

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 962**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013** **E 17182338 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019** **EP 3272754**

54 Título: **Compuestos de imidazopirrolidinona**

30 Prioridad:

26.01.2012 US 201261591001 P

10.07.2012 US 201261669902 P

14.12.2012 WO PCT/CN2012/086703

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

21.02.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

FURET, PASCAL;

GUAGNANO, VITO;

HOLZER, PHILIPP;

KALLEN, JOERG;

LIAO, LV;

MAH, ROBERT;

MAO, LIANG;

MASUYA, KEIICHI;

SCHLAPBACH, ACHIM;

STUTZ, STEFAN y

VAUPEL, ANDREA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

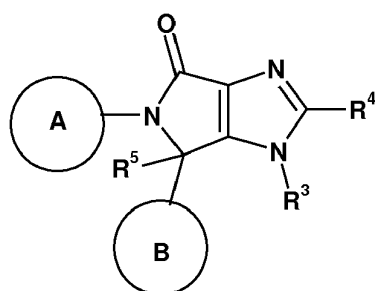
ES 2 743 962 T3

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

Compuestos de imidazopirrolidinona

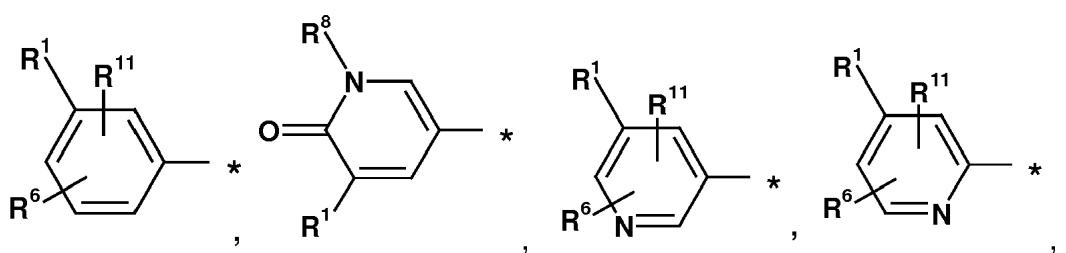
- 5 La presente invención se refiere a compuestos de imidazopirrolidinona novedosos, capaces de inhibir la interacción entre p53 o variantes de este, y MDM2 y/o MDM4, o variantes de estos, respectivamente, especialmente que se unen a MDM2 y/o MDM4, o variantes de estos, un proceso para la preparación de dichos compuestos, preparados farmacéuticos que comprenden dichos compuestos, usos y métodos de uso para dichos compuestos en el tratamiento (que incluye terapia y/o profilaxis), y/o contenido relacionado tal como se especifica más adelante. El término p53 se
- 10 refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas de estos con los nombres TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63. MDM2 se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas de estos con los nombres MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2. MDM4 se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas de estos con los nombres MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX.
- 15 La proteína p53 es conocida como una proteína supresora de tumores que contribuye a controlar la integridad celular y evita la proliferación de células dañadas permanentemente iniciando, entre otras respuestas, la detención del crecimiento o apoptosis (muerte celular controlada). El p53 media sus efectos en que es un factor de transcripción capaz de regular una serie de genes que regulan, por ejemplo, el ciclo celular y la apoptosis. Por tanto, el p53 es un importante inhibidor del ciclo celular. Estas actividades están controladas de forma estricta por MDM2, un importante
- 20 regulador negativo del supresor tumoral p53. «MDM2» (originalmente del oncogén «doble minuto murino 2») se refiere tanto al nombre del gen como a la proteína codificada por ese gen. La proteína MDM2 actúa como una ubiquitina E3-ligasa que reconoce el dominio de transactivación N terminal (TAD) del supresor tumoral p53 y, por tanto, media la degradación dependiente de ubiquitina de p53, y como un inhibidor de la activación transcripcional de p53.
- 25 El oncogén de ratón original, que codifica la proteína MDM2, se clonó originalmente a partir de una línea celular de ratón transformada. El homólogo humano de esta proteína se identificó posteriormente y, en ocasiones, se denomina también HDM2 (por «doble minuto humano 2»). Se ha mostrado que varios tipos de enfermedades proliferativas y tumorales humanas tienen niveles aumentados de MDM2, que incluyen, entre otras, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de hueso, p. ej., osteosarcomas, tumores de mama, cáncer de vejiga, síndrome de Li-Fraumeni, tumor cerebral,
- 30 rabdomiosarcoma y carcinoma adrenocortical y similares, lo que respalda adicionalmente el rol del MDM2 como oncogén. Otra proteína que pertenece a la familia MDM2 es el MDM4, también conocido como MDMX.
- La desregulación de la proporción de MDM2/p53, por ejemplo, debido a mutaciones, polimorfismos o defectos moleculares en las células afectadas, se puede observar, por tanto, en muchas enfermedades proliferativas. El MDM2,
- 35 en vista de sus efectos mencionados, es capaz de inhibir la actividad de la proteína supresora de tumores p53, lo que da lugar así a la pérdida de la actividad supresora de tumores del p53 e inhibe los mecanismos reguladores que impiden una proliferación incontrolada de las células. Como consecuencia, puede tener lugar una proliferación incontrolada, lo que da lugar a cánceres tales como tumores, leucemias u otras enfermedades proliferativas.
- 40 Existe una necesidad de nuevos fármacos que sean capaces de interferir con la interacción entre p53 y MDM2 o, especialmente, variantes oncogénicas de este, y que permitan, por tanto, que el p53 ejerza su efecto beneficioso frente al crecimiento tumoral incontrolado, lo que permite, por ejemplo, que se acumule, detenga el ciclo celular y/o provoque la apoptosis de las células afectadas.
- 45 El documento US 2003/153580 A1 (KONG Norman *et al.*) divulga inhibidores de la interacción entre p53 y MDM2 basados en imidazol. El documento US 2011/230457 A1 (BERGHAUSEN Joerg *et al.*) divulga inhibidores de la interacción entre p53 y MDM2 basados en isoquinolin-3-ona y quinazolin-2-ona.
- 50 Se ha descubierto recientemente que una nueva clase de compuestos de imidazopirrolidinona muestra inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53 (este término incluye, en particular, la interacción Hdm2/p53 y Hdm4/p53); y en particular una potente inhibición de la interacción MDM2/p53. En particular, los compuestos de la invención en la presente actúan como inhibidores de la interacción de MDM2 con p53 mediante la unión a MDM2 y/o actúan como inhibidores de la interacción de MDM4 con p53 mediante la unión a MDM4.
- 55 Por tanto, los compuestos correspondientes representan un tipo novedoso de compuestos que son útiles en el tratamiento de una serie de trastornos tales como enfermedades proliferativas, especialmente cáncer. La invención se refiere, por tanto, a estos compuestos como fármacos, así como a las demás realizaciones inventivas indicadas en la presente.
- 60 Unos compuestos particularmente interesantes de la invención en la presente son muy potentes en el Ensayo (TR-FRET) de inhibición de p53-Hdm2 descrito en la presente. Algunos compuestos de particular interés poseen propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser atóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Además, el candidato farmacológico ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y formulada fácilmente.
- 65 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de este,



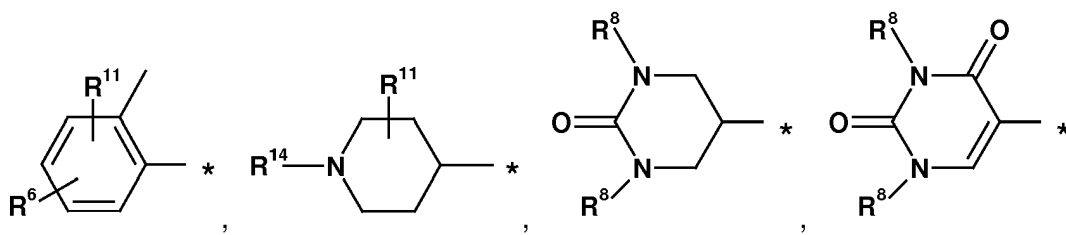
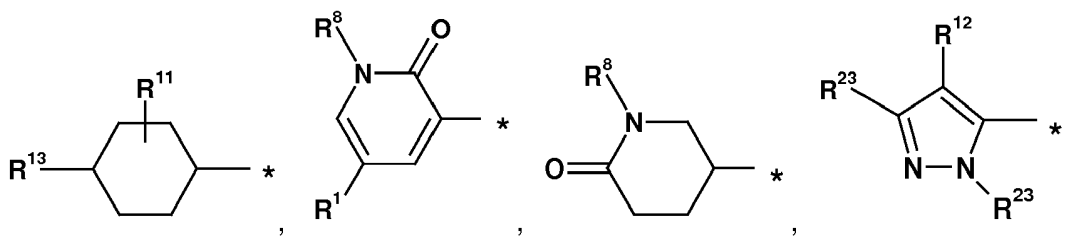
(I)

donde

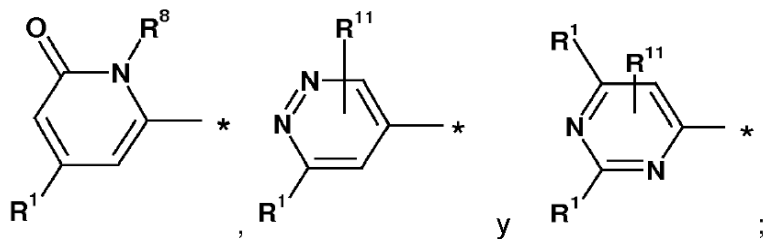
A se selecciona entre:



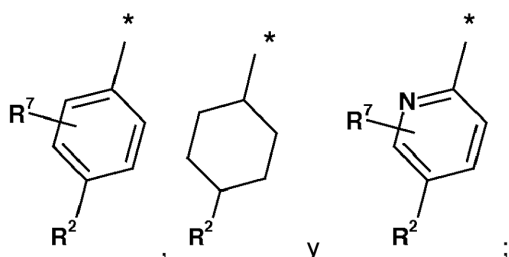
5



10



y

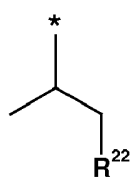


B se selecciona entre:

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo y metilo;

5 R^2 se selecciona entre cloro, fluoro, trifluorometilo, metilo y ciano;

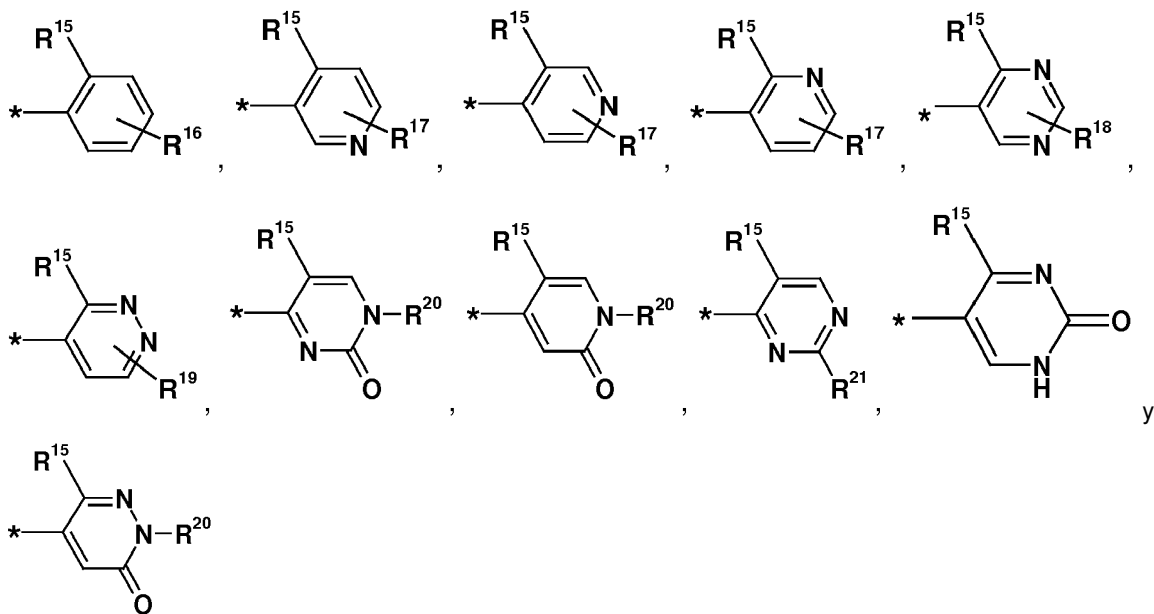
R^3 se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o R^3 es:



donde R^{22} se selecciona entre OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe y NHCOH;

10

R^4 se selecciona entre:



15

donde

R^{15} se selecciona independientemente entre OCH₃, CH₂CH₃, OH, OCF₃ y H;

20 R^{16} se selecciona entre H, -O-alquilo (C₁-C₄), halo, OCF₃, CN, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)-morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonilo, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹-C(O)R¹⁰, CH₂CN, metilimidazolil-, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰ y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

25 R^{17} se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂C(O)OH, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -C(O)OCH₃ y -CH₂CN;

R^{18} se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), OH, CH₂NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH₃ como OH,

R¹⁹ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄) y -C(O)NR⁹R¹⁰;

R²⁰ se selecciona entre H, CH₃ y -CH₂CH₃;

5

R²¹ se selecciona entre -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ y CN;

R⁵ se selecciona entre:

- H,
- 10 • heterociclil¹-C(O)-(CH₂)_n-,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- heterociclil¹-alquil (C₁-C₄)-, donde dicho alquilo de heterociclil¹-alquil (C₁-C₄)- está sustituido opcionalmente con 1 o 2 OH, y dicho heterociclilo¹ puede estar sustituido opcionalmente con metilo o etilo,
- 15 • alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano;

R⁶ se selecciona entre:

- H,
- 20 • alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- 25 • ciano,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-,
- alquil (C₁-C₄)-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- -O-(CH₂)_p-heteroarilo²;
- 30

R⁷ se selecciona entre:

- H,
- halo, y
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄);
- 35

cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, hidroxietilo y metoxietil-, donde dicho metilo o etilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro;

cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo;

40

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo (C₁-C₄) donde dicho alquilo (C₁-C₄) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxi y halo;

45 o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprenda además átomos de carbono anulares y opcionalmente un heteroátomo anular seleccionado independientemente entre N, O y S, y en el que cuando el anillo contiene un átomo de S, dicho S está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes oxo;

R¹¹ es H, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o halo;

50

R¹² es H o halo;

R¹³ se selecciona entre NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) y -C(O)-NH(CH₃);

55 R¹⁴ se selecciona entre -C(O)-NR⁹(R¹⁰), alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

cada R^{23} se selecciona independientemente entre H, halo, ciclopropilo y alquilo (C_1-C_4);

n es 1, 2 o 3;
p es 0, 1, 2 o 3;

5 heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

10 heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el número total de átomos de S anulares no excede de 1, y el número total de átomos de O anulares no excede de 1;

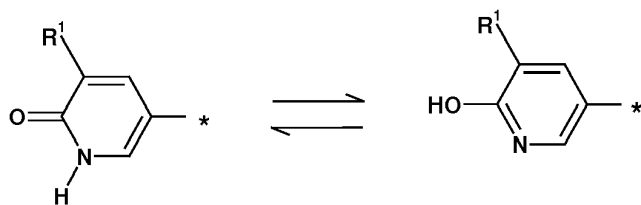
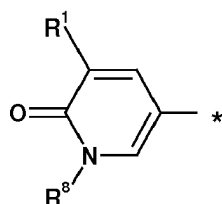
y

15 m es 0, 1 o 2.

* indica el punto de unión al resto de la molécula.

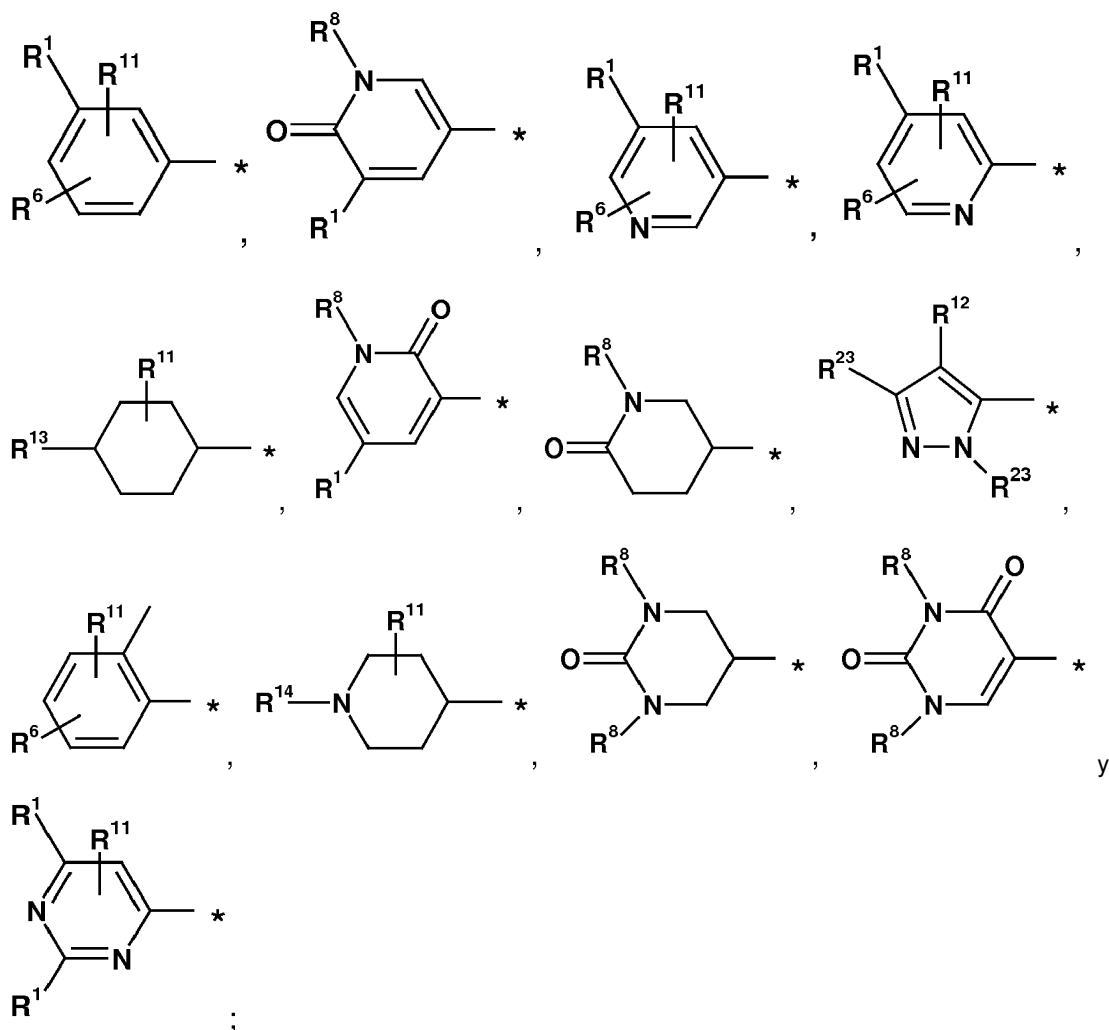
20 A menos que se especifique lo contrario, las expresiones «compuestos de la presente invención» o un «compuesto de fórmula (I)» se refieren a compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de este; sales de estos, hidratos o solvatos de los compuestos o sales; así como todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluidas las sustituciones con deuterio); así como restos formados inherentemente (p. ej., polimorfos, solvatos y/o hidratos).

25 Por ejemplo, un «compuesto de la presente invención» o un «compuesto de fórmula (I)» puede existir en formas tautoméricas cuando R^8 es H. Cuando una realización se refiere a un tautómeros, la realización incluye todas las formas tautoméricas posibles.

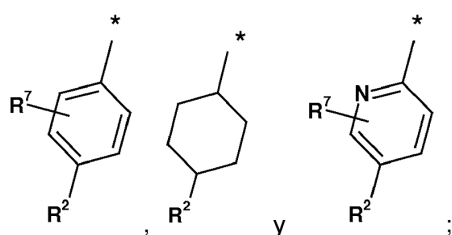


30 En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones. A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, los términos utilizados en singular también incluirán el plural y viceversa.

