil)-3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4-yl)piridin-2-yl)-1H-imidazol-2(3H)-ona	396,2	E: 1,502, 98,74 % F: 1,557, 99,424 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,96 (s, 1 H), 8,18-8,11 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 7,23-7,15 (m, 2 H), 6,86 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 3,86 - 3,80 (m, 3 H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -137,017

(continuación)

Ej.	R	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	RMN
478		1-(3-fluoro-5-metoxibencil)- 3-(6-metoxi-5-(1H-pirazol-4- il)piridin-2-il)-1H-imidazol- 2(3H)-ona	396,2	E: 1,566, 98,662 % F: 1,621, 99,582 %	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,97 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,67 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,02 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); RMN ¹⁹ F (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm -111,322

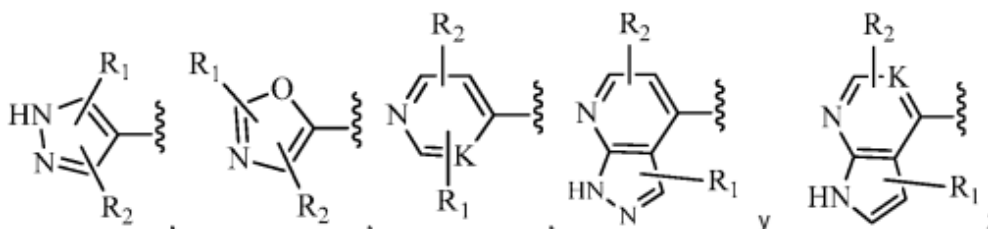
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

--- es un enlace opcional;
el anillo A se selecciona independientemente entre



J_1 , J_2 , J_3 y J_4 se seleccionan independientemente entre N y CR₃; siempre que uno de J_2 , J_3 y J_4 sea N y no más de dos de J_1 , J_2 , J_3 y J_4 sean N;

K se selecciona independientemente entre N y CR₁;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R_2 se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_5 se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R_8 se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_e;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆

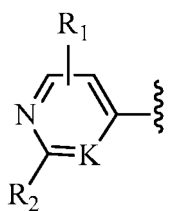
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e:

C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclico C₄₋₆, -(CH₂)_r-arilo, -(CH₂)_r-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_d, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_d, NR_fC(=O)OR_d, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f.

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; siempre que si

703



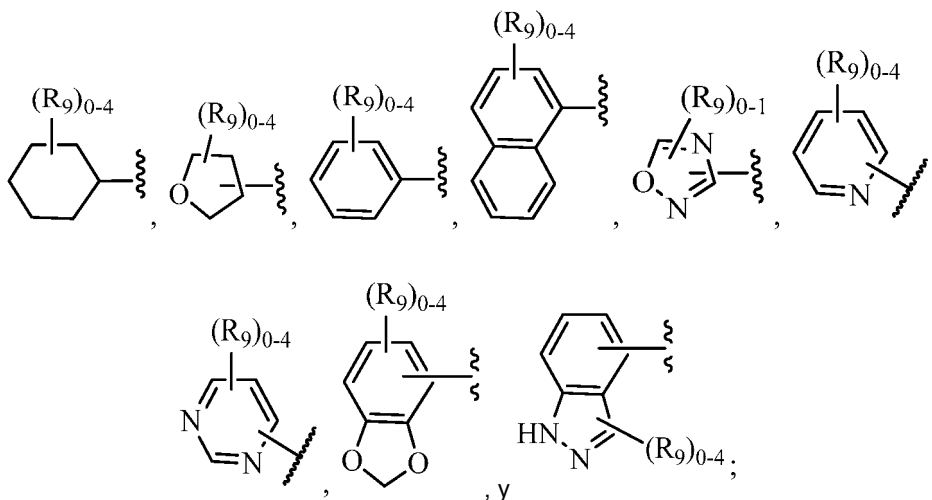
R_2 no es $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$ y $-NR_aC(=O)NR_aR_a$.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₂ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a y -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c.