35 En otra realización de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o sal de este, donde A se selecciona entre



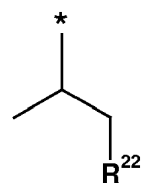
B se selecciona entre



cada R¹ se selecciona independientemente entre halo y metilo;

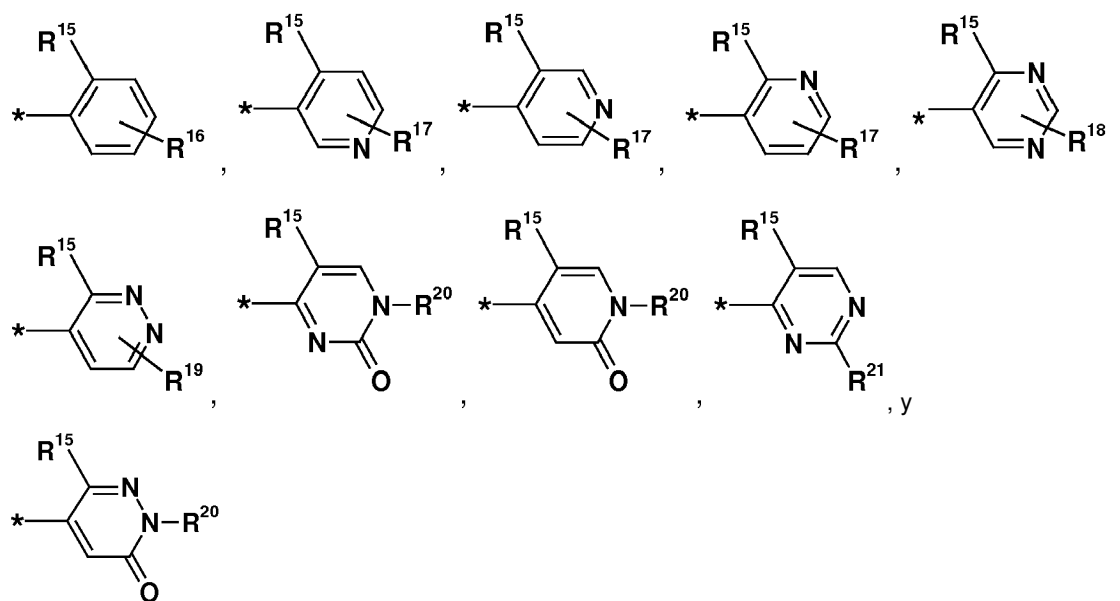
R² se selecciona entre cloro, fluoro, trifluorometilo, metilo y ciano;

R³ se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o R³ es:



donde R²² se selecciona entre OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe y NHCOH;

R⁴ se selecciona de:



5 donde
R¹⁵ se selecciona independientemente entre OCH₃, CH₂CH₃, OH, OCF₃ y H;

10 R¹⁶ se selecciona entre H, -O-alquilo (C₁-C₄), halo, OCF₃, CN, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)-morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonilo, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹-C(O)R¹⁰, CH₂CN, metilimidazolil-, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰ y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

15 R¹⁷ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂C(O)OH, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -C(O)OCH₃ y -CH₂CN;

R¹⁸ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), CH₂NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH₃ como OH,

20 R¹⁹ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄) y -C(O)NR⁹R¹⁰;

20 R²⁰ se selecciona entre H, CH₃ y -CH₂CH₃;

R²¹ se selecciona entre -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ y CN;

25 R⁵ se selecciona de:

- H,
- heterociclicl¹-C(O)-(CH₂)_n-,
- alquil (C₁-C₄)-, estánd dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- 30 • heterocicliil¹-alquil (C₁-C₄)-, donde dicho alquilo de heterocicliil¹-alquil (C₁-C₄)- está sustituido opcionalmente con 1 o 2 OH, y dicho heterocicliil¹ puede estar sustituido opcionalmente con metilo o etilo,
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano;

35 R⁶ se selecciona de:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- 40 • halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,

- ciano,
- $R^9(R^{10})N-(CH_2)_m-$,
- $R^9(R^{10})N-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$,
- alquil $(C_1-C_4)-C(O)-(R^{10})N-(CH_2)_m-$,
- $-O-(CH_2)_p$ -heteroarilo²;

R^7 se selecciona de:

- H,
- halo, y
- alquil $(C_1-C_4)-$, sustituido opcionalmente con alcoxi (C_1-C_4) ;

cada R^8 se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, hidroxietilo y metoxietil-;

cada R^9 se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo (C_1-C_4) donde dicho alquilo (C_1-C_4) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxil y halo;

o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprenda además átomos de carbono anulares y opcionalmente un heteroátomo anular seleccionado independientemente entre N, O y S;

R^{11} es H, alquilo (C_1-C_4) , alcoxi (C_1-C_4) o halo;

R^{12} es H o halo;

R^{13} se selecciona entre NH_2 , $-C(O)OH$, $-NH(C(O)-CH_3)$ y $-C(O)-NH(CH_3)$;

R^{14} se selecciona entre $-C(O)-NR^9(R^{10})$, alquilo (C_1-C_4) , $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_4) , $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_4) ;

cada R^{23} se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo (C_1-C_4) ;

n es 1, 2 o 3;

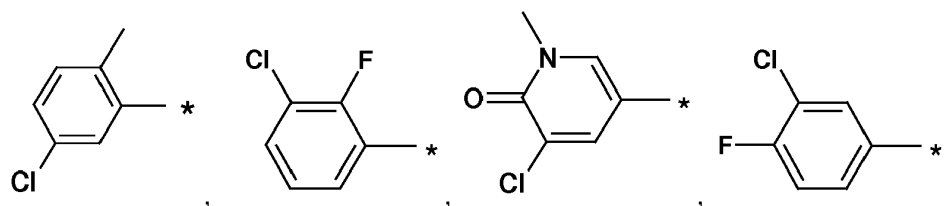
p es 0, 1, 2 o 3;

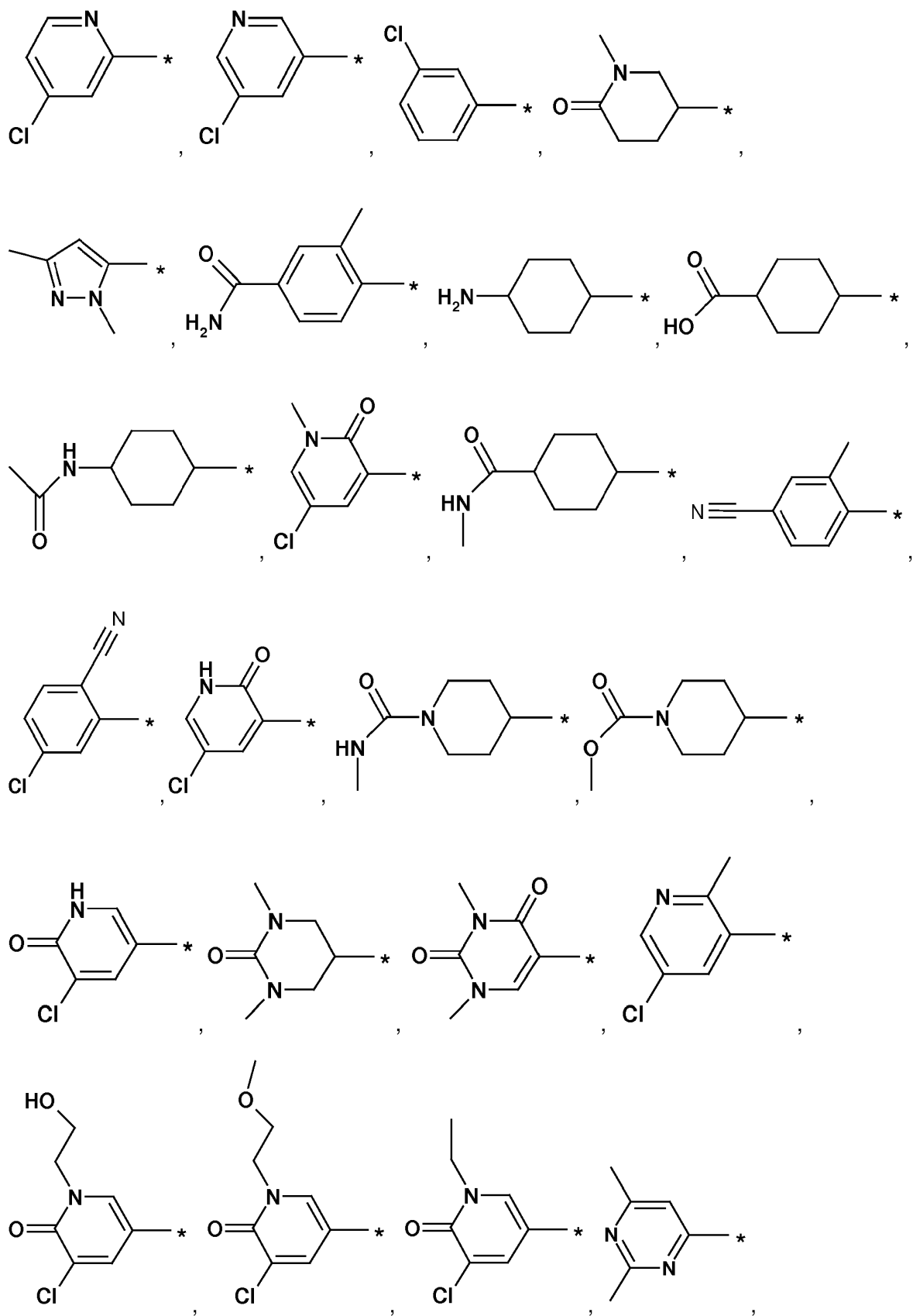
heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

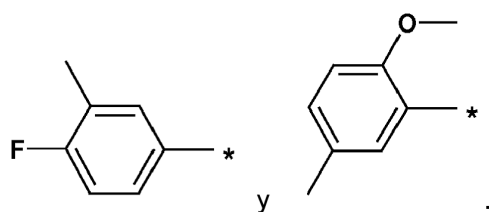
heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el número total de átomos de S anulares no excede de 1, y el número total de átomos de O anulares no excede de 1;

* indica el punto de unión al resto de la molécula.

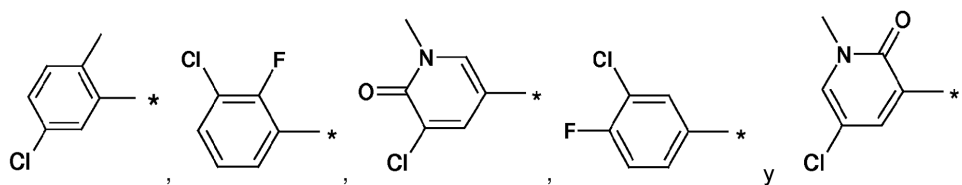
En otra realización, A se selecciona entre:





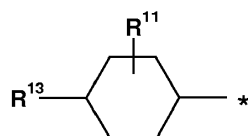
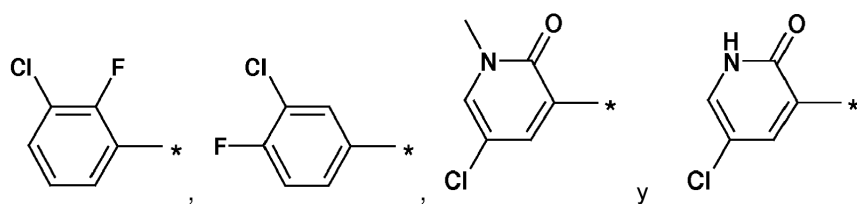


En una realización adicional, A se selecciona entre:

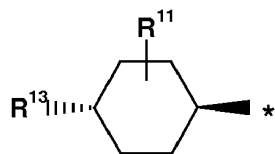


5

En una realización adicional más, A se selecciona entre:

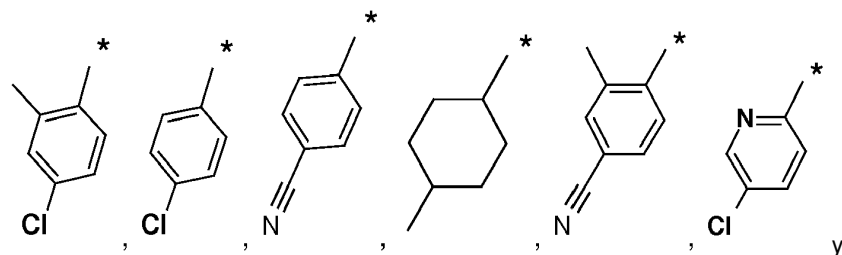


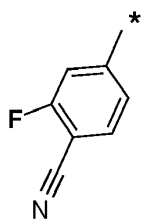
En otra realización, cuando A es , la estereoquímica es:



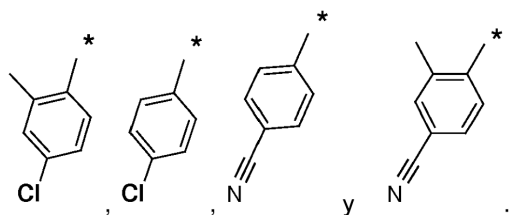
10

En otra realización, B se selecciona entre:



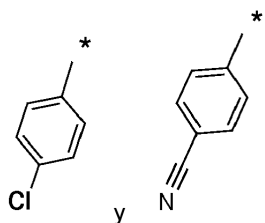


En una realización adicional, B se selecciona entre:



5

En una realización adicional más, B se selecciona entre:



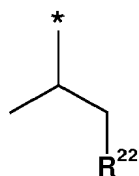
10

En otra realización, cada R^1 se selecciona independientemente entre cloro, fluoro y metilo.

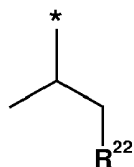
En otra realización, R^2 se selecciona entre cloro y ciano.

En otra realización, R^3 se selecciona entre isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 2-metoxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1-metiletilo.

15



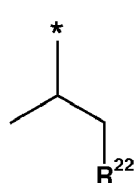
En otra realización, R^3 se selecciona entre isopropilo y



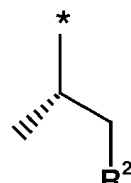
En una realización particular, cuando R^3 es



, la estereoquímica es



En otra realización particular, cuando R^3 es

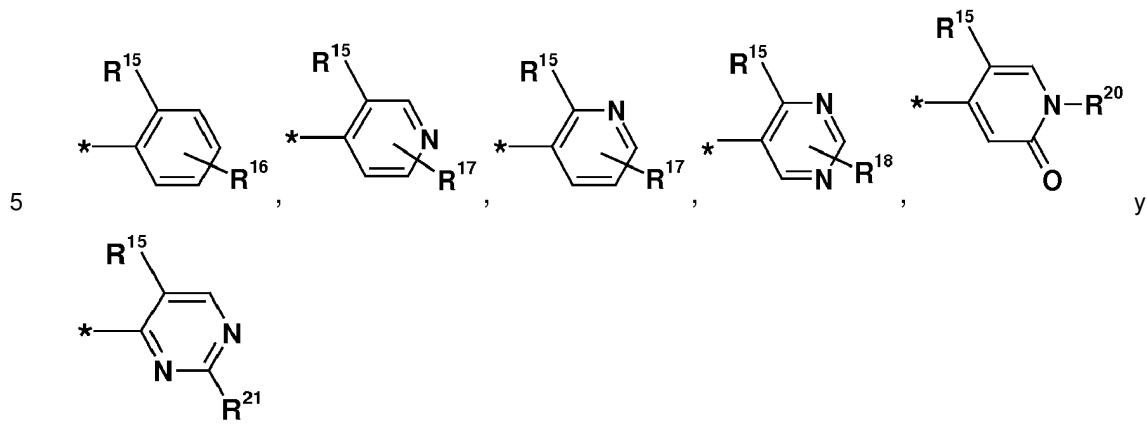


, la estereoquímica es

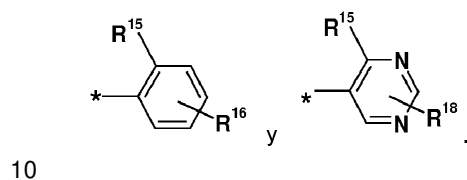
20

En una realización adicional más, R³ es isopropilo o 1-metoxipropan-2-ilo, en particular, isopropilo.

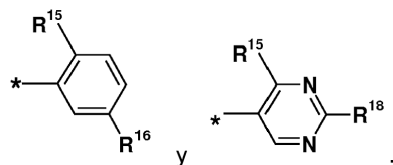
En otra realización, R⁴ se selecciona entre



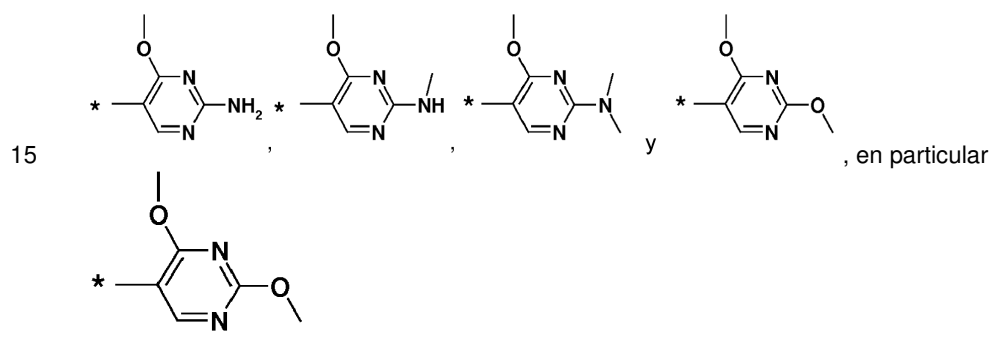
En una realización adicional, R⁴ se selecciona entre



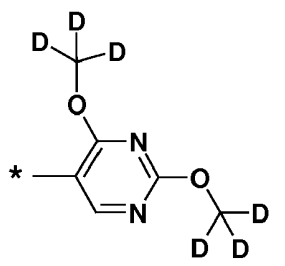
En una realización adicional, R⁴ se selecciona entre:



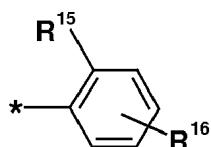
En una realización adicional más, R⁴ se selecciona entre:



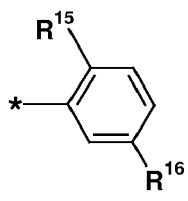
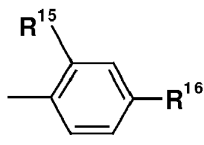
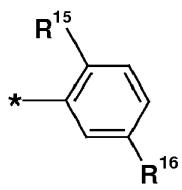
Tal como se discute en la presente, las expresiones «compuestos de la presente invención» o un «compuesto de fórmula (I)» incluyen compuestos marcados con isótopos, tales como sustituciones con deuterio. Por tanto, la invención incluye un compuesto de fórmula (I) donde R⁴ es:



En otra realización, cuando R⁴ se selecciona de un grupo que es o incluye:



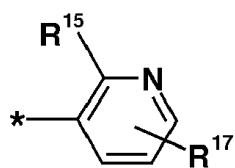
, R¹⁶ está sustituido en las siguientes posiciones:



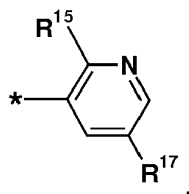
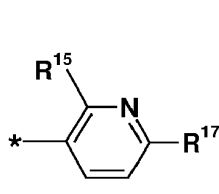
5

, en particular

En otra realización, cuando R⁴ se selecciona a partir de un grupo que es o incluye:

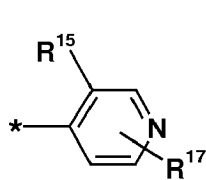


, R¹⁷ está sustituido en las siguientes posiciones:

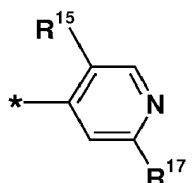


10

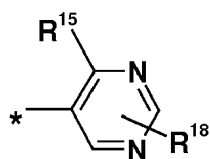
En otra realización, cuando R⁴ se selecciona de un grupo que es o incluye:



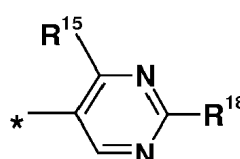
, R¹⁷ está sustituido en la siguiente posición:



En otra realización, cuando R⁴ se selecciona de un grupo que es o incluye:



, R¹⁸ está sustituido en la siguiente posición:



15

En otra realización, R⁵ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, dicho alquil (C₁-C₄)- estando sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano.

En otra realización, R⁵ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y =O, y
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-.

En una realización adicional, R⁵ se selecciona entre H, metilo y alquil (C₁-C₂)-O-C(O)-.

En una realización adicional más, R⁵ se selecciona entre H, -C(O)-O-etilo y metilo.

En una realización particular, R⁵ es H.

En otra realización, R⁶ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- ciano,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-, y
- alquil (C₁-C₄)-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-.

En otra realización, R⁶ se selecciona entre:

- H,
- metilo,
- metoxi,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)- y
- ciano.

En una realización adicional, R⁶ se selecciona de:

- H,
- metilo
- metoxi
- fluoro
- cloro
- ciano y
- -C(O)NH₂.

En otra realización, R⁷ se selecciona entre H y alquilo (C₁-C₄), en particular, H y metilo.

En otra realización, cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo;

En otra realización, cada R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo (C_1 - C_4) donde dicho alquilo (C_1 - C_4) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxilo y halo;

5 En otra realización, R^{11} es H.

En otra realización, R^{12} es H o fluoro.

En otra realización, R^{14} se selecciona entre $-C(O)-NH(CH_3)$ y $-C(O)OCH_3$.

10 En otra realización, R^{16} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1 - C_4), halo, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonil-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , metilimidazolil-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)-C(O)CH_3$, $-NH-C(O)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)-C(O)CH_3$ y NH_2 .

15 En otra realización, R^{16} se selecciona entre H, OCH_3 , halo, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonil-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , metilimidazolil-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ y $-CH(OH)CH_3$.

En otra realización, R^{17} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1 - C_4), CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 , $C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)OCH_3$, y $-CH_2CN$.

25 En una realización adicional, R^{17} se selecciona entre H, OCH_3 , CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 y $-CH_2CN$.

En otra realización, R^{18} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1 - C_4), $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH_3 como OH.

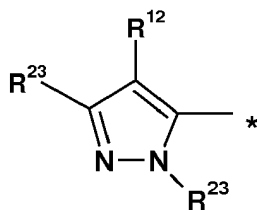
30 En una realización adicional, R^{18} se selecciona entre H, OCH_3 , $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH_3 como OH.

En otra realización, R^{19} se selecciona entre H, OCH_3 y $-C(O)N(CH_3)_2$.

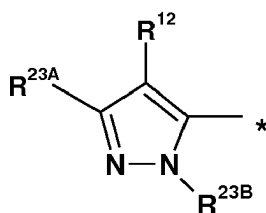
En otra realización, R^{21} se selecciona entre $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $C(O)NH_2$, CN, $N(CH_3)_2$ y $-C(O)N(CH_3)_2$.

40 En otra realización, cada R^{23} se selecciona independientemente entre H, fluoro, metilo y etilo.

En otra realización, cuando A es:

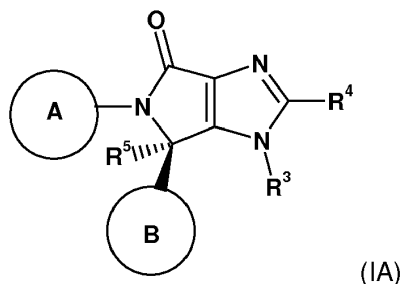


R^{23} es, en particular, R^{23A} y R^{23B} tal como se muestran:

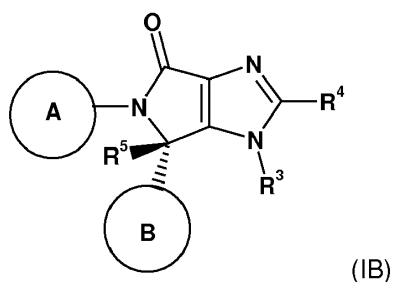


donde R^{23A} se selecciona entre H, halo y alquilo (C_1 - C_4), y R^{23B} se selecciona entre H y alquilo (C_1 - C_4);

En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IA):



5 En otra realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IB):



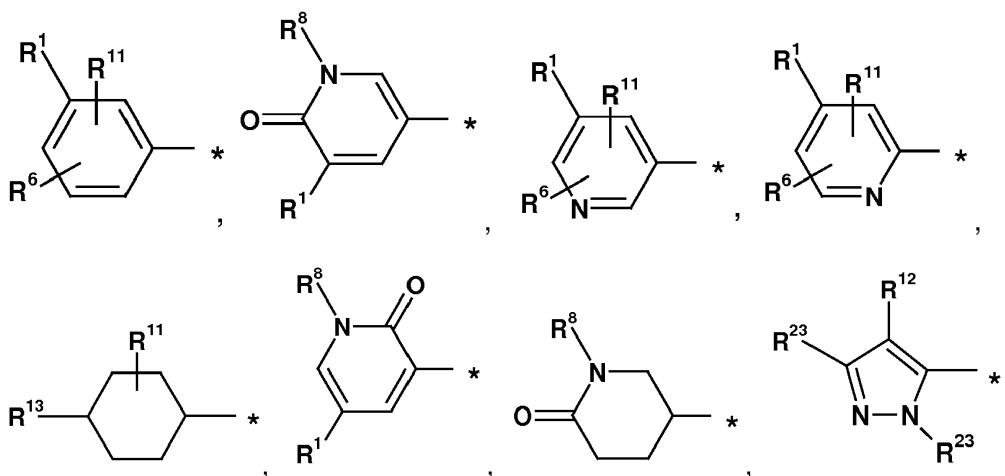
10 En otra realización, heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente saturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S. En particular, heterociclilo¹ es pirrolidinilo o morfolinilo.

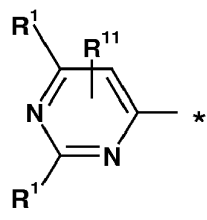
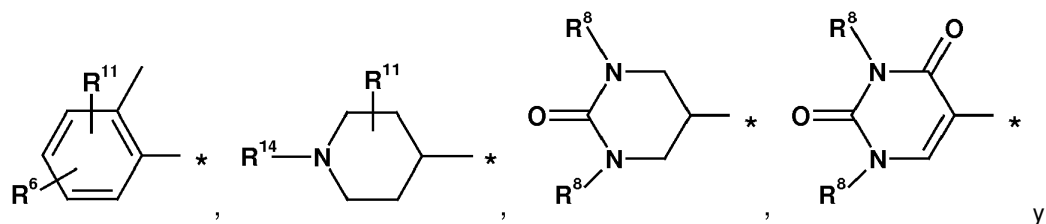
En otra realización, heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de N anulares. En particular, heteroarilo² es tetrazol o imidazol.

15 A continuación, se describen una serie de realizaciones (E) del primer aspecto de la invención, donde por conveniencia E1 es idéntica a este.

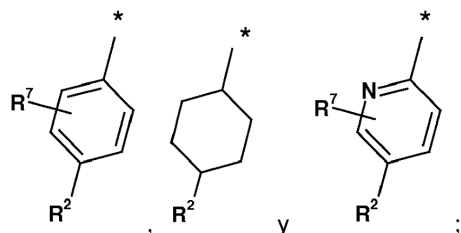
E1 Un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, o una sal de este.

20 E2 Un compuesto de fórmula (I) una sal de este de acuerdo con E1 donde A se selecciona entre





B se selecciona entre

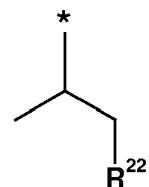


5

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo y metilo;

R^2 se selecciona entre cloro, fluoro, trifluorometilo, metilo y ciano;

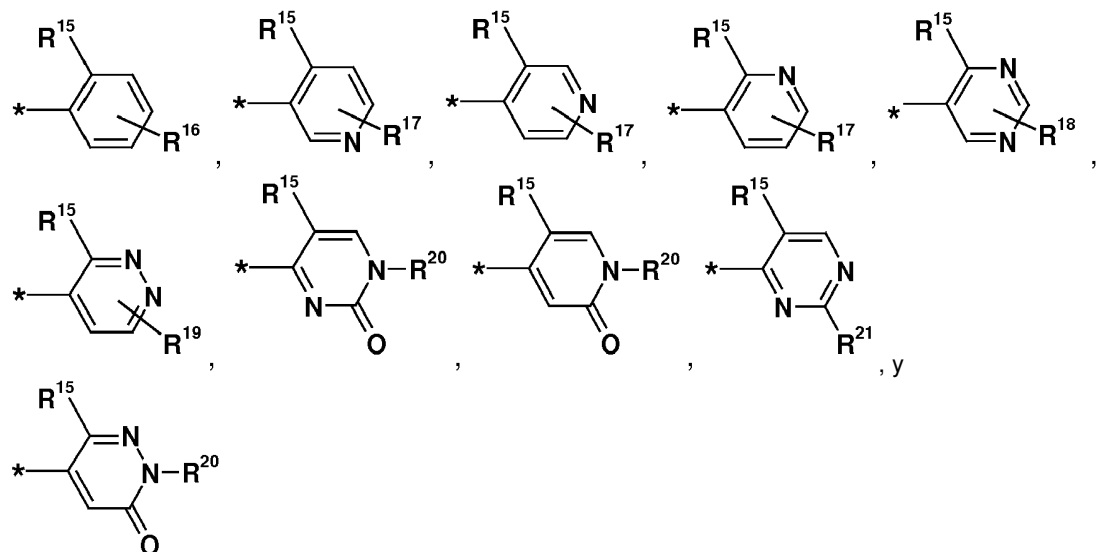
R^3 se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o R^3 es:



10

donde R^{22} se selecciona entre OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe y NHCOH;

R^4 se selecciona entre:



donde

R¹⁵ se selecciona independientemente entre OCH₃, CH₂CH₃, OH, OCF₃ y H;

5 R¹⁶ se selecciona entre H, -O-alquilo (C₁-C₄), halo, OCF₃, CN, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)-morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonilo, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹-C(O)R¹⁰, CH₂CN, metilimidazolil-, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰ y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

10 R¹⁷ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂C(O)OH, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -C(O)OCH₃ y -CH₂CN;

R¹⁸ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), CH₂NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH₃ como OH;

15 R¹⁹ se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄) y -C(O)NR⁹R¹⁰;

R²⁰ se selecciona entre H, CH₃ y -CH₂CH₃;

20 R²¹ se selecciona entre -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ y CN;

R⁵ se selecciona entre:

- H,
- heterociclicl¹-C(O)-(CH₂)_n-,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- heterociclicl¹-alquil (C₁-C₄)-, donde dicho alquilo de heterociclicl¹-alquil (C₁-C₄)- está sustituido opcionalmente con 1 o 2 OH, y dicho heterociclicl¹ puede estar sustituido opcionalmente con metilo o etilo,
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano;

30 R⁶ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- ciano,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-,
- alquil (C₁-C₄)-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- -O-(CH₂)_p-heteroarilo²;

45 R⁷ se selecciona entre:

- H,
- halo, y
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄);

50 cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, hidroxietilo y metoxietil-;

cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo;

55 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo (C₁-C₄) donde dicho alquilo (C₁-C₄) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxi y halo;

o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprenda además átomos de carbono anulares y opcionalmente un heteroátomo anular seleccionado independientemente entre N, O y S;

5 R¹¹ es H, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o halo;

R¹² es H o halo;

R¹³ se selecciona entre NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) y -C(O)-NH(CH₃);

10

R¹⁴ se selecciona entre -C(O)-NR⁹(R¹⁰), alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

cada R²³ se selecciona independientemente entre H, halo y alquilo (C₁-C₄);

15

n es 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2 o 3;

heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

20

heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el número total de átomos de S anulares no excede de 1, y el número total de átomos de O anulares no excede de 1;

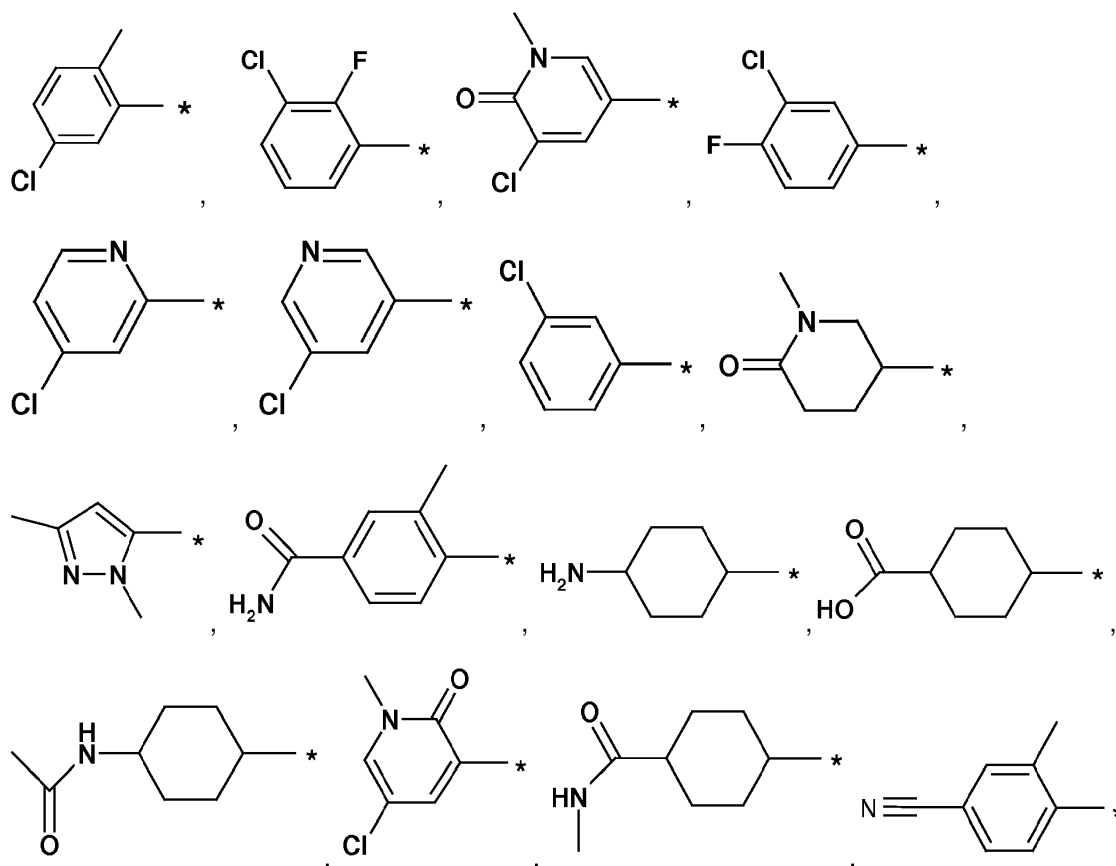
25

m es 0, 1 o 2; y

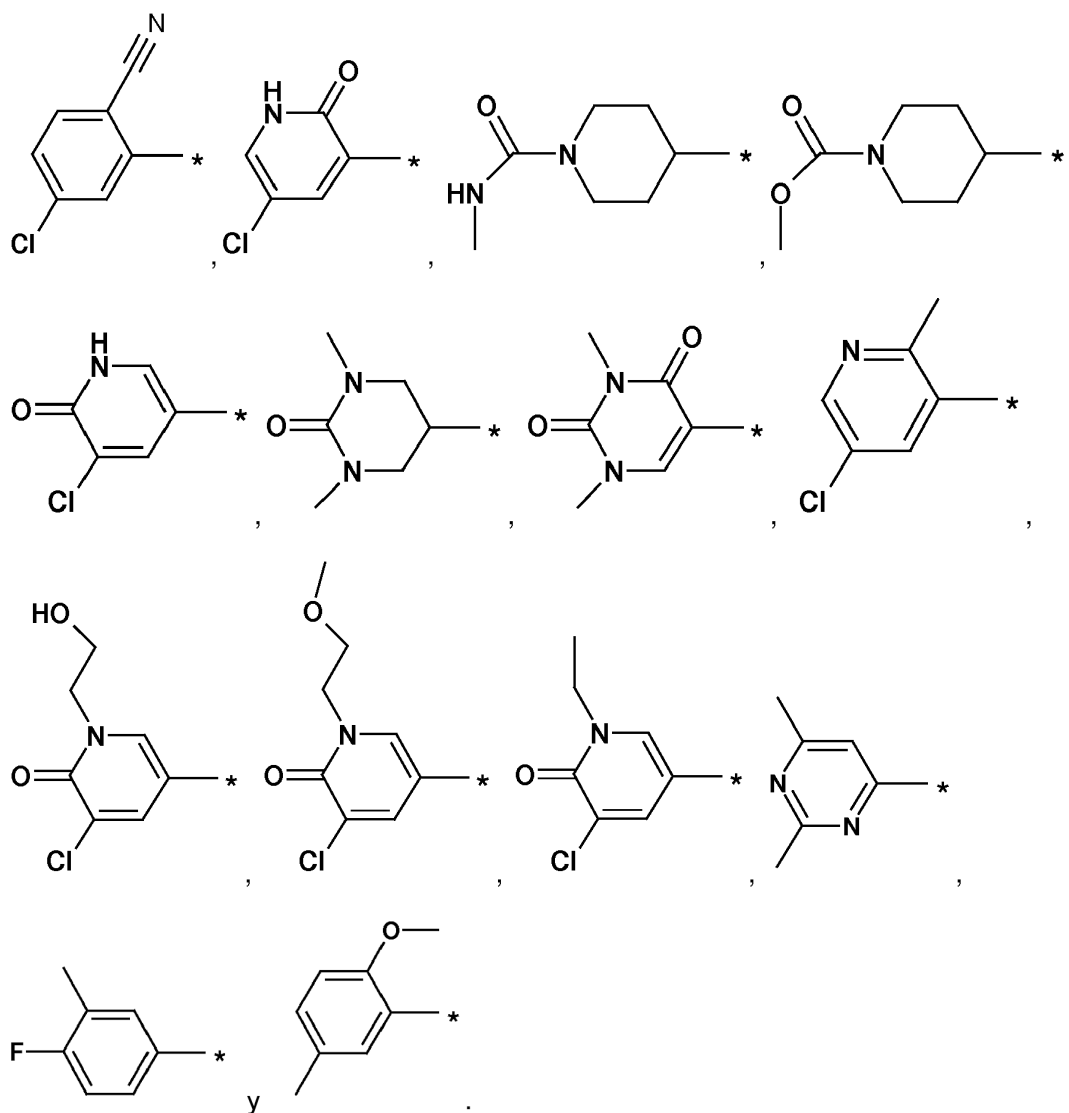
* indica el punto de unión al resto de la molécula.

E3 Un compuesto o sal de este de acuerdo con E1 o E2, donde A se selecciona entre:

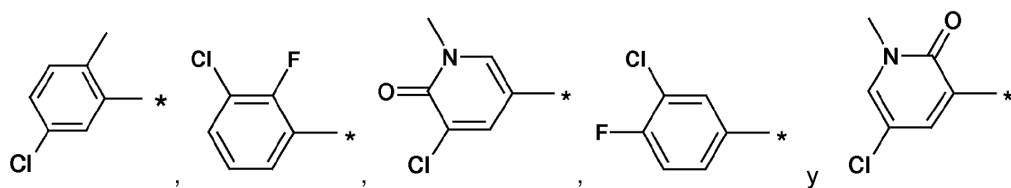
30



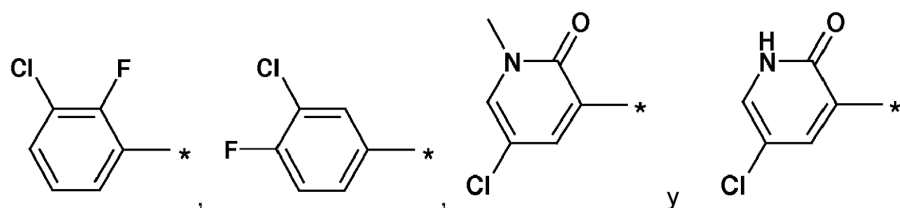
35

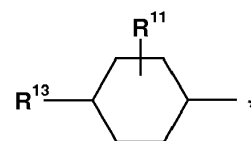


E4 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, donde A se selecciona entre:

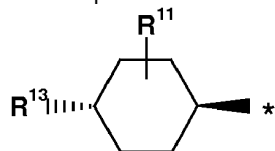


E5 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, donde A se selecciona entre:

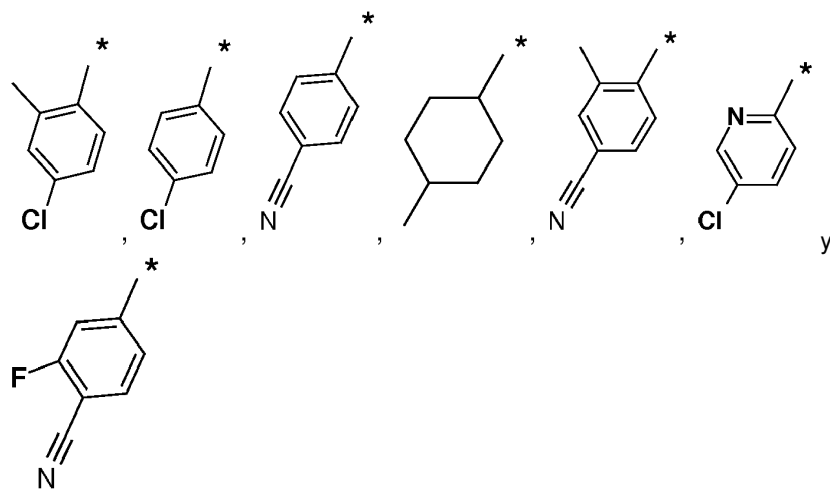




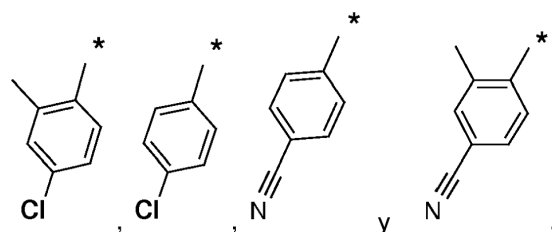
E6 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, donde A es estereoquímica es:



5 E7 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E6, donde B se selecciona entre::

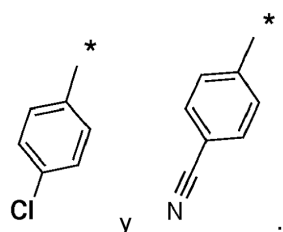


E8 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E7, donde B se selecciona entre:



10

E9 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E8, donde B se selecciona entre:



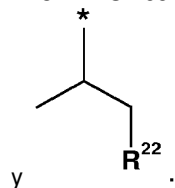
15 E10 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E7 a E9, donde cada R¹ se selecciona independientemente entre cloro, fluoro y metilo.

E11 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E6 y E10, donde R² se selecciona entre cloro y ciano.

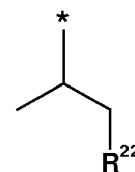
20

E12 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E11, donde R³ se selecciona entre isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 2-metoxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1-metiletilo.

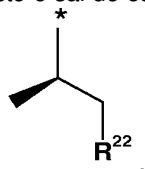
E13 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E12, donde R^3 se selecciona entre isopropilo



5 E14 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E13, donde R^3 es isopropilo o 1-metoxipropán-2-ilo, en particular, isopropilo.

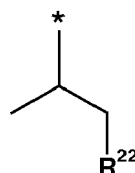


E15 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E14, en el que cuando R^3 es

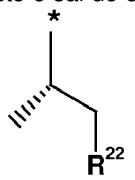


la estereoquímica es

10



E16 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E14, en el que cuando R^3 es

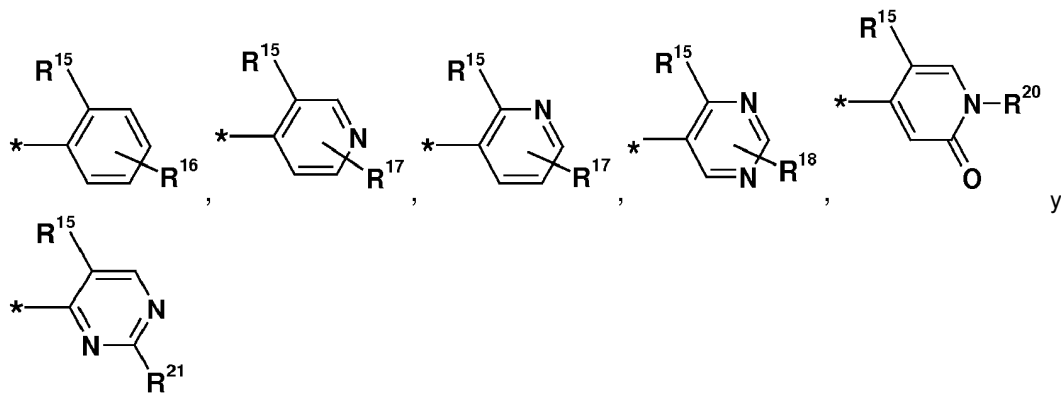


la estereoquímica es

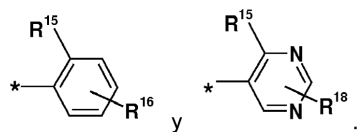
15

E17 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E14, donde R^3 es isopropilo.

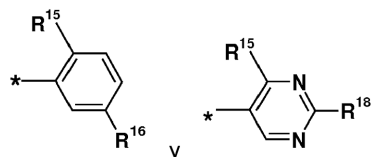
E18 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E17, donde R^4 se selecciona entre



20 E19 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18, donde R^4 se selecciona entre

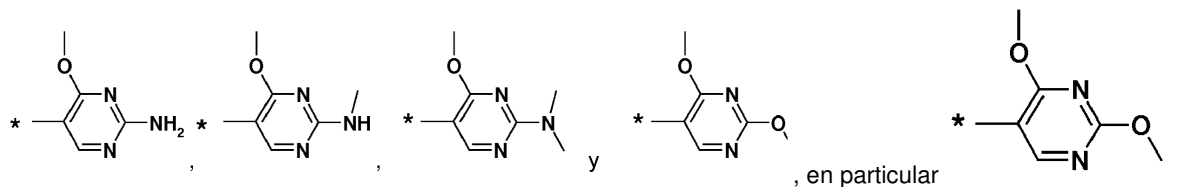


E20 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E19, donde R^4 se selecciona entre:



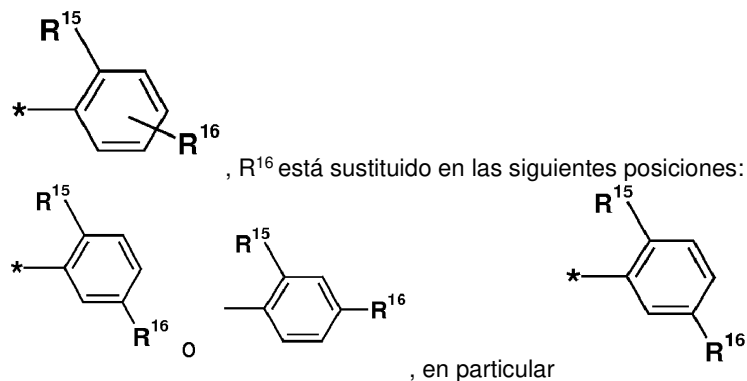
5

E21 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E20, donde R^4 se selecciona entre



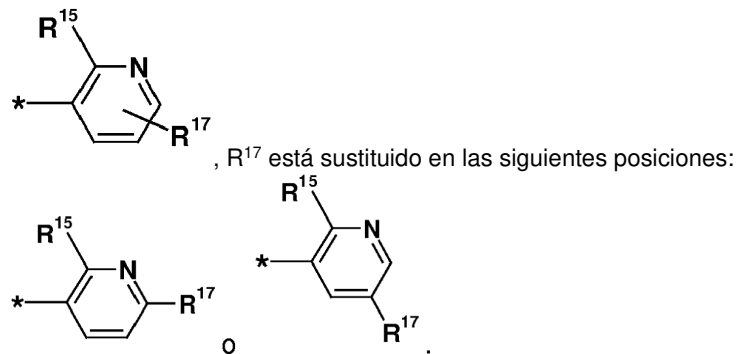
E22 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E19, en el que cuando R^4 se selecciona de un grupo que es o incluye:

10

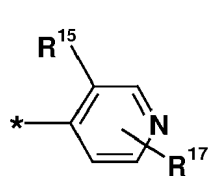


E23 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18, en el que cuando R^4 se selecciona de un grupo que es o incluye:

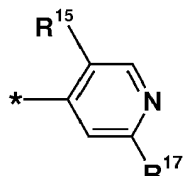
15



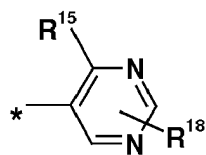
E24 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18, en el que cuando R⁴ se selecciona de un grupo que es o incluye:



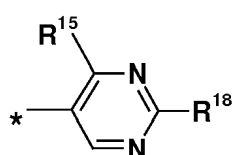
, R¹⁷ está sustituido en la siguiente posición:



E25 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E19, en el que cuando R⁴ se selecciona de un grupo que es o incluye:



, R¹⁸ está sustituido en la siguiente posición:



E26 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E25, donde R⁵ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano.

E27 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E26, donde R⁵ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH y =O, y
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-.

E28 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E27, donde R⁵ se selecciona entre H, metilo y alquil (C₁-C₂)-O-C(O)-.

E29 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E28, donde R⁵ se selecciona entre H, -C(O)-O-etilo y metilo.

E30 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E29, donde R⁵ es H.

E31 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E7 a E30, donde R⁶ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- ciano,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-, y
- alquil (C₁-C₄)-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-.