R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_r OR_b, C(=O)R_b y C(=O)OR_b;

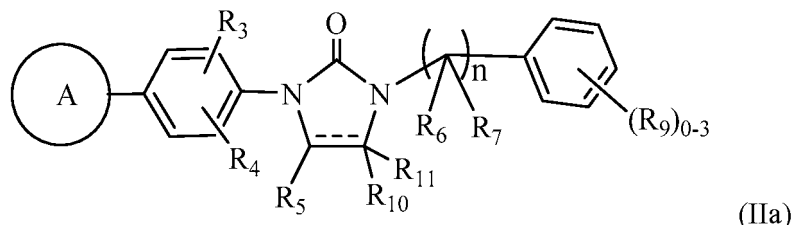
R_8 se selecciona independientemente entre



R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, nitro, - (CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -

$(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo, $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y $-(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e .

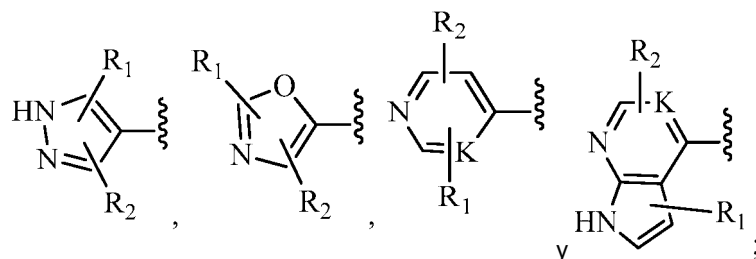
3. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIa):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

--- es un enlace opcional;

el anillo A se selecciona independientemente entre



K se selecciona independientemente entre N y CH;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ y -cicloalquilo C_{3-6} ;

R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 , R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente entre H, =O y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; siempre que R_5 , R_{10} y R_{11} no sean todos, H;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo y $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ y $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$;

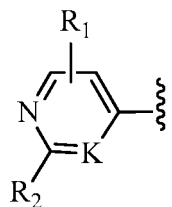
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

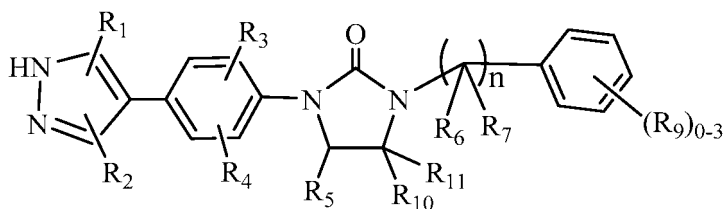
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y siempre que

- (1) R₉ no es piperazina sustituida; y
(2) cuando A es



R₂ no es -C(=O)NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b y -NR_aC(=O)NR_aR_a.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b y -cicloalquilo C₃₋₆;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₅, R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre H, =O y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e; siempre que R₅, R₁₀ y R₁₁ no sean todos, H;

R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -CH₂OR_b, -C(=O)R_b, NR_aC(=O)R_b, -CH₂NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₇ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

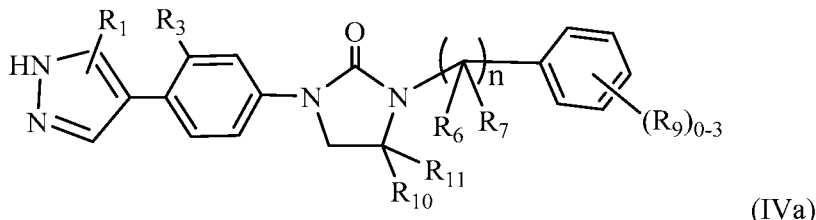
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

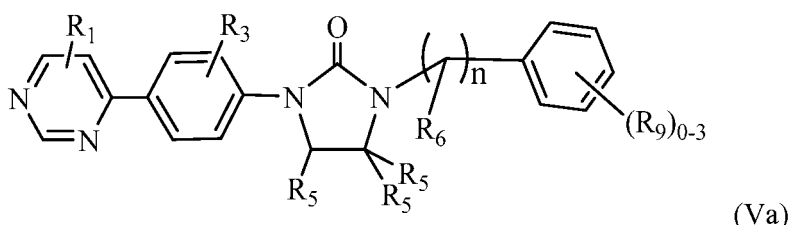
5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene Fórmula (IVa):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- R₁ se selecciona independientemente entre H y CF₃;
R₃ se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄, -Oalquilo C₁₋₃ y -cicloalquilo C₃₋₆;
R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -CH₂NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a y -(CH₂)_rC(=O)OR_b;
R₇ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄;
R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e; siempre que R₁₀ y R₁₁ no sean todos H;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, OH y Oalquilo C₁₋₄;
n se selecciona independientemente entre 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

6. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Va):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

- R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
R₃ se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -OR_b;
R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b;
R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -OR_b, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$,

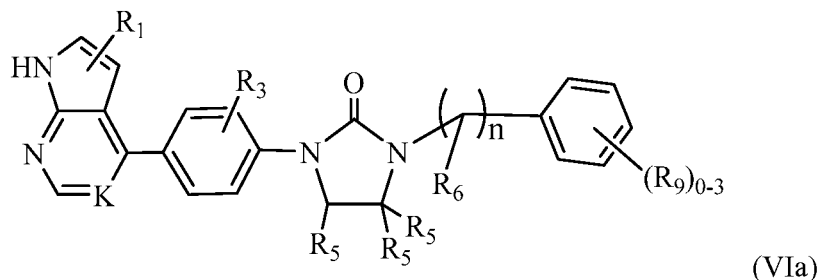
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

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

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (VIa):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

K se selecciona independientemente entre N y CH;

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y $-OR_b$;

R_5 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)OR_b$ y $-C(=O)OR_b$;

R_6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-OR_b$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquiniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquiniilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$,

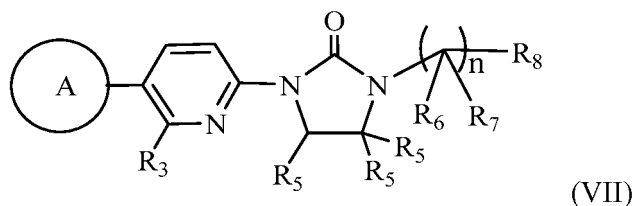
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

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

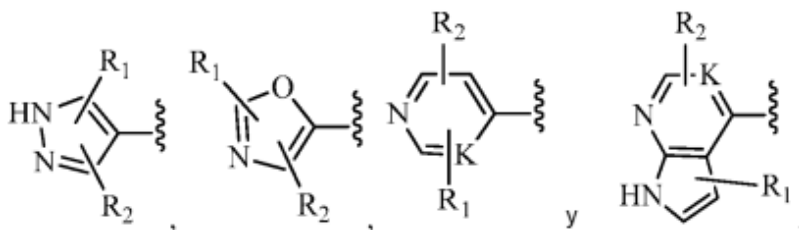
r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VII):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



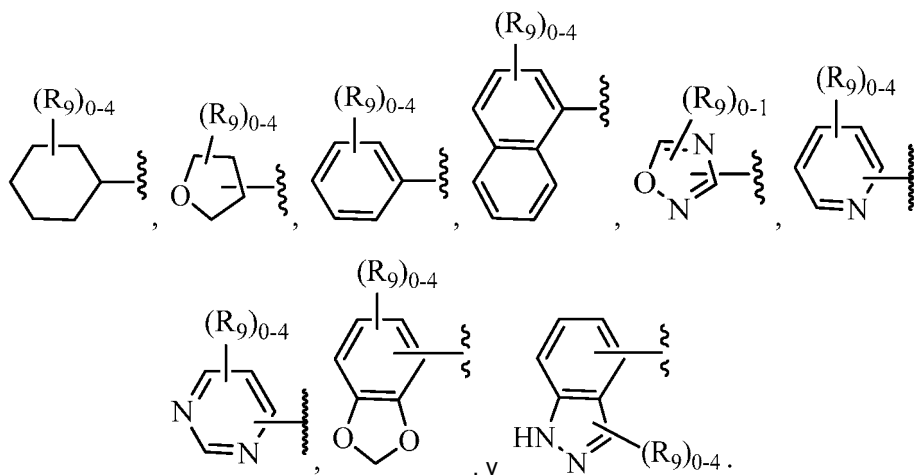
5

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
R₂ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