E32 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E7 a E31, donde R⁶ se selecciona entre:

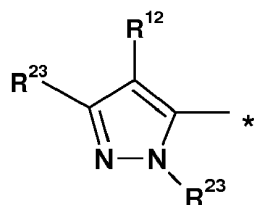
- H,
- metilo,

- metoxi,
 - halo,
 - $R^9(R^{10})N-C(O)-$ y
 - ciano.
- 5 E33 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E7 a E32, donde R^6 se selecciona entre:
- H,
 - metilo,
 - metoxi
- 10 • fluoro
- cloro
 - ciano y
 - $-C(O)NH_2$.
- 15 E34 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E6 y E10 a E33, donde R^7 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_4)-, en particular, H y metilo.
- E35 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E34, donde cada R^9 se selecciona independientemente entre H, metilo y etilo;
- 20 E36 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E34, donde cada R^{10} se selecciona independientemente entre H y alquilo (C_1-C_4) donde dicho alquilo (C_1-C_4) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxi y halo.
- 25 E37 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E6 a E36 donde R^{11} es H.
- E38 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2 y E6 a E36 donde R^{12} es H o fluoro.
- 30 E39 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2, E7 a E9, E11 a E30 y E34 a E37, donde R^{14} se selecciona entre $-C(O)-NH(CH_3)$ y $-C(O)OCH_3$.
- E40 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E20, E22 y E26 a E39, donde R^{16} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1-C_4), halo, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidín-1-ilcarbónil-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , metilimidazolil-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH(OH)CH_3$, $-N(CH_3)-C(O)CH_3$, $-NH-C(O)CH_3$, $-CH_2N(CH_3)-C(O)CH_3$ y NH_2 .
- 35 E41 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E20, E22 y E26 a E40, donde R^{16} se selecciona entre H, OCH_3 , halo, OCF_3 , CN, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)NH(CH_2CH_2OH)$, $-C(O)NH[CH(CH_3)_2]$, $-C(O)$ -morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidín-1-ilcarbónil-, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_3$, CH_2OH , CH_2CN , metilimidazolil-, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2NH-C(O)CH_2OH$, $-CH(OH)CH(CH_3)_2$ y $-CH(OH)CH_3$.
- 40 E42 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18, E23, E24 y E26 a E39, donde R^{17} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1-C_4), CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 , $C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)OCH_3$, y $-CH_2CN$.
- 45 E43 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18, E23, E24, E26 a E39 y E42, donde R^{17} se selecciona entre H, OCH_3 , CH_2CN , $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$, NH_2 y $-CH_2CN$.
- 50 E44 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E20, y E25 a E39, donde R^{18} se selecciona entre H, O-alquilo (C_1-C_4), $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, azetidín-1-ilo, estando dicho azetidín-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH_3 como OH.
- 55 E45 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E20, E25 a E39 y E44, donde R^{18} se selecciona entre H, OCH_3 , $-CH_2NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, NH_2 , $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $-NH(CH_2CH_2OH)$, azetidín-1-ilo, estando dicho azetidín-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH_3 como OH.
- 60 E46 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E17 y E26 a E39, donde R^{19} se selecciona entre H, OCH_3 y $-C(O)N(CH_3)_2$.

E47 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E18 y E26 a E39, donde R^{21} se selecciona entre $-NCH_3(CH_2CH_2OH)$, $C(O)NH_2$, CN , $N(CH_3)_2$ y $-C(O)N(CH_3)_2$.

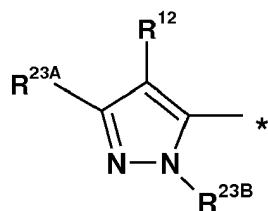
5 E48 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2, E7 a E9, E11 a E30, E34 a E36, E38 y E40 a E47, donde cada R^{23} se selecciona independientemente entre H, fluoro, metilo y etilo.

E49 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2, E7 a E9, E11 a E30, E34 a E36, E38 y E40 a E48, en el que cuando A es:



10

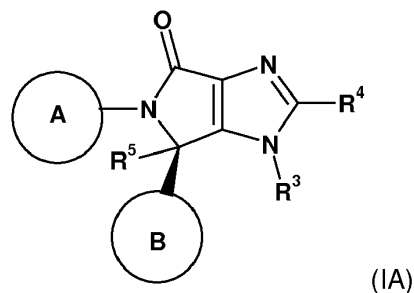
R^{23} es, en particular, R^{23A} y R^{23B} tal como se muestran:



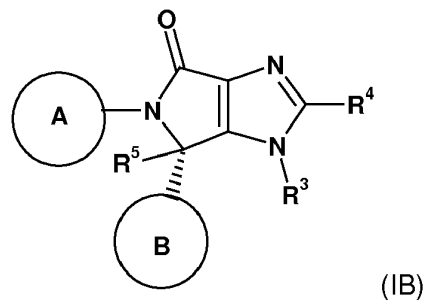
donde R^{23A} se selecciona entre H, halo y alquilo (C_1-C_4), y R^{23B} se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_4).

15

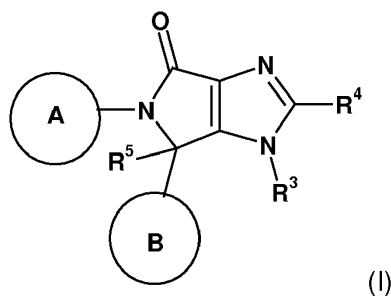
E50 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E49, donde el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IA):



20 E51 Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E49, donde el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IB):

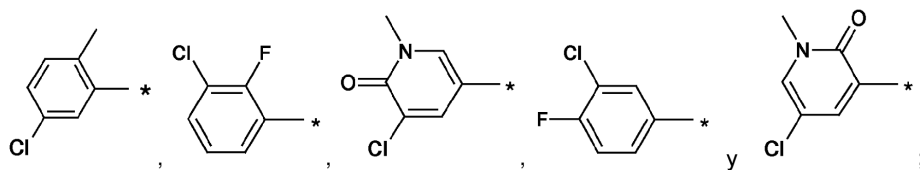


E52 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este.

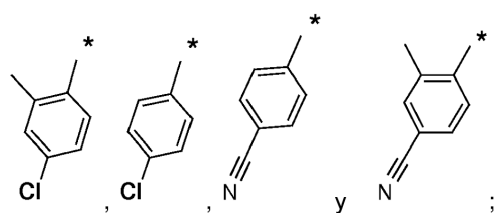


donde

A se selecciona entre:

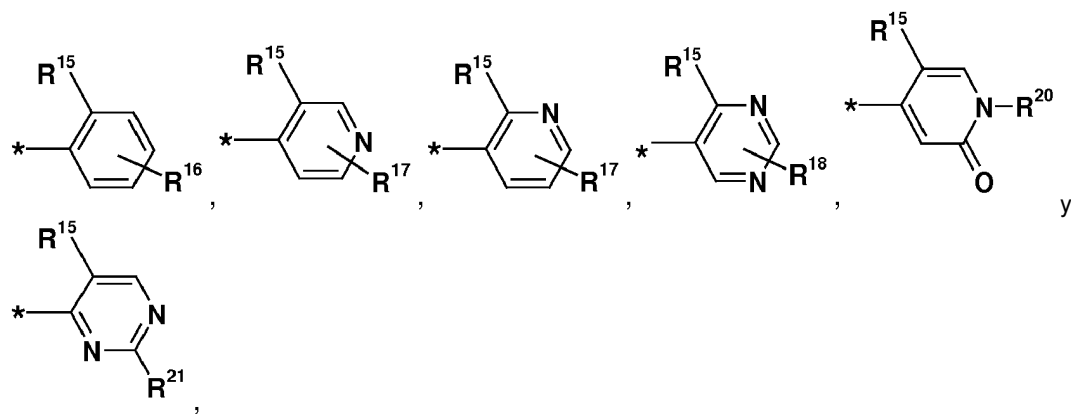


5 B se selecciona entre:



R³ es isopropilo;

R⁴ se selecciona entre

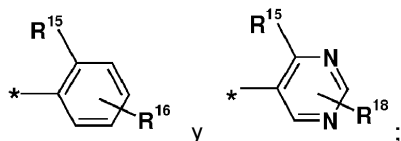


10

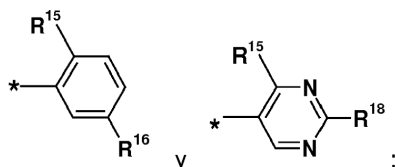
R⁵ es H;

y R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R²⁰ y R²¹ son tal como se describen en cualquiera de E1, E2, E40 a E45 y E47.

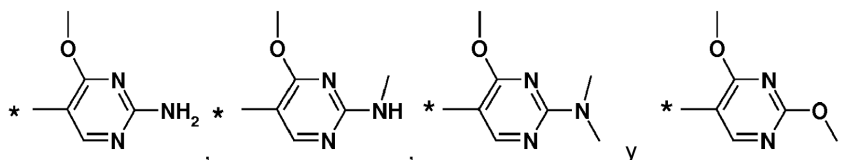
15 E53 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con E52, donde R⁴ se selecciona entre



E54 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con E52 o E53, donde R⁴ se selecciona entre



5 E55 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con cualquiera de E52 a E54 donde R⁴ se selecciona entre



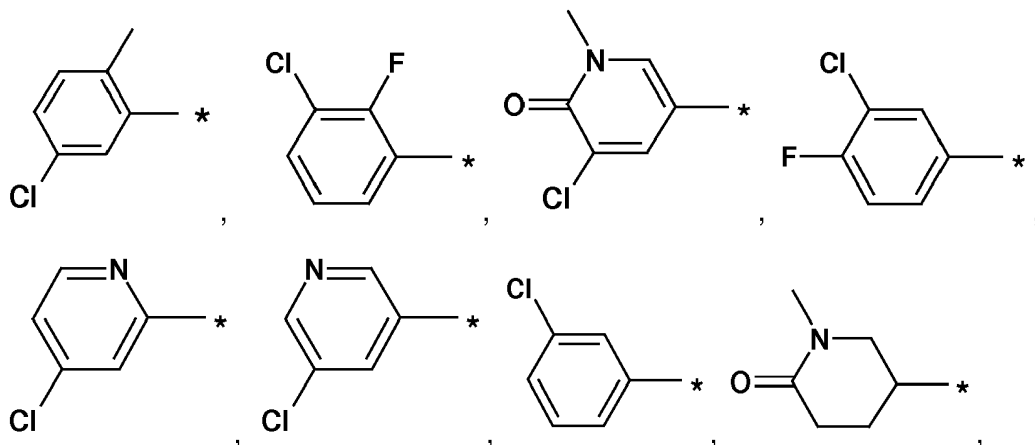
10 E56 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E25 y E31 a E51, donde heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente saturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S.

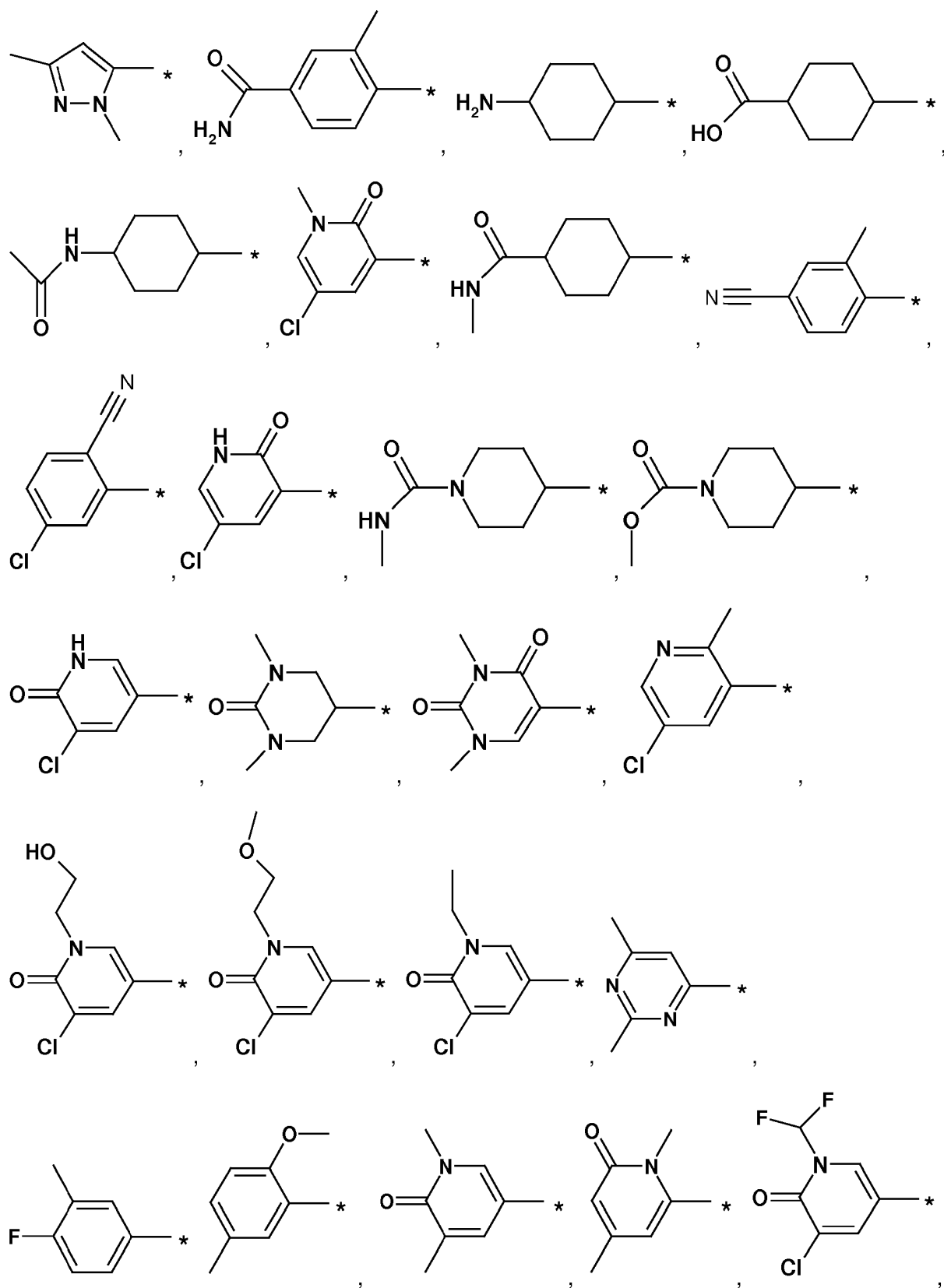
15 E57 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con cualquiera de E1 a E25 y E31 a E51, E56 donde heterociclilo¹ es pirrolidinilo o morfolinilo.

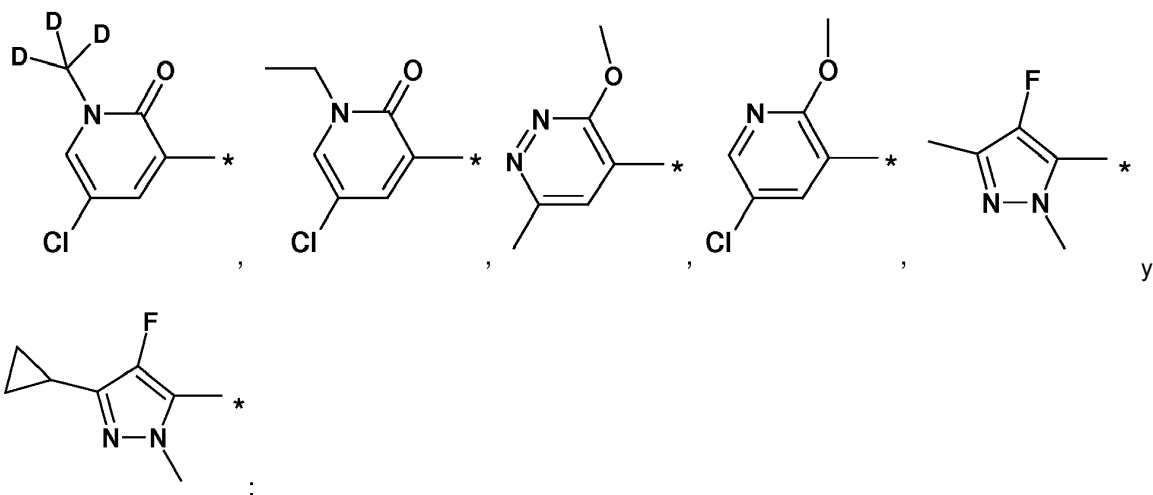
20 E58 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2, E7 a E30, E34 a E37, E40 a E47, E50 y E51, donde heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de N anulares.

E59 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con cualquiera de E1, E2, E7 a E30, E34 a E37, E40 a E47, E50, E51 y E58, donde heteroarilo² es tetrazol o imidazol.

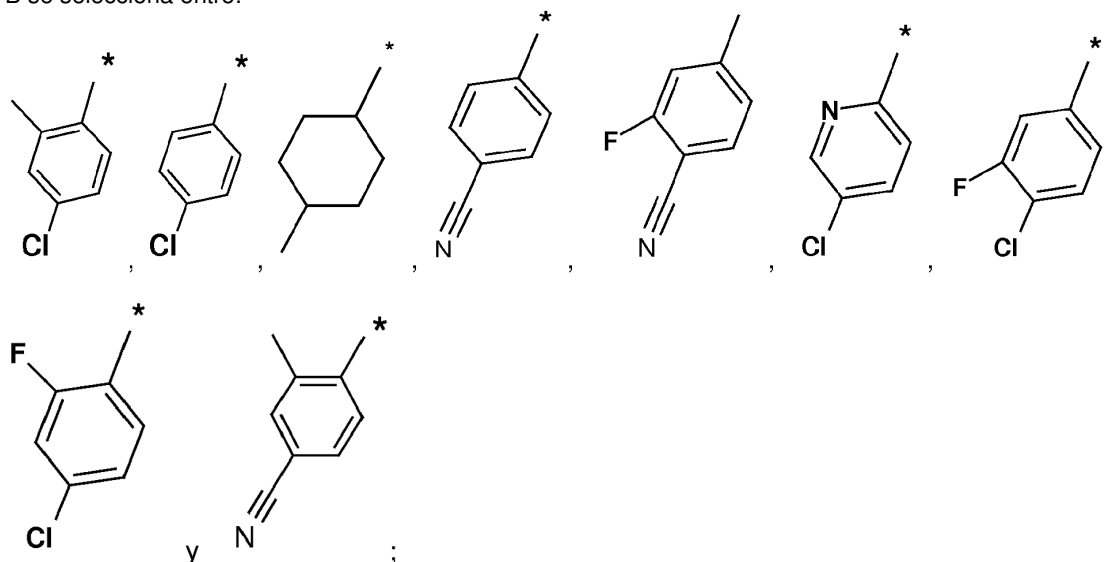
25 E60 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este, donde A se selecciona entre:





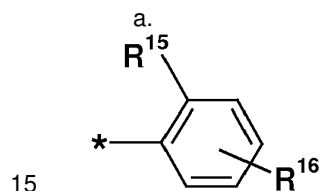


5 B se selecciona entre:



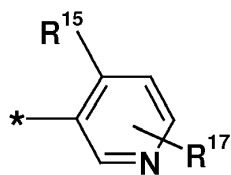
10 R³ se selecciona entre isopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, 2-metoxi-1-metiletilo y 2-hidroxi-1-metiletilo,

R⁴ se selecciona entre:



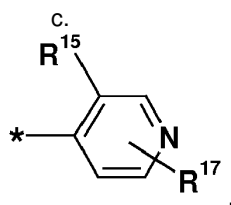
donde R¹⁵ es metoxi, trifluorometoxi, etilo, hidroxi, o H, y
R¹⁶ es fluoro, H, CN, dimetilaminocarbonilo, metilaminocarbonilo, aminocarbonilo, hidroxietilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 3-hidroxiacetidin-1-ilcarbonilo, aminometilo, metilcarbonilaminometilo, hidroximetilo, cianometilo, 2-metilimidazol-4-ilo, metilaminocarbonilmetil-, dimetilaminocarbonilmetil-, metoxycarbonilmetil-, hidroxycarbonilmetil-, hidroxycarbonil-, hidroximetilcarbonilaminometil-, 1-hidroxi-2-metilpropil- o 1-hidroxi-2-metil-;

b.



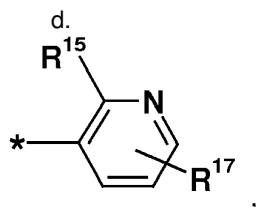
donde R¹⁵ es metoxi y R¹⁷ es H;

5



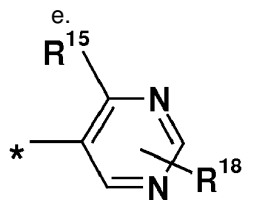
donde R¹⁵ es metoxi, y R¹⁷ es H, cianometilo o metilaminocarbonilmetil-;

10



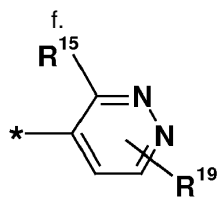
donde R¹⁵ es metoxi o etilo, y R¹⁷ es H, metoxi, cianometilo o etoxycarbonilmetil-, hidroxycarbonilmetil- o metilaminocarbonilmetil-;

15



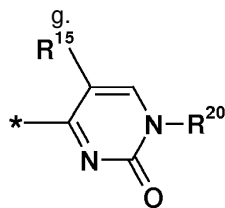
donde R¹⁵ es metoxi, H o OH, y R¹⁸ es metoxi, H, metilamino-, dimetilamino-, amino; hidroxietil(metil)amino-, hidroxietilamino-, 3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il-, 3-hidroxiazetidin-1-il-, OH, 1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-ilo o 3-hidroxipiperidin-1-ilo;

20



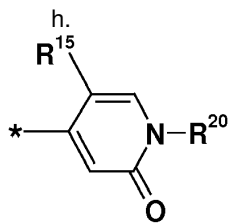
donde R¹⁵ es metoxi, y R¹⁹ es metoxi o dimetilaminocarbonilo;

25

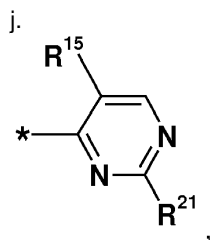


donde R¹⁵ es metoxi y R²⁰ es H;

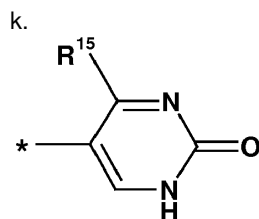
30



5 donde R¹⁵ es metoxi, y R²⁰ es metilo o etilo;

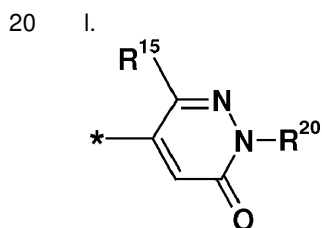


10 donde R¹⁵ es metoxi, y R²¹ es metoxi, hidroxietyl(metil)amino, aminocarbonilo o ciano; dimetilamino, dimetilaminocarbonilo,



15 donde R¹⁵ es metoxi;

y



donde R¹⁵ es metoxi, y R²⁰ es metilo;

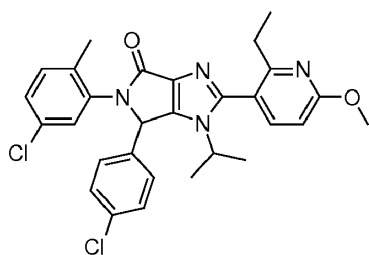
25 y donde

R⁵ se selecciona entre H, etoxicarbonilo y metilo.

E61 Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este, seleccionado entre:

- 30 1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
 2: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(6-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
 35 3: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
 4: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo

- 5: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 6: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 7: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 8: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 9: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 10 10: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N*-metilbenzamida
- 11: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxietyl)-4-metoxibenzamida
- 15 12: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 13: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 14: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[5-(3-hidroxiacetidino-1-carbonil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 15: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 16: 2-(5-Aminometil-2-metoxifenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 17: *N*-[3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil]-acetamida
- 18: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 19: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 20: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 21: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 22: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 23: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 24: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 40 25: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 26: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo
- 45 27: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 28: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(3,6-piridazin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 29: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 30: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 31: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 32: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 33:

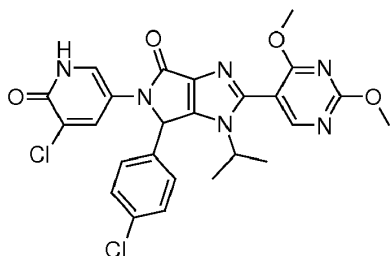


- 34: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-
etilbenzonitrilo
- 5 35: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-
dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 36: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-
pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 37: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-
pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona
- 10 38: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il}-1-isopropil-5,6-
dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 39: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(2-hidroxi-etilamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-
1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-
d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 15 41: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 42: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 20 43: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-
3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 44: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-
3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-
3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 25 46: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-
1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 47: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-
pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 48: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-
pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona
- 49: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-
il]-4-etilbenzonitrilo
- 50: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-
d]imidazol-4-ona
- 35 51: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il}-1-
isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 52: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(2-hidroxi-etilamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-
dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 53: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-
d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 54: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 55: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45 56: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-
d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 57: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 50 58: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-
tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 59: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-
5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-
isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55

- 61: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 62: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 63: 2-(4-Aminometil-2-metoxifenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 64: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 65: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 66: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 67: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 15 68: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 69: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 70: 3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 20 71: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 72: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 73: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 74: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 75: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 76: (R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 77: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 35 78: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 79: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 80: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 40 81: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 82: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45 83: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 84: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 85: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 86: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 87: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 55 88: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 89: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 90: (R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 91: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 92: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 93: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 94: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida
- 5 95: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida
- 96: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 97: 5-(4-Aminociclohexil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 98: Ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico
- 99: *N*-{4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexil}-acetamida
- 15 100: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 101 (referencia): 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 102 (referencia): (*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 103: (*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 104: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico
- 25 105: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 106: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 107: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 30 108: {4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 109: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 110: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 111: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 112: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 113: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 114: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 45 115: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-(4-metilciclohexil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 116: Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-carboxílico
- 117: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 118: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo
- 119: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo
- 55 120: 4-Cloro-2-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-benzonitrilo
- 121: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 122: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 123: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico
- 124: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo

- 125: Éster metílico del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico
- 126: 2-{4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-N-metilacetamida
- 127: 5-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 128: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 129: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 130: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 131: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 132: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 133: {5-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acetonitrilo
- 134: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 135: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 136: {4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 137: Éster etílico del ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 138: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 139: Amida del ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-carboxílico
- 140: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 141:



- 142: 4-[(S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 143: 4-[(R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 144: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[3-(2-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 145: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 146: Ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 147: 2-{5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-N-metilacetamida
- 148: 2-{5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-N-metilacetamida
- 149: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 150: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 151: 2-{5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-N-metilacetamida
- 152: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético

- 153: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 154: 2-{3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N*-metilacetamida
- 5 155: 2-{3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N,N*-dimetilacetamida
- 156: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*S*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 157: 2-{3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N*-metilacetamida
- 10 158: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 159: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 15 160: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 161: 4-[(*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 162: Ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético
- 20 163: (*R*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 164: (*S*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 165: Éster metílico del ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético
- 166: 4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 167: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 30 168: (*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 169: (*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 170: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carbonitrilo
- 171: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 172: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 173: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 174: 3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 45 175: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 176: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 177: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 178: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 179: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 55 180: 5-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 181: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 182: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 60 183: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 184: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 185: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 186: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-ciano-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 5 187: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(1-etil-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 188: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 189: 3-[(*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 10 190: 3-[(*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 191: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 15 192: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 193: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 194: 3-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 20 195: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 196: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 25 197: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 198: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 199: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 30 200: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 201: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidina-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 35 202: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 203: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 204: (*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 40 205: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 206: (*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 45 207: 3-[6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 208: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 209: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 50 210: 5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 211: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 55 212: Ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-3-metoxibenzoico
- 213: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 214: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 60 215: 3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 216: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo

- 217: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-4-metoxibenzamida
- 218: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-4-metoxibenzamida
- 5 219: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxi-etil)-3-metoxibenzamida
- 220: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-3-metoxibenzamida
- 221: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 222: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 223: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 15 224: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropiridin-2-il)-2-(5-hidroxi-metil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 225: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 226: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 20 227: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 228: *N*-[3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil]-2-hidroxiacetamida
- 25 229: 5-[5-Cloro-1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 230: 5-[5-Cloro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 231: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 232: 5-(5-Cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 233: 2-(2-Aminopiridin-4-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 234: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 235: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxi-etil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 236: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 237: 5-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il)-6-metoxi-*N,N*-dimetilpiridazino-3-carboxamida
- 238: 2-(4-(5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il)-5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo
- 45 239: 4-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo
- 240: 4-(5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il)-benzonitrilo
- 241: {4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 50 242: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 243: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 244: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 245: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 246: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 60 247: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 248: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo

- 249: Dimetilamida del ácido 4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carboxílico
- 250: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 5 251: 4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo
- 252: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 253: 4-[(*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 10 254: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 255: 4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 15 256: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 257: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 258: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 259: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 260: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 261: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 262: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 263: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 264: (*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 265: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 266: (*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 267: 6-(4-Clorofenil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona, y
- 268: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona.
- 40 269: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 270: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 45 271: 6-(4-Cloro-2-fenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 272: 6-(4-Clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 273: 6-(4-Cloro-2-fenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 274: 6-(4-Cloro-2-fenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 275: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 276: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 277: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 278: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 60 279: (*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dihidroxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 280: (*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

- 281: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 282: (S)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 5 283: (*R*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 284: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 285: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 10 286: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 287: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 15 288: 4-[(*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 289: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 290: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 20 291: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 292: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 25 293: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 294: 5-(5-Cloro-1-difluorometil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 295: 5-(5-Cloro-1-metil-d3-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 30 296: 5-(5-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 297: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 35 298: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 299: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 300: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 40 301: 5-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 302: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 45 303: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 304: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 305: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 50 306: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 307: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 55 308: (*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 309: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 310: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 60 311: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il}-benzonitrilo
- 312: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-((*S*)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il}-benzonitrilo

- 313: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 314: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 5 315: (*R*)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 316: (*S*)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 317: (*S*)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 10 318: (*R*)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 319: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 15 320: 5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 321: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 322: (*S*)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxi-d6-pirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 20 323: (*S*)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 324: (*R*)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona
- 25 325: (*S*)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona y
- 326: (*R*)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1*H*)-ona.
- 30 E62: Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este, seleccionado entre:
- 66: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 75: (*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 79: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 101 (referencia): 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 102 (referencia): (*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 122: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 160: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45 164: (*S*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 199: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 50 205: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 281: (*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 282: (*S*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 286: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 289: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 60 295: 5-(5-Cloro-1-metil-d3-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 296: 5-(5-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 297: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 65

304: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona

317: (S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona y

5 322: (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxi-d6-pirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona.

E63: Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este, seleccionado entre:

10 102 (referencia): (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona

199: 4-[(S)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo

282: (S)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona

15 317: (S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona y

322: (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxi-d6-pirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona.

20 En las definiciones anteriores, halo se refiere a fluoro, cloro o bromo, particularmente fluoro o cloro.

Los grupos alquilo y alcoxi, que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser ramificados o no ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *i*-butoxi, *sec*-butoxi y *t*-butoxi.

25 '=O' se refiere a un sustituyente oxo.

Los compuestos preferidos específicos de acuerdo con la invención son aquellos enumerados en la sección de ejemplos más adelante.

30 Cuando hay más de un grupo R del mismo tipo en el compuesto de fórmula (I), cada uno se puede seleccionar independientemente de los demás; no es necesario que sean el mismo grupo o átomo.

35 Tal como se utiliza en la presente, el término «isómeros» se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También tal como se utiliza en la presente, la expresión «un isómero óptico» o «un estereoisómero» se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se sobreentiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término «quiral» se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su imagen especular, mientras que el término «aquiral» se refiere a moléculas que se pueden superponer a su imagen especular.

40 Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema *R*-*S* de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse mediante *R* o *S*. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que hacen girar la luz polarizada del plano en la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

50

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos se pueden encontrar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros tales como mezclas de racematos y diastereómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya todos los posibles isómeros, incluidas mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

60

Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye en particular «sales farmacéuticamente aceptables». La

expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que habitualmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; algunas sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, por métodos químicos convencionales. Generalmente, este tipo de sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similares), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente represente formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, salvo que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de TEP o SPECT. Generalmente se pueden preparar compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más

pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir con el factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Algunos solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Algunos compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

p53 se refiere a la proteína humana en sí tal como ha sido descrita por Matlashewski *et al.* en EMBO J. 3, 3257-62 (1984) o miembros de la familia relacionados (por ejemplo, p73 tal como se ha descrito en Kaghad *et al.* en Cell 90, 809-19 (1997) y p63 tal como se ha descrito en Yang *et al.* en Mol Cell 2, 305-16 (1998)) (denominado también p53 de origen natural en la presente) o a cualquier variante de este (por ejemplo, una variante de corte y empalme, mutante, fragmento o isoforma debido a la delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo, de uno a 200, de los aminoácidos) que es aún capaz de retener preferentemente al menos un 1%, más preferentemente al menos un 5%, aún más preferentemente al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más de un 50% de la actividad de p53 en la supresión del crecimiento, por ejemplo, en el ensayo de supresión del crecimiento descrito en Pietenpol *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91, 1998-2002 (1994) y, si se compara con la secuencia correspondiente de p53 de origen natural, muestra al menos un 20%, más preferentemente al menos un 25% de identidad con la secuencia completa, por ejemplo, al menos un 90% de identidad con una secuencia parcial de este. Cuando no se menciona lo contrario, p53 se refiere generalmente a TP53, p53, TP73, p73, TP63, TP73L, p63, o variantes de estos, respectivamente, tal como se acaban de definir.

Como ya se han indicado anteriormente, MDM2 (especialmente cuando se menciona como MDM2 o variantes de este) se refiere por lo general a todos los genes y/o proteínas codificadas de este con los nombres MDM2, Mdm2, HDM2, Hdm2, o una variante de estos. MDM4 (especialmente cuando se menciona como MDM4 o variantes de este) se refiere a todos los genes y/o proteínas codificadas de estos con los nombres MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX, HdmX, o una variante de estos.

MDM2 se refiere específicamente a MDM2 tal como se describe en EMBO J. 10, 1565-9, Fakhrazadeh *et al.*, 1991, una variante de este se refiere a una variante de este que aún se une a p53 en el sistema de ensayo descrito más adelante (por ejemplo, una variante de corte y empalme, isoforma, fragmento, mutante u oncogén debido a la delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo, de uno a 430, de los aminoácidos), correspondientes a las proteínas de longitud completa tal como se han descrito originalmente, preferentemente al menos con un 0,5%, más preferentemente al menos con un 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o especialmente un 50% o más de la afinidad de MDM2 respecto a p53, y tiene al menos un 20%, más preferentemente al menos un 25%, de identidad de secuencia respecto a MDM2 o a HDM2 tal como se ha descrito originalmente o como se menciona más adelante de forma específica. Cuando no se menciona lo contrario, MDM2 se refiere por lo general a MDM2, Mdm2, HDM2 o Hdm2, o variantes de estos, respectivamente, tal como se acaban de definir.

MDM4 se refiere específicamente a MDM4 tal como se ha descrito en Genomics 43, 34-42, Shvarts *et al.*, 1997, una variante de este se refiere a una variante de este que aún se une a p53 en el sistema de ensayo descrito más adelante (por ejemplo, una variante de corte y empalme, isoforma, fragmento, mutante u oncogén debido a la delección, inserción y/o intercambio de uno o más, por ejemplo, de uno a 430, de los aminoácidos), correspondientes a las proteínas de longitud completa tal como se han descrito originalmente, preferentemente al menos con un 0,5%, más preferentemente al menos con un 5%, 10%, 20%, 30%, 40% o especialmente un 50% o más de la afinidad de MDM4 respecto a p53, y tienen al menos un 20%, más preferentemente al menos un 25%, de identidad de secuencia respecto a MDM4, a MDMX, a HDM4 o a HDM2 tal como se ha descrito originalmente o como se menciona más adelante de forma específica. Cuando no se menciona lo contrario, MDM4 se refiere por lo general a MDM4, Mdm4, HDM4, Hdm4, MDMX, MdmX, HDMX o HdmX, o variantes de este, respectivamente, tal como se acaban de definir.

El porcentaje de identidad de secuencia, también denominado a menudo homología, entre una proteína y una variante de esta se determina preferentemente con un programa informático empleado habitualmente para este fin tal como el programa Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wisconsin, EE. UU., que utiliza el algoritmo de Smith y Waterman (*Adv. Appl. Math.* 2: 482-489 (1981)., especialmente utilizar una búsqueda de huecos afines con una penalización de apertura de hueco de 12 y una penalización por extensión de hueco de 1.

Cuando se menciona la expresión «variantes de este/a» se refiere a una o más variantes.

Un protooncogén es un gen normal que se puede convertir en un oncogén, ya sea tras una mutación o una expresión aumentada. Los protooncogenes codifican proteínas que contribuyen a regular el crecimiento y la diferenciación celular. A menudo, los protooncogenes están implicados en la transducción de señales y la ejecución de señales mitogénicas, habitualmente a través de sus productos proteicos. Tras la activación, un protooncogén (o su producto) se convierte en un agente inductor de tumores, un oncogén.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares y combinaciones de estos, tal como serían conocidos para los expertos en la técnica (remítase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

La expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o demorar la progresión de la enfermedad o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por MDM2 y/o MDM4, o (ii) asociada con la actividad de MDM2 y/o MDM4, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de MDM2 y/o MDM4; o (2) reducir o inhibir la actividad de MDM2 y/o MDM4; o (3) reducir o inhibir la expresión de MDM2 y/o MDM4. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de MDM2 y/o MDM4, o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de MDM2 y/o MDM4.

En una realización adicional, los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos de enfermedades asociadas con la actividad de MDM2.

El término «sujeto», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un animal. Habitualmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

Tal como se utiliza en la presente, el término «inhibir», «inhibición» o la expresión «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma o trastorno, o enfermedad o una reducción significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», la expresión «que trata» o el término «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a mitigar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, el término «tratar», la expresión «que trata» o el término «tratamiento» se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente, o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto.

5 Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o el lenguaje ilustrativo (p. ej., «tales como») proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación al alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

10 Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similar) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (enantiómeros), racematos o mezclas de estos sustancialmente puros.

20 Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

25 Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, p. ej., mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

30 Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o intencional con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, de las que se tiene constancia que son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, hidratos y solvatos, pueden formar polimorfos de forma inherente o intencional. Los solvatos o hidratos pueden ser útiles para producir formas cristalinas de un compuesto de fórmula (I).

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal de este tal como se ha definido en la presente, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal de este tal como se ha definido en la presente, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

50 La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, sin carácter limitante, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, sin carácter limitante, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponadores convencionales así como adyudantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

60 Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen el principio activo junto con

65 a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

- b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, p. ej., almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o recubiertos de forma entérica de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente refinados y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Determinadas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para la administración transdérmica incluyen disolventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la tasa para administrar el compuesto de la piel del huésped a una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, p. ej., para el suministro por aerosol o similares. Dichos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, p. ej., para el tratamiento del cáncer de piel, p. ej., para uso profiláctico en lociones, aerosoles, cremas de protección solar y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un aerosol, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propelentes que puedan ser deseables.

Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener además de un compuesto activo de esta invención,

excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, vaselinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

5 Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico e hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener además propelentes corrientes, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos tales como butano y propano.

10 Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar al cuerpo una administración controlada de un compuesto de la presente invención. Dichas formas farmacéuticas se pueden fabricar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa de dicho flujo se puede controlar proporcionando una membrana que controle la velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o un gel.

15 También se contemplan las formulaciones oftálmicas, las pomadas, polvos, soluciones oculares y similares como comprendidas en el alcance de esta invención.

20 La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas anhidras y formas farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales de los que se tiene constancia que evitan la exposición al agua de modo que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, sin carácter limitante, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), envases tipo blíster y tiras.

30 La invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como un principio activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en la presente como «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.

35 La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-1000 mg de uno o varios principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y del estado individual, del trastorno o enfermedad, o de la gravedad de este, que se esté tratando. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

45 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan convenientemente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, convenientemente por vía intravenosa, p. ej., en forma de una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

55 Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades moduladoras de MDM2 y/o MDM4, por ejemplo, tal como se indica en las pruebas proporcionadas en las siguientes secciones y, por tanto, están indicados para la terapia.

60 Teniendo en cuenta su efecto inhibidor sobre la interacción p53/MDM2 y/o p53/MDM4, los compuestos de fórmula (I) en forma de sal farmacéuticamente aceptable o libre son útiles en el tratamiento de afecciones que son mediadas por la actividad (incluida la actividad normal o especialmente la sobreactividad) de MDM2 y/o MDM4, o variantes de este, respectivamente, tal como se han descrito, tales como afecciones proliferativas y/o inflamatorias, por ejemplo, por activación de la interacción P53/MDM2, y/o que responden (lo que significa especialmente en una forma terapéuticamente beneficiosa) a la inhibición de la interacción p53/MDM2, de la forma más especial una enfermedad o trastorno tal como se menciona en la presente más adelante.

Se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una enfermedad basada en la desregulación del ciclo celular tal como un trastorno o enfermedad proliferativa, por ejemplo, enfermedades cancerosas o tumorales. En particular, dichas enfermedades o trastornos incluyen tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejidos blandos o un sarcoma tal como liposarcoma, rhabdomyosarcoma o cáncer de hueso, por ejemplo, osteosarcomas, un carcinoma tal como del cerebro, riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, un glioblastoma, meningioma, glioma, mesotelioma, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de la cabeza y el cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una leucemia tal como leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, un linfoma tal como de origen en linfocitos B o T, y metástasis en otros órganos), infecciones virales (por ejemplo, herpes, papiloma, VIH, de Kaposi, hepatitis viral). Algunos usos particulares son para el tratamiento de tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejidos blandos o un sarcoma tal como liposarcoma, rhabdomyosarcoma o cáncer de hueso, por ejemplo, osteosarcomas, un carcinoma tal como del riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, mesotelioma, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de la cabeza y el cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una leucemia tal como leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, un linfoma tal como de origen en linfocitos B o T, y metástasis en otros órganos.

También se cree que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de o un trastorno o enfermedad que involucra el sistema inmunitario, en particular, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inmunitarias que se originan debido al trasplante (tal como artritis reumatoide, enfermedad de injerto frente a huésped, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, tiroiditis de Hashimoto, polimiositis), afecciones inflamatorias crónicas tales como asma, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Crohn o afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformis, escleroderma, vitiligo, angitis por hipersensibilidad, urticaria, pénfigoide ampolloso, pénfigo, epidermolisis ampollosa adquirida u otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel o trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, síndrome de Li-Fraumeni).

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o sal de este tal como se ha definido en la presente, para su uso como un producto farmacéutico.

Una realización adicional proporciona un compuesto de la fórmula (I) o sal de este tal como se define en la presente, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4.

Esta divulgación proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o sal de este tal como se define en la presente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4.

Esta divulgación proporciona además el uso de un compuesto de fórmula (I) en terapia. Se divulga además, que la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se puede tratar mediante inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, en particular, las enfermedades o trastornos enumerados en la presente. En una realización o en la divulgación en la presente, la enfermedad o trastorno es una enfermedad proliferativa, en particular, cáncer. Más particularmente, el cáncer es uno de los tipos de cáncer divulgados en la presente.

Esta divulgación proporciona además un método para tratar una enfermedad o trastorno que se trata por inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o sal de este, en particular, un método para tratar las enfermedades o trastornos enumerados en la presente.

Esta divulgación proporciona además un método para el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por la actividad de MDM2 y/o MDM4, que comprende el paso de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o sal de este tal como se ha definido en la presente, en particular, un método para tratar las enfermedades o trastornos enumerados en la presente.

Esta divulgación proporciona además un método para modular la actividad de MDM2 y/o MDM4 en un sujeto, que comprende el paso de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o sal de este tal como se define en la presente.

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas ventajosas y perturban la interacción de unión (también denominada en la presente interacción p53/MDM2 y p53/MDM4 o interacción p53/MDM2 únicamente) entre p53 por un lado y MDM2 y/o MDM4 o variantes (especialmente oncogénicas) de estos que aún son capaces de unirse a p53, por otro lado. La alteración de la formación del complejo p53-MDM2 o p53-MDM4 se debe a una molécula de inhibidor que se une al sitio de unión de p53 de MDM2 o MDM4.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I) (o una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)) en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas anteriormente y más adelante donde la o las enfermedades responden (de forma beneficiosa, por ejemplo, mediante eliminación parcial o completa de uno o más de sus síntomas hasta la remisión o cura completa) a una inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, especialmente cuando el MDM2 o MDM4 y/o variante implicada (por ejemplo, en el contexto de otros mecanismos reguladores, debido a una sobreexpresión, a una mutación o similar) muestra una actividad inadecuadamente elevada o más elevada de lo normal.

La invención también se puede referir al uso de un compuesto de la fórmula (I) para inducir la deceleración del ciclo celular o preferentemente la detención y/o la apoptosis en células que contienen p53 o variantes de este que son aún funcionales, para sensibilizar células respecto a uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales tales como inductores de la apoptosis y/o de la deceleración o detención del ciclo celular, y a la quimioprotección de las células normales mediante la inducción de la deceleración o detención del ciclo celular antes del tratamiento con uno o más agentes quimioterapéuticos, al uso para hacer las células normales resistentes a agentes y/o tratamientos quimioterapéuticos y/o al uso para proteger las células de los efectos secundarios tóxicos de los agentes o tratamientos quimioterapéuticos tales como efectos secundarios que dan lugar a mucositis, estomatitis, xerostomía, trastornos gastrointestinales y/o alopecia.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar de forma beneficiosa combinado con otros compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de la aromatasa; antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I; inhibidores de la topoisomerasa II; principios activos que actúan sobre los microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de la histona-desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR tales como RAD001; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que utilizan como diana/disminuyen la actividad de una proteína o lípido cinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o un lípido fosfatasa; agonistas de gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de metionina-aminopeptidasas; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos tales como HCD122; inhibidores de la heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas tales como fludarabina; compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3 tales como PKC412; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conform Therapeutics y AUY922; temozolomida (TEMODALTM); inhibidores de la proteína husillo quinesina tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K tales como BEZ235; inhibidores de RAF tales como RAF265; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la S-adenosilmetionina-descarboxilasa, reguladores de la apoptosis, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Por otra parte, alternativamente o además, se pueden utilizar combinados con otros métodos de tratamiento tumoral, que incluyen cirugía, radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o se pueden utilizar como radiosensibilizadores. Asimismo, en el tratamiento antiinflamatorio y/o antiproliferativo, se incluye la combinación con fármacos antiinflamatorios. También es posible la combinación con antihistamínicos, broncodilatadores, AINE o antagonistas de los receptores de quimioquinas.