10 R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

15 R₅ se selecciona independientemente entre



20

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

25

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

30

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

35

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

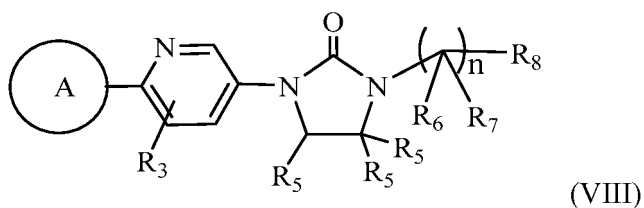
40

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

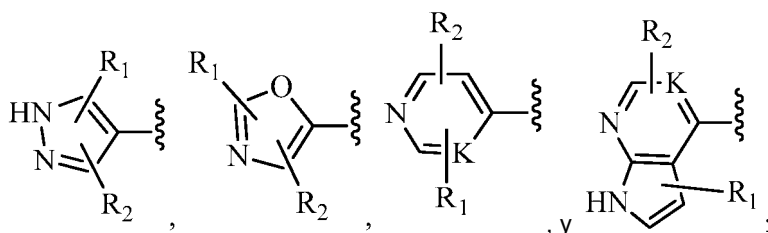
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

45 9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VIII):

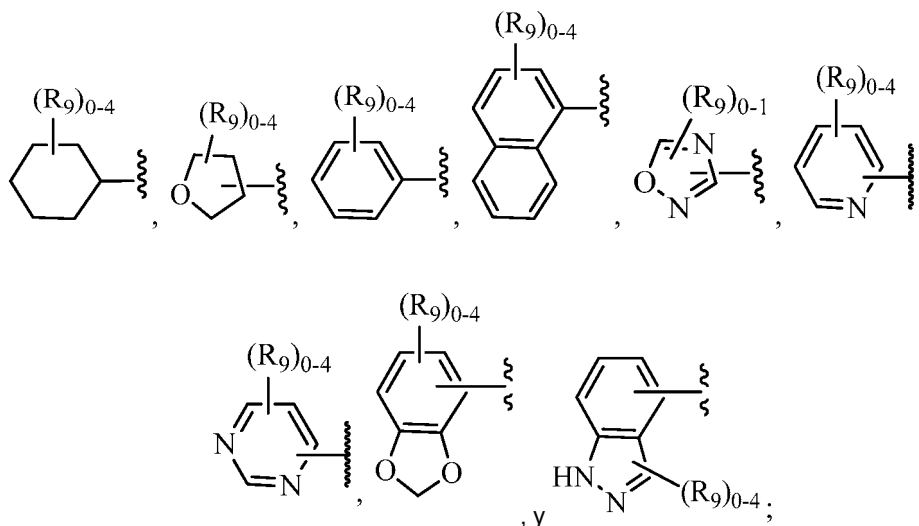


o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;
 R_5 se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $-C(=O)OR_b$;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
 R_8 se selecciona independientemente entre



R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6}

sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquénilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

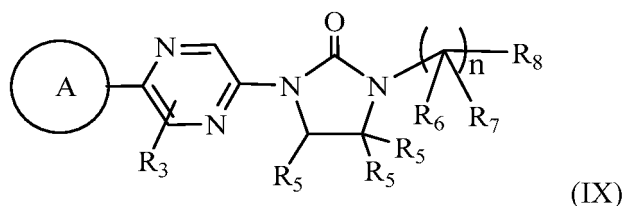
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

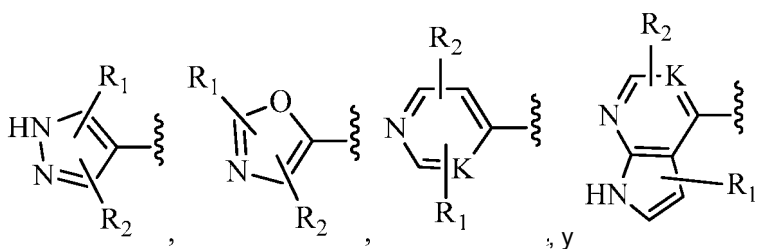
r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IX):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