La expresión «inhibidor de la aromatasa», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. La expresión incluye, sin carácter limitante, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores hormonales, por ejemplo, los tumores de mama.

El término «antiestrógeno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, sin carácter limitante, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular tal como

se divulga en el documento US 4 659 516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógenos, por ejemplo, los tumores de mama.

5 El término «antiandrógeno», tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier sustancia que es capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas andrógenas e incluye, sin carácter limitante, la bicalutamida (CASODEX™), que se puede formular, por ejemplo, tal como se divulga en el documento US 4 636 505.

10 El término «agonista de la gonadorelina», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en el documento US 4 100 274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, tal como se divulga en el documento US 5 843 901.

15 La expresión «inhibidor de la topoisomerasa I» tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148 (compuesto A1 en el documento WO99/17804). El irinotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada CAMPTOSAR. El topotecán se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada HYCAMTIN.

20 La expresión «inhibidor de la topoisomerasa II», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, las antraciclina tales como la doxorrubicina (incluida la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada VM 26-BRISTOL. La doxorrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ADRIPLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada NOVANTRON.

35 La expresión «compuesto activo que actúa sobre los microtúbulos» se refiere a compuestos que estabilizan los microtúbulos, que desestabilizan los microtúbulos y a inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluidos, sin carácter limitante, los taxanos, p. ej., paclitaxel y docetaxel, los alcaloides de la vinca, p. ej., vinblastina, especialmente sulfato de vinblastina, vincristina, especialmente sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y derivados de estos, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de estas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, TAXOL™. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, tal como se divulga en el documento US 5 010 099. También se incluyen los derivados de epotilona que se divulgan en los documentos WO 98/10121, US 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren especialmente las epotilonas A y/o B.

45 La expresión «compuesto alquilante», tal como se utiliza en la presente incluye, sin carácter limitante, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada CYCLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada HOLOXAN.

50 La expresión «antimetabolito antineoplásico» incluye, sin carácter limitante, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada GEMZAR.

60 La expresión «compuesto de platino», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, carboplatino, cis-platino, cisplatino y el oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ELOXATIN.

Las expresiones «compuestos que utilizan como diana/disminuyen una actividad proteína cinasa o lípido cinasa»; o «una actividad proteína fosfatasa o lípido fosfatasa»; o «compuestos antiangiogénicos adicionales», tal como se

utilizan en la presente, incluyen, sin carácter limitante, inhibidores de proteínas tirosina cinasa y/o serina y/o treonina cinasa o inhibidores de lípido cinasa, por ejemplo:

- a) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente los compuestos que inhiben el receptor de PDGF, por ejemplo, un derivado de *N*-fenil-2-pirimidinamina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- b) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento insulínico I (IGF-IR) tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente los compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor de IGF-I tales como los compuestos divulgados en el documento WO 02/092599, o anticuerpos que utilizan como diana el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;
- d) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina-cinasa Trk o inhibidores de efrina B4;
- e) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa Axl;
- f) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Ret;
- g) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina cinasa Kit/SCFR, es decir, el receptor tirosina cinasa C-Kit (parte de la familia PDGFR) tales como compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor tirosina cinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;
- h) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (p.ej., BCR-ABL cinasa) y mutantes tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado de *N*-fenil-2-pirimidinamina, p. ej., imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825);
- i) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia proteína cinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina cinasas, miembros de la MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y miembros de la familia Ras/MAPK y/o miembros de la familia de cinasas dependientes de ciclina (CDK) y son especialmente aquellos derivados de estaurosporina divulgados en el documento US 5 093 330, por ejemplo, midostaurina; algunos ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Bryostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina tales como los divulgados en el documento WO 00/09495; FTI; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (un inhibidor de CDK);
- j) los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de las proteínas tirosina cinasa tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de las proteínas tirosina cinasa incluidos mesilato de imatinib (GLEEVECTM) o tirfostina. Una tirfostina es preferentemente un compuesto de bajo peso molecular ($Mr < 1500$), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, especialmente un compuesto seleccionado entre la clase de compuestos de bencilidenomalonitrilo o la clase de compuestos de *S*-arilbencenomalonitrilo o quinolina bisustrato, más especialmente cualquier compuesto seleccionado del grupo constituido por Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero (+) de Tirfostina B44; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)metilamino]-benzoico; NSC 680410, adafostina);
- k) los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina cinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico, son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia de receptores tirosina cinasa EGF, por ejemplo, el receptor EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o que se unen a EGF o a los ligandos relacionados con EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales divulgados genérica y específicamente en el documento WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del ejemplo 39, o en los documentos EP 0 564 409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, US 5 747 498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, especialmente, WO 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto ZD 1839) y WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (HerceptinTM), cetuximab (ErbixTM), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3 y derivados de 7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina que se divulgan en el documento WO 03/013541, también; y

l) los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met tales como los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente los compuestos que inhiben la actividad cinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que utilizan como diana el dominio extracelular de c-Met o que se unen a HGF;

5 m) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de PI3K tales como BEZ235 o BKM120;

n) compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de cinasas dependientes de ciclina tales como PD 0332991.

10 Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen un mecanismo diferente para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido cinasas, por ejemplo, talidomida (THALOMID) y TNP-470.

15 Son compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido ocadaico o un derivado de este.

Algunos compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, el ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocopherol o α -, γ - o δ -tocotrienol.

20 La expresión inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, por ejemplo, los inhibidores de la Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con alquilo en la posición 5 y derivados tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

25 El término «bisfosfonatos», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, ácido etridónico, clodronico, tiludronico, pamidronico, alendronico, ibandronico, risedronico y zoledronico. El «ácido etridónico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada DIDRONEL. El «ácido clodronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada BONEFOS. El «ácido tiludronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada SKELID. El «ácido pamidronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada AREDIA. El «ácido alendronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada FOSAMAX. El «ácido ibandronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada BONDRANAT. El «ácido risedronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ACTONEL. El «ácido zoledronico» se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, con la marca registrada ZOMETA.

40 La expresión «inhibidores de mTOR» se refiere a los compuestos que inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (RapamuneTM), everolimus (CerticanTM o AfnitorTM), CCI-779 y ABT578.

La expresión «inhibidor de la heparanasa», tal como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina. La expresión incluye, sin carácter limitante, PI-88.

45 La expresión «modificador de la respuesta biológica», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una linfocina o a interferones, por ejemplo, interferón γ .

50 La expresión «inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras», por ejemplo, H-Ras, K-Ras y N-Ras, tal como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un «inhibidor de la farnesil-transferasa», p.ej., L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

55 La expresión «inhibidor de la telomerasa», tal como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de la telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

60 La expresión «inhibidor de la metionina-aminopeptidasa», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina-aminopeptidasa. Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina-aminopeptidasa son, por ejemplo, la bengamida o un derivado de esta.

La expresión «inhibidor del proteasoma», tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade™) y MLN 341.

La expresión «inhibidor de las metaloproteinasas de matriz» o (inhibidor de «MMP»), tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos del colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo biodisponible por vía oral marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

La expresión «compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas», tal como se utiliza en la presente incluye, sin carácter limitante, inhibidores de tirosina-cinasa tipo FMS, por ejemplo, compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de la tirosina-cinasa tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la cinasa del linfoma anaplásico.

Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina-cinasa tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia del receptor de cinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, TKI258, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

La expresión «inhibidores de HSP90», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; que degradan, utilizan como diana, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la vía ubiquitina-proteasoma. Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC. Un ejemplo de inhibidor de HSP90 es AUY922.

La expresión «reguladores de la apoptosis», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia Bcl2 (tales como ABT-263) y los miembros de la familia IAP (tales como AEG40826); o que inducen la apoptosis mediante uno o varios mecanismos de acción conocidos o desconocidos (por ejemplo, anticuerpo TRAIL, anticuerpo DR5).

La expresión «anticuerpos antiproliferativos», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan™), PRO64553 (anti-CD40), el anticuerpo 2C4 y el anticuerpo HCD122 (anti-CD40). Se pretende que el término anticuerpos se refiera, por ejemplo, a anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre y cuando presenten la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA), los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar combinados con las terapias estándar para la leucemia, especialmente combinados con las terapias utilizadas para el tratamiento de la LMA. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar combinados con, p. ej., inhibidores de la farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de la LMA tales como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412.

La expresión «compuestos antileucémicos» incluye, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina, que es el derivado 2'-alfa-hidroxirribosa (arabinósido) de la desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina de la hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina.

Los compuestos que utilizan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de la histona-desacetilasa (HDAC) tales como el butirato de sodio y el ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona-desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A, LDH589 divulgado en el documento WO 02/22577 y compuestos divulgados en el documento US 6 552 065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1*H*-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, especialmente la sal de lactato.

Los antagonistas de los receptores de la somatostatina, tal como se utilizan en la presente, se refieren a compuestos que utilizan como diana, tratan o inhiben los receptores de la somatostatina tales como octreotida y SOM230 (pasireotida).

Las estrategias para dañar células tumorales se refieren a métodos tales como la radiación ionizante. La expresión «radiación ionizante», en relación con lo anterior y lo sucesivo en la presente se refiere a radiación ionizante que se produce como rayos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas electromagnéticas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona, sin carácter limitante, en la terapia con radiación y es conocida en la técnica. Remítase a *Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer*, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita *et al.*, Eds., 4.^a edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993).

La expresión «aglutinantes de EDG», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de los linfocitos tal como FTY720.

La expresión «inhibidores de la ribonucleótido-reductasa» se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina que incluyen, sin carácter limitante, fludarabina y/o arabinósido de citosina (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente combinados con ara-C contra la LLA) y/o pentostatina. Los inhibidores de la ribonucleótido-reductasa son especialmente derivados de hidroxurea o 2-hidroxi-1*H*-isoindol-1,3-diona tales como PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 o PL-8 mencionados en Nandy *et al.*, *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, págs. 953-961 (1994).

La expresión «inhibidores de la *S*-adenosilmetionina descarboxilasa», tal como se utiliza en la presente, incluye, sin carácter limitante, los compuestos divulgados en el documento US 5 461 076.

También se incluyen, en particular, aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF divulgados en el documento WO 98/35958, por ejemplo, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, por ejemplo, el succinato, o en los documentos WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 y EP 0 769 947; aquellos descritos por Prewett *et al.*, *Cancer Res*, Vol. 59, págs. 5209-5218 (1999); Yuan *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 93, págs. 14765-14770 (1996); Zhu *et al.*, *Cancer Res*, Vol. 58, págs. 3209-3214 (1998); y Mordenti *et al.*, *Toxicol Pathol*, Vol. 27, No. 1, págs. 14-21 (1999); en los documentos WO 00/37502 y WO 94/10202; ANGIOSTATIN, descrita por O'Reilly *et al.*, *Cell*, Vol. 79, págs. 315-328 (1994); ENDOSTATIN, descrita por O'Reilly *et al.*, *Cell*, Vol. 88, págs. 277-285 (1997); amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, por ejemplo, rhuMAB y RHUFab, aptámero de VEGF, por ejemplo, Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 de VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (AvastinTM), axitinib, (*N*-metil-2-[[3-[(*E*)-2-piridin-2-iletetil]-1*H*-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, también conocida como AG013736, y descrita en la publicación PCT N.º WO 01/002369), alaninato de Brivanib (2-aminopropanoato de (*S*)-((*R*)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-ilo), también conocido como BMS-582664), motesanib (*N*-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1*H*-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridinocarboxamida, y descritos en la publicación PCT N.º WO 02/066470), pasireotida (también conocida como SOM230, y descrita en la publicación PCT N.º WO 02/010192), sorafenib (comercializado con el nombre comercial Nexavar®).

La terapia fotodinámica, tal como se utiliza en la presente, se refiere a la terapia que utiliza ciertos productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir distintos tipos de cáncer. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos tales como, por ejemplo, VISUDYNETM y porfímero sódico.

La expresión esteroides angiostáticos, tal como se utiliza en la presente, se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis tales como, por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidroclorisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

La expresión implantes que contienen corticosteroides se refiere a compuestos tales como, por ejemplo, fluocinolona, dexametasona.

La expresión «otros compuestos quimioterapéuticos» incluye, sin carácter limitante, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos variados o compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

La estructura de los compuestos activos identificados con n.ºs de código, marcas registradas o genéricas se puede consultar en la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o en bases de datos, p. ej. Patents International (p. ej. IMS World Publications).

Ninguna de las citas de referencias hechas en la presente divulgación se debe entender como una admisión de que las referencias citadas constituyen técnica anterior que afectaría negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

Los compuestos mencionados anteriormente, que se pueden utilizar combinados con un compuesto de la fórmula (I), se pueden preparar y administrar tal como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede administrar solo o combinado con uno o más compuestos terapéuticos, tomando la posible terapia combinada la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y escalonándose uno o más compuestos terapéuticos (incluidos profilácticos) diferentes o proporcionándose independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos diferentes. Un compuesto de la fórmula (I) puede aparte, o además, administrarse especialmente para la terapia tumoral combinado con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible, así como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, tal como se ha descrito anteriormente. Otros posibles tratamientos son una terapia para mantener el estado del paciente después de una regresión tumoral, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o sal de este tal como se ha definido en la presente, combinada con uno o más agentes terapéuticamente activos. En particular, el otro agente terapéutico se selecciona entre uno o más de los compañeros de combinación divulgados en la presente.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, o antes o después de uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los demás agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico diferente como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el o los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el o los otros agentes terapéuticos en forma separada, p. ej., en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende un medio para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase blíster, tal como se utiliza habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende habitualmente indicaciones para la administración.

En las terapias combinadas de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico), (ii) por parte de los mismos facultativos (o bajo la supervisión del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los mismos pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el otro agente terapéutico se prepara para la administración con un

compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I). En particular, la enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53 es una enfermedad proliferativa, preferentemente cáncer, más preferentemente uno de los tipos de cáncer descritos en la presente.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, menos de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por la inhibición de la interacción MDM2/p53 y/o MDM4/p53, donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, menos de 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

Métodos sintéticos

Habitualmente, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas, procesos intermedios y ejemplos proporcionados más adelante. El experto es consciente de que dichos métodos se pueden modificar utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la separación quiral puede tener lugar antes o después en una ruta. Los reactivos, o sus cantidades, se pueden intercambiar u optimizar, y las reacciones se pueden modificar para permitir reacciones en un paso.

Abreviaturas

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AlCl ₃	tricloruro de aluminio
ac.	acuoso
IPA	ionización a presión atmosférica
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
salmuera	solución de cloruro sódico saturado (a t.a.)
sa	singlete ancho
ⁿ BuOH	<i>n</i> -butanol
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
CDI	carbonyldiimidazol
Celite	nombre comercial de Celite Corp. (World Minerals Inc.), Santa Barbara, CA, EE. UU., para el auxiliar de filtración basado en kieselguhr
CH ₃ CN	acetonitrilo
conc.	concentrado
d	doblete
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIEIA	<i>N,N</i> -dietilisopropilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
ES-MS	espectrometría de masas por electropulverización
Et	etilo
Et ₃ N	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
equiv.	equivalentes
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HBr	bromuro de hidrógeno
HCl	cloruro de hidrógeno
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IPAm	isopropilamina
iPr	isopropilo
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KHMDS	hexametildisilazida de potasio

	KO ^t Bu	<i>tert</i> -butoxilato de potasio
	KOH	hidróxido de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
5	LC	cromatografía líquida
	LDA	diisopropilamida de litio
	LiOH	hidróxido de litio
	Me	metilo
	MeI	yoduro de metilo
10	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	m	multiplete
	min	minuto(s)
	mL	mililitro(s)
15	MS	espectrometría de masas
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	Ms ₂ O	anhídrido del ácido metanosulfónico
	NaH	hidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
20	Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
	NaOH	hidróxido de sodio
	NaOMe	metóxido de sodio
	NaOEt	etóxido de sodio
	NaO ^t Bu	<i>tert</i> -butóxido de sodio
25	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	n.d.	no determinado
	NH ₄ Cl	cloruro amónico
30	NH ₄ OH	hidróxido amónico
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMM	4- <i>N</i> -metilmorfolina
	RMN	resonancia magnética nuclear
	Ph	fenilo
35	POCl ₃	oxicloruro de fósforo (III)
	t.a. (o TA)	temperatura ambiente
	F _r	factor de retención en CCF
	s	singlete
	CO ₂ sc	CO ₂ supercrítico
40	sep	septuplete
	t	triplete
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBAHS	hidrogenosulfato de tetrabutilamonio
	TBME	éter <i>tert</i> -butil metílico
45	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilamonio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
50	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía en capa fina
	TMS	trimetilsililo
	TMSCl	cloruro de trimetilsililo
	t _R	tiempo de retención
55	TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo
	TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
	UV	ultravioleta

Las medidas de **1H-RMN** se llevaron a cabo en un espectrómetro *Bruker Ultrashield™ 400* (400 MHz), *Bruker Ultrashield™ 600* (600 MHz) o un *500 MHz DRX Bruker CryoProbe* (500 MHz) utilizando o no trimetilsilano como estándar interno. Los desplazamientos químicos (valores δ) se presentan en ppm en campo descendente respecto al tetrametilsilano, las constantes de acoplamiento (*J*) se proporcionan en Hz, el patrón de separación en los espectros se designan singlete (*s*), doblete (*d*), doblete de dobletes (*dd*), triplete (*t*), cuadruplete (*c*), multiplete o más señales solapantes (*m*), señal ancha (*sa*). Los disolventes se proporcionan entre paréntesis.

Las **CCF** se llevaron a cabo con placas de vidrio prerrecubiertas con gel de sílice 60 F₂₅₄ (*Merck, Darmstadt, Alemania*) utilizando los respectivos sistemas de disolventes mencionados. La visualización se llevó a cabo generalmente con luz UV (254 nm).

5 condiciones de HPLC:

LC-MS 1:

Columna: Ascentis Express C18 2,1 x 30 mm, 2,7 µm. Flujo: 1,2 mL/min. Temperatura de la columna: 50°C. Gradiente: de un 2% a un 98% de B en 1,4 min, 98% de B durante 0,75 min, de un 98% a un 2% de B en 0,04 min, 98% de B durante 0,01 min; A = agua + 0,05% de ácido fórmico + 0,05% de acetato amónico, B = acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Análisis completo de detección: 215-350 nM

LC-MS 2:

Columna: Acquity HSS T3 2,1 x 50 mm, 1,8 µm. Flujo: 1,2 mL/min. Temperatura de la columna: 50°C. Gradiente: de un 2% a un 98% de B en 1,4 min, 98% de B durante 0,75 min, de un 98% a un 2% de B en 0,04 min, 2% de B durante 0,01 min; A = agua + 0,05% de ácido fórmico + 3,75 mM de acetato amónico, B = acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Análisis completo de detección: 215-350 nM

LC-MS 3:

Columna: Acquity HSS T3 2,1 x 50 mm, 1,8 µm. Flujo: 1,2 mL/min. Temperatura de la columna: 50°C. Gradiente: de un 2% a un 98% de B en 1,4 min, 98% de B durante 0,75 min, de un 98% a un 2% de B en 0,04 min, 2% de B durante 0,01 min; A = agua + 0,05% de ácido fórmico + 3,75 mM de acetato amónico, B = acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Análisis completo de detección: 215-350 nM

LC-MS 4:

Columna: Acquity HSS T3 2,1 x 50 mm, 1,8 µm. Flujo: 1,0 mL/min. Temperatura de la columna: 60°C. Gradiente: de un 5% a un 98% de B en 1,4 min, 98% de B durante 0,75 min, de un 98% a un 2% de B en 0,04 min, 2% de B durante 0,01 min; A = agua + 0,05% de ácido fórmico + 3,75 mM de acetato amónico, B = acetonitrilo + 0,04% de ácido fórmico

Análisis completo de detección: 215-350 nM

Métodos de HPLC:

HPLC 1:

Columna: Waters Chromolith Performance RP-18e 100-4,6. Flujo: 2 mL/min. Temperatura de la columna: Tr. Gradiente: 2% de B durante 1 min, de un 2% a un 100% B en 8 min, 100% de B durante 2min, A = 0, 1% de HCOOH en agua, B = acetonitrilo al 0,1% de HCOOH

HPLC 2:

Columna: Nucleosil 100-3 C18 HD, 4,0 x 70 mm. Flujo: 1 mL/min. Temperatura de la columna: 30°C. Gradiente: de un 2% a un 100% de B en 5 min, 100% de B durante 1,5 min, de un 100% a un 2% de B en 0,5 min; A = 0,01% de TFA en agua, B = 0,01% de TFA en acetonitrilo

Método de MS:

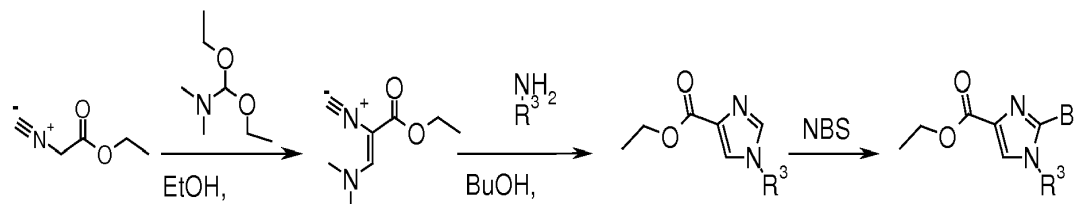
MS 1:

Espectros de masas con ionización por electropulverización. Alternando positivo y negativo.

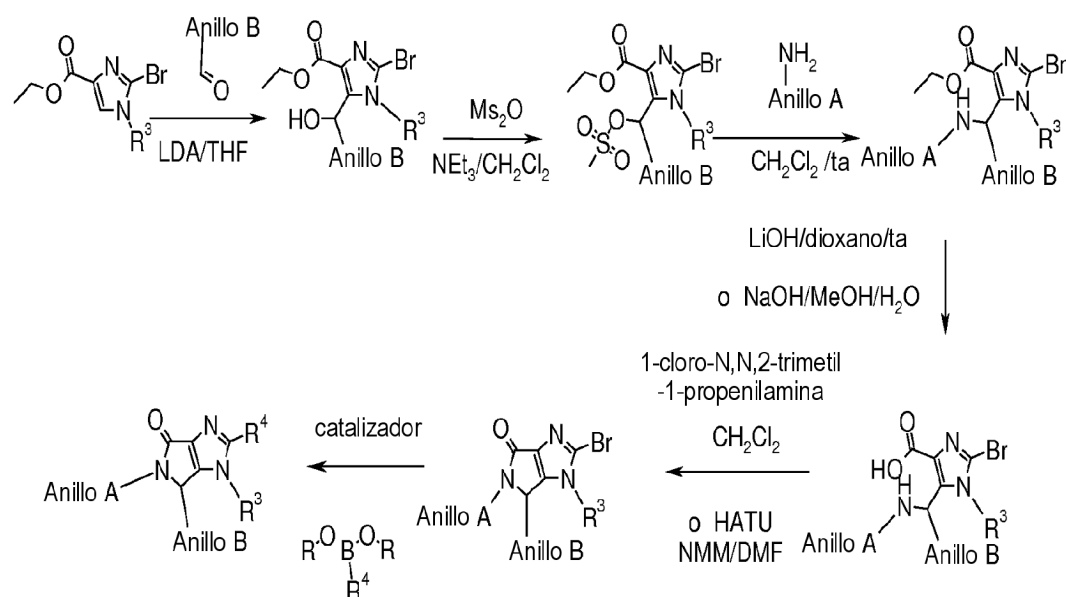
DAD-UV 210-400 nm.