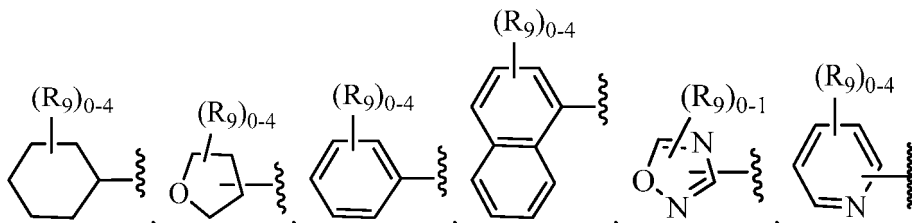
R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

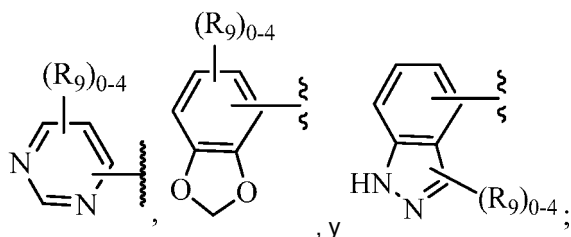
R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $-C(=O)OR_b$;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona independientemente entre





R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

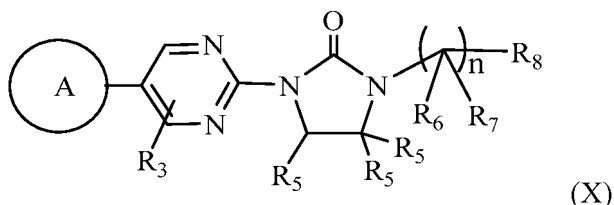
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

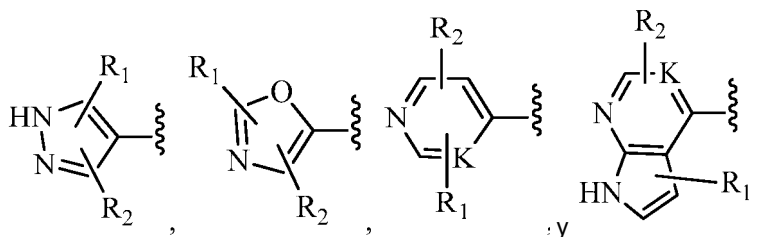
r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (X):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

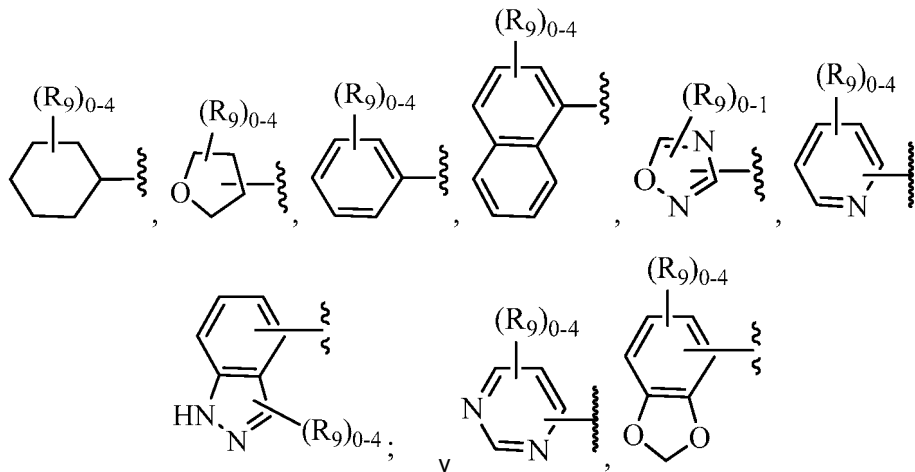
R_2 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_5 se selecciona independientemente entre H, $=O$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $C(=O)R_b$ y $C(=O)OR_b$;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_8 se selecciona independientemente entre