Intervalo de análisis 100-1600 Da en 0,4 segundos

Esquema de reacción 1:

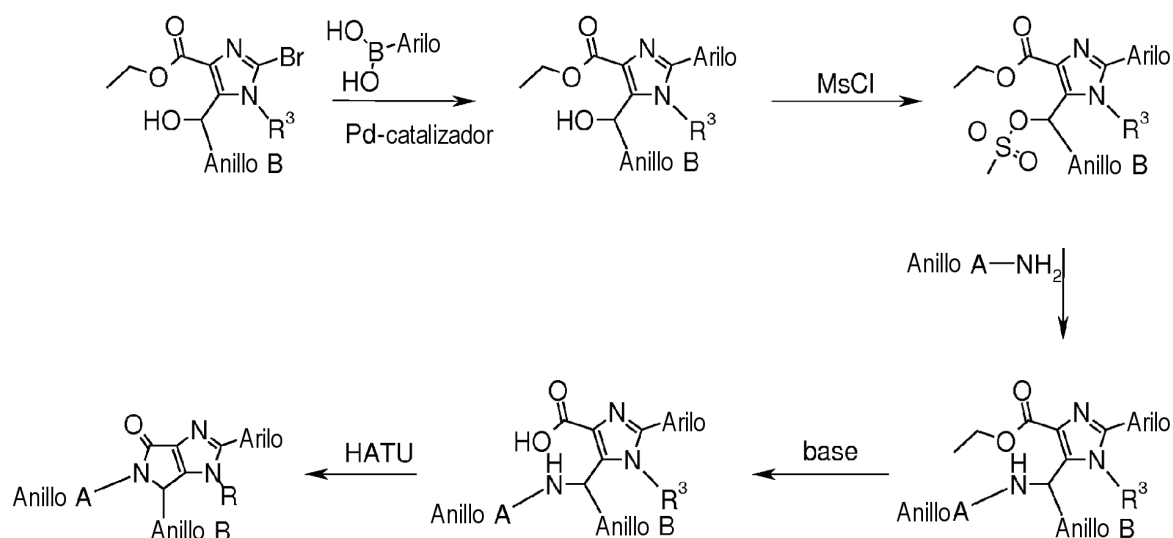


El Esquema 1 ilustra un método representativo para preparar intermedios de tipo éster del ácido 2-bromo-*N*-alquil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (p. ej., intermedio A). El método ilustrado sigue el procedimiento de la bibliografía conocido (*Org. Lett.* **2002**, 4(23), 4133) para la preparación del éster etílico del ácido (*Z*)-3-dimetilamino-2-isocianoacrilico [CAS 72130-97-3] y la posterior reacción de ciclación con aminas primarias para formar la matriz de imidazol llevada a cabo habitualmente en *n*-butanol a reflujo. El paso de bromación siguiente se lleva a cabo habitualmente a temperatura ambiente utilizando *N*-bromosuccinimida en THF, acetonitrilo, ácido acético o mezclas de estos como sistemas de disolventes.

Esquema de reacción 2:

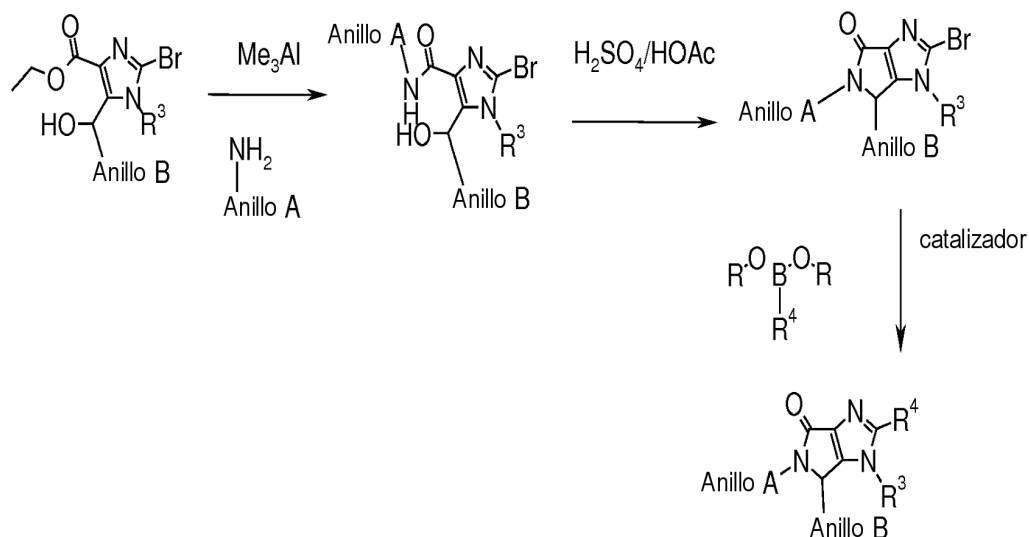
- 5 El Esquema 2 ilustra un método para preparar los compuestos de la invención (p. ej., ejemplo 1). El éster del ácido 2-bromoimidazol-4-carboxílico se metala a baja temperatura (habitualmente LDA a de -70°C a -80°C ; THF) y se desactiva mediante adición de un benzaldehído representativo. Los productos de alcohol resultantes se convierten en los derivados de mesilato correspondientes mediante tratamiento con anhídrido de mesilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano en un intervalo de temperaturas desde 0°C hasta 10°C .
- 10 Los mesilatos se someten a sustitución nucleófila *in situ* mediante adición de las aminas primarias o anilinas apropiadas; donde habitualmente se permite que la reacción se complete a temperatura ambiente. La hidrólisis del éster carboxílico se logra mediante tratamiento con una base alcalina tal como hidróxido de litio o sodio en una mezcla de disolventes de THF/metanol/agua a temperatura ambiente o ligeramente elevada. El cierre del anillo para formar el núcleo bicíclico se lleva a cabo mediante acoplamiento de amida intramolecular utilizando reactivos tales como HATU o TBTU en presencia de una base orgánica (p. ej., NMM, base de Hünig) habitualmente utilizando DMF como disolvente, o utilizando 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina en CH_2Cl_2 , o POCl_3 o POBr_3 para formar el cloruro o bromuro de ácido respectivamente, que puede experimentar ciclación. Las reacciones de acoplamiento cruzado finales de los intermedios de 2-bromoimidazopirrolidinona resultantes con ésteres o ácidos aril- o heteroarilborónicos se llevan a cabo en condiciones de tipo Suzuki; utilizando catalizadores tales como $\text{Pd(PPh}_3)_4$ o complejo de $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de un exceso de una base inorgánica (p. ej., K_3PO_4 o KF) en sistemas de disolventes tales como dioxano/agua en un intervalo de temperaturas de 80°C a 100°C .
- 20

Esquema de reacción 3:



El Esquema 3 ilustra un método alternativo para preparar los compuestos de la invención (p. ej., ejemplo 64) en orden inverso de los pasos. Los intermediarios alcohol obtenidos por los mismos métodos que se han descrito anteriormente se someten a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con boronatos de arilo o ácidos borónicos. La funcionalidad alcohol de los productos resultantes se somete a una reacción de mesilación a continuación y se somete a reacciones de sustitución nucleófila con aminas apropiadas utilizando condiciones similares o idénticas (MsCl o Ms₂O) tal como se ha descrito anteriormente. Finalmente, la matriz de imidazopirrolidinona bicíclica se forma mediante hidrólisis de ésteres y, de nuevo, acoplamiento de amida intramolecular utilizando HATU como reactivo de acoplamiento en un disolvente tal como DMF a una temperatura ligeramente elevada (60-80 °C).

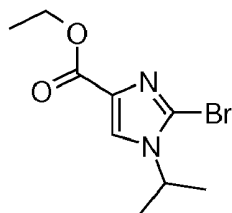
Esquema de reacción 4:



El Esquema 4 ilustra otra ruta alternativa para la preparación de los compuestos de esta invención (p. ej., ejemplos 85/86). La amidación directa de intermediarios imidazopirrolidinona en la presente se lleva a cabo con trimetilaluminio seguido por la construcción del bicyclo 5/5 mediante la sustitución intramolecular del alcohol bencílico en condiciones ácidas (p. ej., H₂SO₄). Los pasos de acoplamiento final con ésteres o ácidos arilborónicos se llevan a cabo de acuerdo con los protocolos descritos anteriormente.

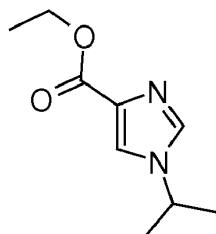
A menos que se indique lo contrario todas las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte (argón).

Intermedio A: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



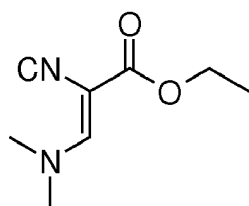
Se añadió NBS (38,9 g, 218 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso A1; 30,6 g, 168 mmol) en THF (500 mL) y se agitó durante 18 h a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces con Na₂S₂O₃ ac. al 30% y agua y se volvió a extraer con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron. El producto crudo restante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, heptanos/EtOAc, 100:0 → 25:75). *t*_R: 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 261,3/263,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ (ppm) 8,20 (s, 1H), 4,46 (sep, 1H), 4,23 (c 2H), 1,42 (d, 6H), 1,26 (t, 3H).

Paso A1: Éster etílico del ácido 1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



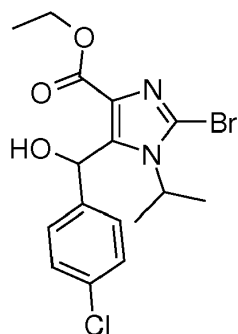
Se añadió propan-2-amina (161 mL, 189 mmol) a una solución de ((*Z*)-2-*N,N*-dimetilamino-1-etoxicarbonilvinil)-metilidina monio (paso A2; 32 g, 189 mmol) en *n*-BuOH (250 mL) y se agitó durante 15 h a 130 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el material crudo restante se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 100:0 → 20:80). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 7,96 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,44 (sep, 1H), 4,19 (c 2H), 1,40 (d, 6H), 1,23 (t, 3H).

Paso A2: Éster etílico del ácido (*Z*)-3-dimetilamino-2-isocianoacrílico



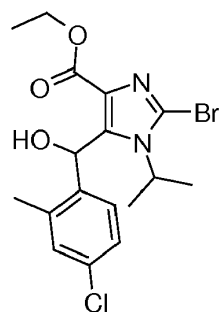
A una solución de 2-isocianato de etilo (575 g, 5083 mmol) en EtOH (6,5 L) a 0°C se añadió gota a gota 1,1-dietoxi-*N,N*-dimetanamina (1,2 L, 6608 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 30 h. La mezcla de reacción se diluyó con TBME (1,5 L), se fijó en gel de sílice y se filtró. Las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC (Columna 880 x 150 mm, 7 kg de gel de sílice, Flujo de 1000 mL/min, heptano/EtOAc, 85:15 → 0:100). *t*_R: 0,74 min (LC-MS 2); ESI-MS: 169,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,15 (s, 2H), 4,18 (c 2H), 3,20 (s a, 6H), 1,26 (t, 3H).

Intermedio B: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)hidroximetil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



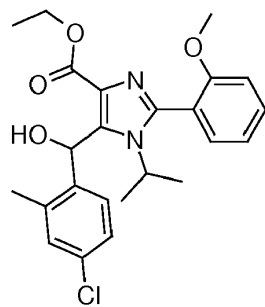
Se añadió lentamente (durante 30 min) LDA (63 mL, solución 2 M en THF, 126 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-bromo-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio A; 11,0 g, 42,1 mmol) en THF (200 mL) a -78 °C. Después de 2 h a -78 °C, se añadió lentamente una solución de 4-clorobenzaldehído (8,9 g, 63,2 mmol) en THF (10 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta -20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó a -20 °C con 6 mL de ácido acético, se concentró y se recuperó en EtOAc/agua, se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía (hexano/EtOAc, 60:40) para proporcionar una espuma naranja. Esta se trató con 100 mL de Et₂O al 10%/hexano durante la noche y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. ESI-MS: 403,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 0,90 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,26 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,45 (d, *J*=7,04 Hz, 3 H) 4,25 (cd, *J*=7,04, 3,13 Hz, 2 H) 4,69 (quin, *J*=7,04 Hz, 1 H) 6,73 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 7,27 (m, *J*=8,60 Hz, 2 H) 7,41 (m, *J*=8,60 Hz, 2 H); R_f = 0,15 (hexano/EtOAc, 60:40)

Intermedio C: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B utilizando 4-cloro-2-metilbenzaldehído. ESI-MS: 417,2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,77 (sep, 1H), 4,25 (c 2H), 2,09 (s, 3H), 1,47 (d, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,02 (d, 3H).

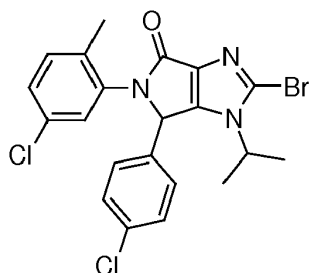
Intermedio D: Éster etílico del ácido 5-[(4-cloro-2-metilfenil)hidroximetil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



A una solución de éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio C, 3,5 g, 8,4 mmol) en dioxano (80 mL)/H₂O (20 mL) se añadieron ácido 2-metoxifenilborónico

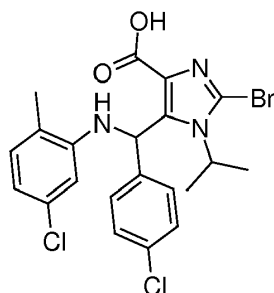
(2,0 g, 13,2 mmol), K₂CO₃ (3 g, 21,7 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,7 g, 1,5 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h para obtener una conversión completa. El dioxano se eliminó a presión reducida. El material residual se disolvió en EtOAc y se extrajo con salmuera. La fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se fijó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, disolvente: CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 → 80:20) para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarilla. *t*_R: 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS 433,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,56-7,48(m, 2H), 7,29-7,05 (m, 3H), 7,34-7,29(m, 1H), 7,10-7,96 (m, 1H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,58-4,52 (m, 1H), 4,24 (c 2H), 3,73/3,68 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,58 (d, 3H).

Intermedio E: 2-Bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



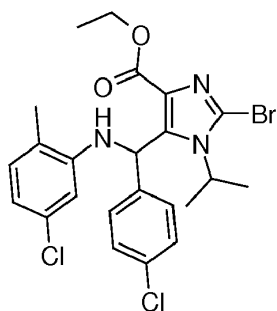
Se disolvieron ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (paso E1; 4,7 g, 9,4 mmol), TBTU (3,6 g, 11,3 mmol), DIEA (3,6 g, 28,2 mmol) en DMF (50 mL) y se agitaron a 80 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua, se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, hexanos/EtOAc, 100:0 → 40:60) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; ESI-MS: 479,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 0,74 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,25 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 1,30 - 1,46 (m, 3H) 1,84 (s a, 2 H) 4,52 (dt, *J*=13,39, 6,79 Hz, 1 H) 6,55 (s a, 1 H) 7,03 - 7,30 (m, 4 H) 7,36 (d, *J*=7,82 Hz, 2 H) 7,72 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H).

Paso E1: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



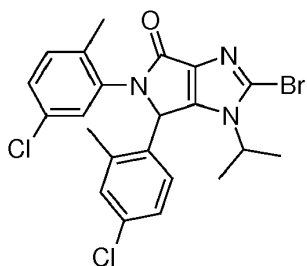
Se añadió NaOH (100 mL, solución acuosa 2 M, 200 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (paso E2; 5,0 g, 9,6 mmol) en THF (100 mL) y MeOH (100 mL) a t.a. y los reactivos se agitaron a t.a. durante 2 h. Se evaporaron el THF y el MeOH, a continuación, la mezcla se diluyó en EtOAc/H₂O y el pH se ajustó a 5 con HCl diluido. La fase acuosa se extrajo una vez con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar una espuma blanquecina; ESI-MS: 598,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 1,20 (d, *J*=18,38 Hz, 3 H) 1,44 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 4,97 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 6,62 (dd, *J*=7,82, 1,95 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J*=7,82 Hz, 1 H) 7,27 (m, 2 H) 7,42 (m, *J*=8,60 Hz, 2 H).

Paso E2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



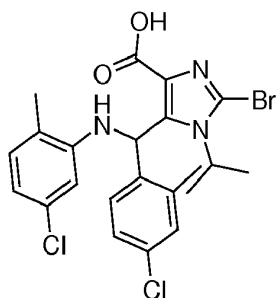
Se añadió Ms_2O (3,6 g, 20,9 mmol) a una solución agitada de éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (intermedio B; 4,2 g, 20,9 mmol) y TEA (5,3 g, 52,0 mmol) en DCM (80 mL) a 5 °C y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 15 min. A continuación, se añadió 5-cloro-2-metilánilina (2,2 g, 15,7 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase t.a. en 45 min y se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en DCM/agua, se extrajo dos veces con DCM y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, EtOAc/hexanos 2:8) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca; ESI-MS: 526,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 1,15 (dd, $J=9,97$, 4,11 Hz, 2 H) 1,15 (s, 1 H) 1,24 (t, $J=7,23$ Hz, 3 H) 1,45 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 4,24 (quin, $J=6,74$ Hz, 2 H) 4,83 - 5,04 (m, 1 H) 5,92 (d, $J=5,47$ Hz, 1 H) 6,47 (s a, 1 H) 6,63 (dd, $J=7,82$, 1,95 Hz, 1 H) 6,79 (s a, 1 H) 7,04 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H) 7,26 (m, $J=8,60$ Hz, 2 H) 7,43 (m, $J=8,60$ Hz, 2 H).

Intermedio F: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El producto del paso F1 (4,6 g, 7,1 mmol) se disolvió en DMF (100 mL) y se añadieron NMM (2,2 g, 2,3 mL, 21,3 mmol) y HATU (2,8 g, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. Después de que se completase, la temperatura se elevó hasta 80 °C y se continuó la agitación durante 3 h. Se eliminó la DMF a presión reducida y el material residual se disolvió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con solución de ácido cítrico acuoso, solución de NaHCO_3 acuosa saturada y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material crudo se cristalizó en hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_r : 1,27 min (LC-MS 1); ESI-MS: 491,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1).

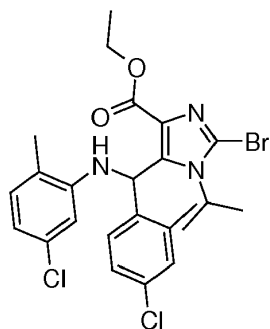
Paso F1: Ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 con el producto del paso F2 como material de partida; ESI-MS: 512,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 1); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 7,28 (s, 1H),

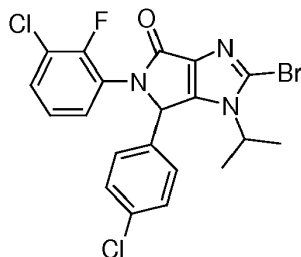
7,18 (d, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,03 (3H), 1,50 (s a, 3H), 1,29 (s a, 3H).

Paso F2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-5-cloro-2-metilfenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



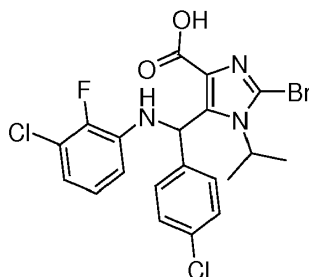
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio C) y 2-metil-5-cloroanilina como materiales de partida. t_r : 1,46 min (LC-MS 1); ESI-MS: 540,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (dd, 2H), 6,73 (s a, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,02 (sep, 1H), 4,21 (c 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,22 (t, 3H).

Intermedio G: 2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]imidazol-4-ona



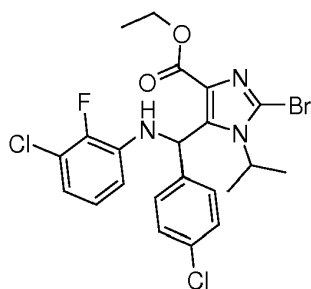
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F utilizando el producto del paso G1 como material de partida. t_r : 1,19 min (LC-MS 1); ESI-MS: 484,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1).

Paso G1: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenil)-4-clorofenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



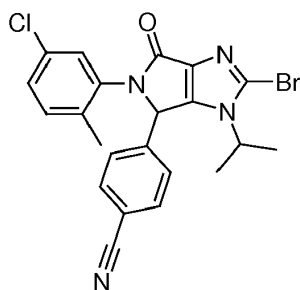
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 con el producto del paso G2 como material de partida; ESI-MS: 502,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,82 (sep, 1H), 1,45 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

Paso G2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenil)-4-clorofenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



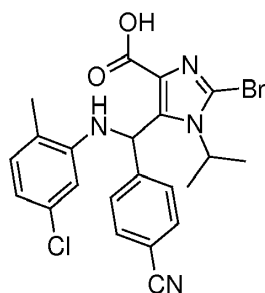
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y 2-fluoro-3-cloroanilina como materiales de partida; ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,82 (sep (1H), 4,26 (c 2H), 1,45 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,17 (d, 3H).

Intermedio H: 4-[2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



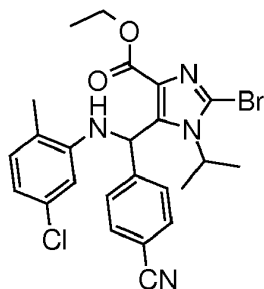
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E utilizando el producto del paso H1 como material de partida. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 469,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso H1: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



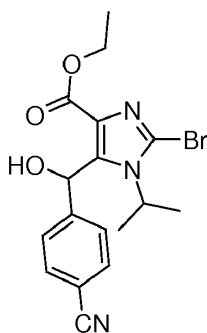
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 con el producto del paso H2 como material de partida. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486,9 $[\text{M}-\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso H2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



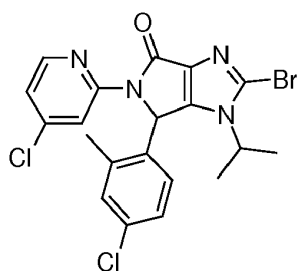
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cianofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (paso H3) y 5-cloro-2-metilanilina como materiales de partida. t_R : 1,35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515,2 $[M-H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,16 (hexano/EtOAc, 3:1).