R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, $-(CH_2)_r$ -arilo y $-(CH_2)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo C_{4-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

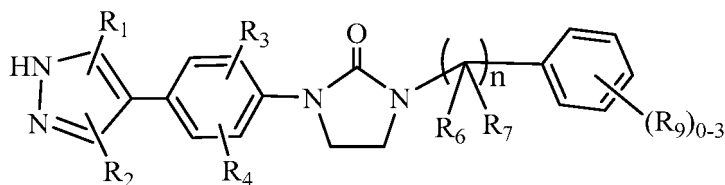
R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

12. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (XI):



(XI)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con OH, -CH₂OR_b, -C(=O)R_b, NR_aC(=O)R_b, -CH₂NR_aR_a, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₇ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄; siempre que R₆ y R₇ no sean ambos H; cuando R₇ es alquilo C₁₋₄, R₆ no es H;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

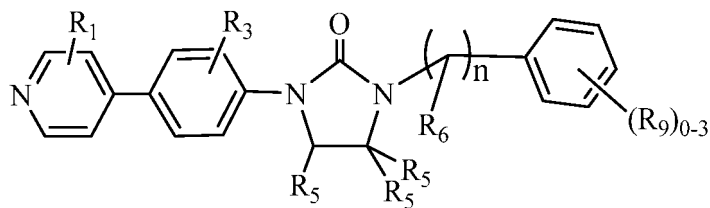
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1 y 2;

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

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

13. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (XII):



(XII)

o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R₁ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, NR_aR_a y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y -OR_b;

R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, C(=O)R_b y -C(=O)OR_b;

R₆ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b y heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, nitro, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -OR_b, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_r-cicloalquilo, -(CH₂)_r-heterociclilo, -(CH₂)_r-arilo y -(CH₂)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

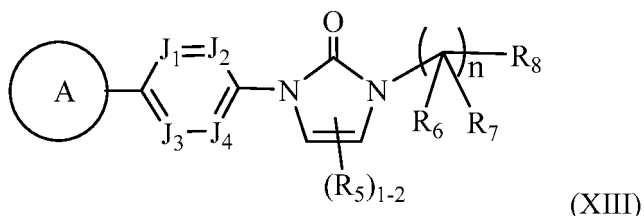
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_r-heterociclilo C₄₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico

opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;
 n se selecciona independientemente entre 1 y 2;
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

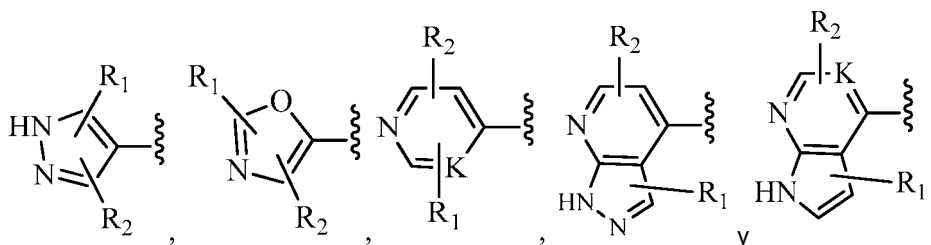
5

14. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (XIII):



10 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

el anillo A se selecciona independientemente entre



15

J₁, J₂, J₃ y J₄ se seleccionan independientemente entre N y CR₃;

K se selecciona independientemente entre N y CR₁;

20

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₅ se selecciona independientemente entre H, =O, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₈ se selecciona independientemente entre cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-

heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

5 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_nOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, NR_fC(=O)R_d, S(O)_pNR_fR_f, NR_fS(O)_pR_d, NR_fC(=O)OR_d, OC(=O)NR_fR_f y -(CH₂)_nNR_fR_f;

10 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

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

15 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y siempre que R_g no sea piperazina sustituida.

15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

20 16. Un compuesto o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de un trastorno asociado a actividad anómala de Rho cinasa.

25 17. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con la musculatura lisa, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, un trastorno neuropático, un trastorno oncológico y un trastorno autoinmune.

30 18. Un compuesto o una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona entre el grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.