Paso H3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cianofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



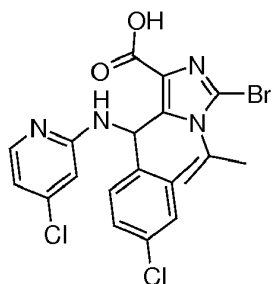
- 10 Se añadió lentamente (durante 30 min) LDA (2 M en THF, 53,6 mL, 107 mmol) a una solución fría (-78°C) de intermedio A (20 g, 77 mmol) en THF (400 mL) (durante la adición, la temperatura se elevó hasta -70°C). La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C. Una solución de 4-cianobenzaldehído (14 g, 107 mmol) en THF (100 mL) se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78°C, se dejó que se calentase hasta -20°C durante 1 h, se desactivó mediante adición de ácido acético (10 mL), se diluyó con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos
- 15 se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 1:1), y después se trituró en EtOAc, para proporcionar 20,1 g del compuesto del título. t_R : 0,99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 392,2/394,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,29 (hexano/EtOAc, 1:1).

Intermedio I: 2-Bromo-6-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropiridinil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



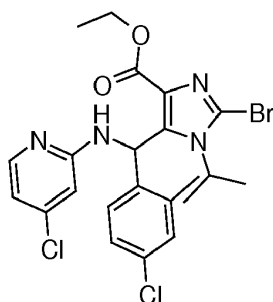
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F con el producto del paso I1 como material de partida. t_R : 1,38 min (LC-MS 1); ESI-MS: 481,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 1); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,27 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,49 (sep, 1H), 2,80 (s, 3H); 1,36 (d, 3H), 0,69 (d, 3H).

Paso I1: Ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(4-cloropiridin-2-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



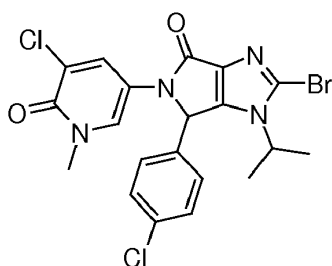
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 utilizando el producto del paso I2 como material de partida. 1,24 min (LC-MS 1); ESI-MS: 499,2 [M+H]⁺ (LC-MS 1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,91 (d, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,72 (sep, 1H), 2,19 (d, 3H).

Paso I2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(4-cloropiridin-2-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



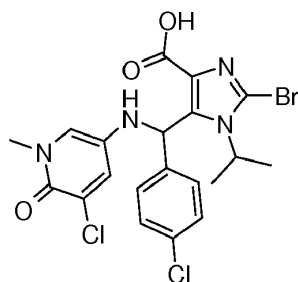
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio C) y 2-amino-4-cloropiridina como materiales de partida. t_R: 1,42 min (LC-MS 1); ESI-MS: 527,2 [M+H]⁺ (LC-MS 1).

Intermedio J: 2-Bromo-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3-ilimidazol-4-ona



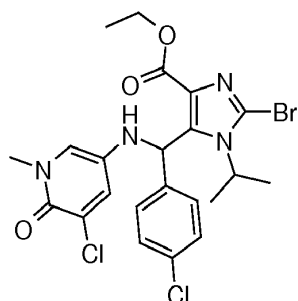
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F utilizando el producto del paso J1 como material de partida. t_R: 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,88 (s, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,55 (sep, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,68 (d, 3H).

Paso J1: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilamino)-4-clorofenil]-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



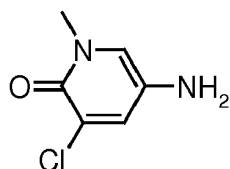
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 utilizando el producto del paso J2. t_R : 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,47 (s a, 1H), 4,61 (sep, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,27 (d, 3H).

5 Paso J2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-4-clorofenil]-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



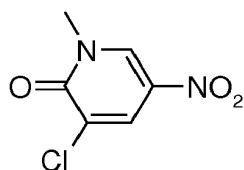
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y el producto del paso J3 como materiales de partida. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso J3: 5-Amino-3-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona



Una mezcla del compuesto preparado en el paso J4 (3,4 g, 18,1 mmol), hierro en polvo (3 g, 54,3 mmol), EtOH (68 mL) y una solución de NH_4Cl acuosa saturada (17 mL) se agitó durante 1 h a reflujo. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/MeOH$, 97:3) para proporcionar 2,7 g del compuesto del título. ESI-MS: 159 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f =0,06 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,36 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,36 (s, 3H).

25 Paso J4: 3-Cloro-1-metil-5-nitro-1H-piridin-2-ona

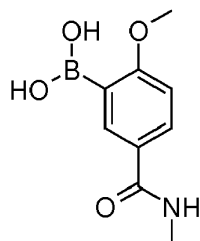


Se añadió yoduro de metilo (0,12 mL, 1,73 mmol) a una mezcla fría (0°C) de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (0,2 g, 1,15 mmol) y K_2CO_3 (0,32 g, 2,23 mmol) en DMF (5 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta t.a.,

se agitó durante 2 h, se desactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 9:1) para proporcionar 0,136 g del compuesto del título. t_R : 0,64 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,50 (hexano/EtOAc, 1:1).

5

Intermedio K: Ácido 5-*N*-metilcarboxamido-2-metoxifenilborónico

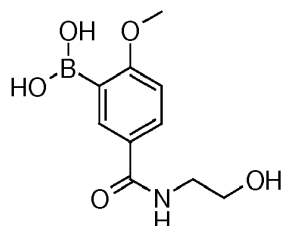


10

Se disolvió ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico (200 mg, 1,0 mmol) en DMF (6 mL) y se añadió metilamina (solución 2 M en THF, 2,0 mmol) seguida de HATU (430 mg, 1,1 mmol) y NMM (450 μL , 4,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 2 días y se concentró. El residuo diluido en EtOAc y la fase orgánica lavada con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar el producto crudo que se recristalizó en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; ESI-MS: 210,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8,23 (s a, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).

15

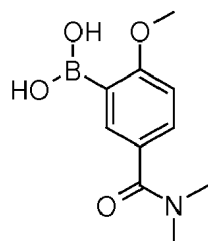
Intermedio L: Ácido 5-*N*-(2-hidroxietil)-carboxamido-2-metoxifenilborónico



20

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico y etanolamina; ESI-MS: 240,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8,60 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,48 (m, 2H), 3,35-3,30 (m, 2H).

Intermedio M: Ácido 5-*N,N*-dimetilcarboxamido-2-metoxifenilborónico

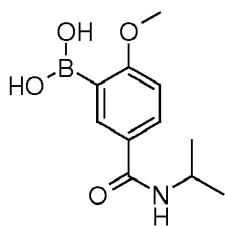


25

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico y dimetilamina (solución 2 M en THF); ESI-MS: 223,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,83 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,51 (s, 6H).

30

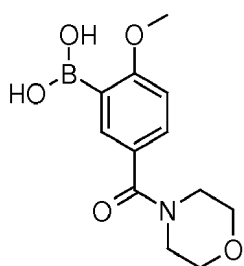
Intermedio N: Ácido 5-*N*-isopropilcarboxamido-2-metoxifenilborónico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico e isopropilamina; ESI-MS: 238,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,08 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,21 (sept, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,15 (d, 6H).

5

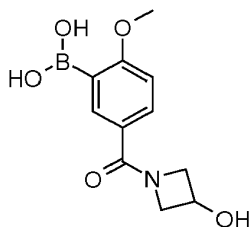
Intermedio O: Ácido 5-morfolinocarbonil-2-metoxifenilborónico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico y morfolina; ESI-MS: 266,5 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 4H).

10

Intermedio P: Ácido 5-(3-hidroxiazetidina)-carbonil-2-metoxifenilborónico

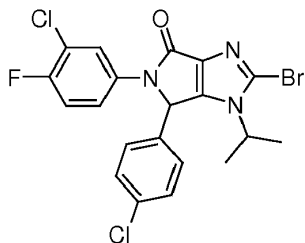


15

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 5-carboxi-2-metoxifenilborónico y 2-hidroxiazetidina. *t*_R: 0,45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 254,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Intermedio Q: 2-Bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]imidazol-4-ona

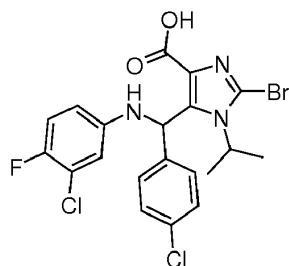
20



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F con el producto del paso Q1. *t*_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 484,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

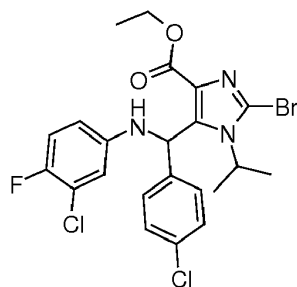
Paso Q1: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenil)-4-clorofenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

25



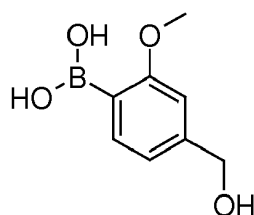
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 502,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,46 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,01 (sep, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).

5 Paso Q2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenil)-4-clorofenilamino]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



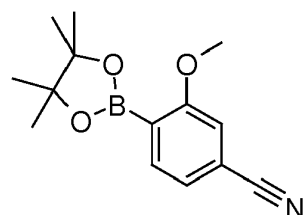
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y 3-cloro-4-fluoroanilina como materiales de partida. t_R : 1,38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Intermedio R: Ácido 4-(hidroximetil)-2-metoxifenilborónico



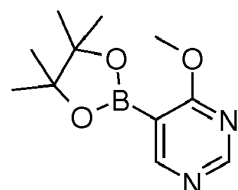
20 Se disolvió ácido 4-carboxi-2-metoxifenilborónico (500 mg, 2,5 mmol) en THF (25 mL) y se enfrió hasta 0°C. A esta temperatura, se añadió gota a gota LAH (solución 2 M en THF; 3,3 mL, 6,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h a 0°C y, a continuación, se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo hasta 0°C y se desactivó mediante adición de MeOH. Se añadieron Celite y Na₂SO₄, se agitaron durante 15 min y posteriormente se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional. t_R : 0,46 min (LC-MS 2).

25 Intermedio S: 3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



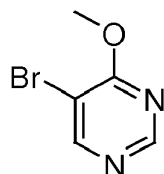
Se disolvió 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (300 mg, 1,4 mmol) en dioxano (2,5 mL) y la solución se purgó con argón. Se añadieron bis-pinacolatodiboro (719 mg, 2,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (58 mg, 0,07 mmol) y KOAc (417 mg, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 19 h. A continuación, se dejó que se enfriase hasta t.a. y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo residual se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de gel de sílice de 25g, hexanos/EtOAc, 100:0 → 60:40) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco; ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,68 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio T: 4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidina



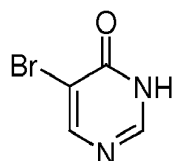
Una mezcla del compuesto preparado en el paso T1 (3 g, 15,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,43 g, 17,5 mmol), complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,648 g, 0,794 mmol) y KOAc (4,67 g, 47,6 mmol) en DMSO (2 mL) se calentó hasta 100°C en argón y se agitó durante 2 h, se dejó que se enfriase hasta t.a., se diluyó con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se hirvió en Et₂O y se filtró. El filtrado se concentró, se trituró en hexano y se filtró para proporcionar 1,19 g del compuesto del título. Para el ácido bórico correspondiente. t_R: 0,36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 155,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso T1: 5-Bromo-4-metoxipirimidina



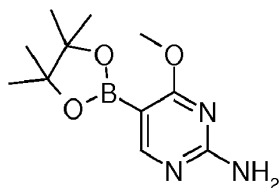
Una mezcla del compuesto preparado en el paso T2 (3,13 g, 17,9 mmol) y POCl₃ (16,7 mL, 179 mmol) se agitó durante 1 h a 80°C y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se enfrió hasta 5°C. Se añadió MeOH (20 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a t.a. y se concentró. El residuo se trituró en CH₂Cl₂ para proporcionar 3,2 g del compuesto del título. API-MS: 189,0 [M+H]⁺.

Paso T2: 5-Bromo-3H-piridin-4-ona



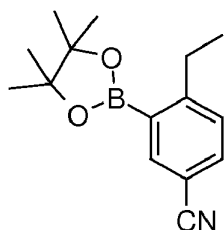
Una mezcla de 3H-piridin-4-ona (11 g, 114 mmol), bromo (6,5 mL, 126 mmol) y KOAc (33,7 g, 343 mmol) en AcOH (100 mL) se agitó durante 30 min a t.a. El precipitado resultante se recogió por filtración para proporcionar 30 g de un sólido blanco. Este sólido se disolvió en CH₂Cl₂/agua, se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH (9:1). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 3,1 g del compuesto del título (el compuesto era soluble en agua y permaneció en la fase acuosa a pesar de las extracciones repetidas). t_R: 0,35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 175,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Intermedio U: 4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-ilamina



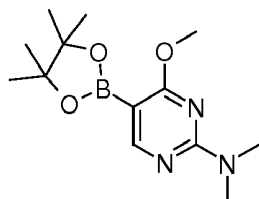
Una mezcla de 5-bromo-4-metoxipirimidin-2-amina (2,27 g, 11,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,1 g, 12,2 mmol), complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,453 g, 0,555 mmol) y KOAc (3,27 g, 33,3 mmol) en dioxano (60 mL) se agitó a 115 °C durante 20 h en argón, se dejó que se enfriase hasta t.a., se diluyó con tolueno (60 mL), se sonicó y se filtró a través de un lecho de celite. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para proporcionar 3,9 g (30% de pureza) del compuesto del título que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico correspondiente. t_R : 0,22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 170,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Intermedio V: 4-Etil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo



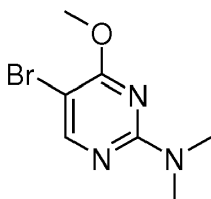
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio T, pero utilizando 2 equivalentes de 3-bromo-4-etilbenzonitrilo (Wagner, P. J.; Wang, L. *Organic Letters*, **2006**, 8, 645-647), y agitando la mezcla de reacción durante 4 h a 100°C. La mezcla de reacción se desactivó mediante adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc = 1:0 → 92:8) para proporcionar el compuesto del título. (75% de pureza). t_R : 1,39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 275,4 $[\text{M}+18]^+$ (LC-MS 2).

Intermedio W: [4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-dimetilamina



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso W1, 0,1 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 10 h a 105 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (50% de pureza) que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico correspondiente. t_R : 0,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 198,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

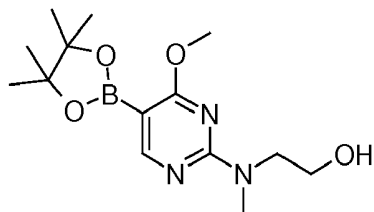
Paso W1: (5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-dimetilamina



Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (3 g, 13,4 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 33,6 mL, 67,1 mmol) en THF (20 mL) se agitó durante 18 h a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 9:1) para proporcionar 2,95 g del compuesto del título. t_R : 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 232,0/234,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,34 (hexano/EtOAc 9:1).

5

Intermedio X: 2-([4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-metilamino)-etanol

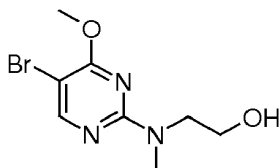


10

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso X1, 0,15 equivalentes de complejo de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 8 h a 110 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (50% de pureza) que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico correspondiente. t_R : 0,38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 228,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15

Paso X1: 2-([5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il]-metilamino)-etanol

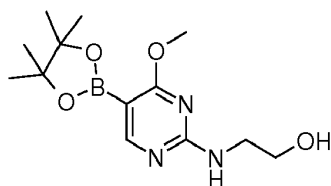


20

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (5 g, 22,4 mmol) y 2-(metilamino)etanol (2,19 g, 29,1 mmol) en THF (40 mL) se agitó durante 18 h a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 3:2) para proporcionar 5,38 g del compuesto del título. t_R : 0,84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 262,1/264,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,15 (hexano/EtOAc 3:2).

25

Intermedio Y: 2-([4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]amino)-etanol

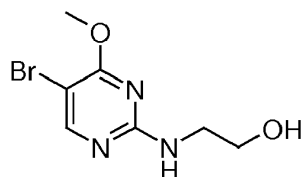


30

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso Y1, 0,15 equivalentes de complejo de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (30% de pureza) que se utilizó sin purificación. t_R : 0,38 min (LC-MS 2); API-MS: 296,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

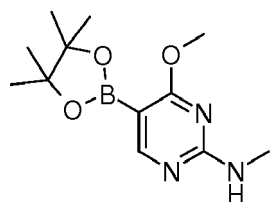
35

Paso Y1: 2-(5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il)amino)-etanol



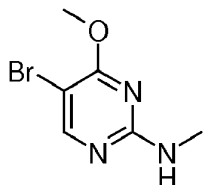
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (5 g, 22,4 mmol) y 2-aminoetanol (1,76 mL, 29,1 mmol) en THF (50 mL) se agitó durante 18 h a t.a. Se añadió 2-aminoetanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 3:2) para proporcionar 4,08 g del compuesto del título. t_R : 0,70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 248,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,06 (hexano/EtOAc 3:2).

Intermedio Z: [4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-metilamina



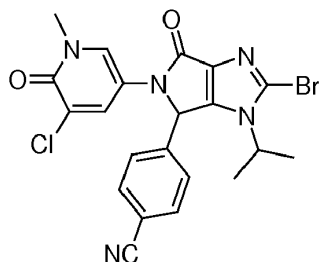
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso Z1, 0,1 equivalentes de complejo de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 16 h a 105°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó durante 30 min y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró. El residuo se diluyó en hexano, se sonicó durante 30 min, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (50% de pureza) que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico correspondiente. t_R : 0,35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 184,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso Z1: (5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-metilamina



Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (3 g, 13,4 mmol) y metilamina (2 M en THF, 50 mL, 100 mmol) en THF (20 mL) se agitó durante 40 h a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 1:1) para proporcionar 2,5 g del compuesto del título. t_R : 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218/220,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,39 (hexano/EtOAc 1:1).

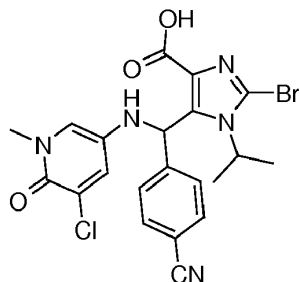
Intermedio AA: 4-[2-Bromo-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropyl-6-oxo-5,6-dihidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



Una mezcla del compuesto preparado en el paso AA1 (541 mg, 1,1 mmol), TBTU (482 mg, 1,5 mmol), DIEA (0,562 mL, 3,2 mmol) en DMF (6 mL), se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua, se

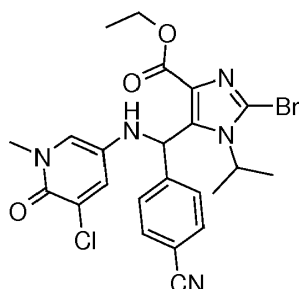
extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante trituración en EtOAc para proporcionar 385 mg del compuesto del título. t_R : 0,83 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486,1/488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso AA1: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



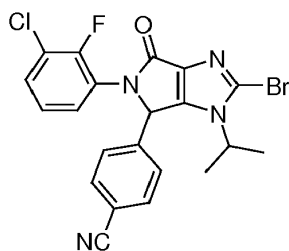
- 10 Una mezcla del compuesto preparado en el paso AA2 (675 mg, 1,27 mmol) y NaOH (2 M en agua, 5 mL, 10 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (5 mL) se agitó durante 30 min a t.a. Se evaporaron el THF y el MeOH. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc/agua, y se ajustó el pH a 5 con HCl diluido. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 545 mg del compuesto del título. t_R : 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 504,2/506,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Paso AA2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



- 20 Se añadió Ms_2O (1,05 g, 6,05 mmol) a una solución fría (5°C) del compuesto preparado en el paso H3 (1,19 g, 3,02 mmol) y Et_3N (2,1 mL, 15,1 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) en argón. La mezcla se agitó durante 15 min a 5 °C. Se añadió el compuesto preparado en el Paso J3 (719 mg, 4,54 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta t.a., se agitó durante 48 h, se diluyó con CH_2Cl_2 /agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 /EtOAc, 1:1), seguida de trituración en Et_2O para proporcionar 681 mg del compuesto del título. t_R : 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532,2/534,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,14 (CH_2Cl_2 /EtOAc 1:1).

Intermedio AB: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo

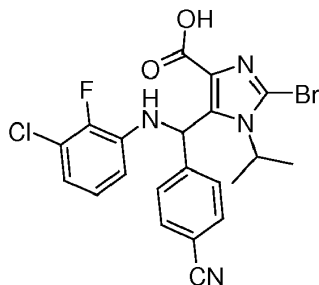


- 30 Una mezcla del compuesto preparado en el paso AB1 (2 g, 4,07 mmol), TBTU (1,83 g, 5,69 mmol), DIEA (2,1 mL, 12,2 mmol) en DMF (20 mL), se agitó a 80 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua, se extrajo dos

veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó dos veces mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 85:15 \rightarrow 30:70) para proporcionar 350 mg del compuesto del título. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473,2/475,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 85:15).

5

Paso AB1: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

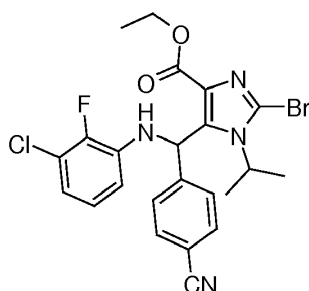


10

Una mezcla del compuesto preparado en el paso AB2 (4,92 g, 9,47 mmol) y NaOH (2 M en agua, 30 mL, 60 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL) se agitó durante 30 h a t.a. Se evaporaron el THF y el MeOH. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc/agua, y se ajustó el pH a 5 con HCl diluido. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en Et_2O para proporcionar 4,02 g del compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491,2/493,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

15

Paso AB2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

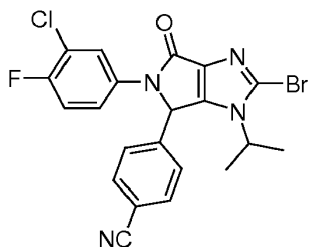


20

Se añadió Ms_2O (3,55 g, 20,4 mmol) a una solución fría (5°C) del compuesto preparado en el paso H3 (4 g, 10,2 mmol) y Et_3N (7,1 mL, 51 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) en argón. La mezcla se agitó durante 30 min a 5 °C. Se añadió 3-cloro-2-fluoroanilina (2,23 g, 15,3 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta t.a., se agitó durante 40 h, se diluyó con CH_2Cl_2 /agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 7:3), seguida de trituración en Et_2O para proporcionar 4,93 g del compuesto del título. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519,2/521,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,20 (hexano/EtOAc 7:3).

25

Intermedio AC: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-5,6-dihidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo

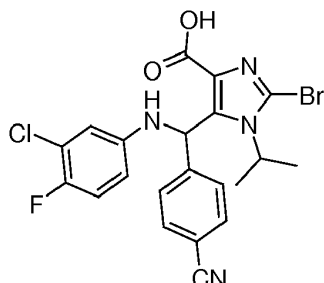


30

Una mezcla del compuesto preparado en el paso AC1 (3,3 g, 6,71 mmol), TBTU (3,02 g, 9,40 mmol), DIEA (3,5 mL, 20,1 mmol) en DMF (33 mL), se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua, se extrajo

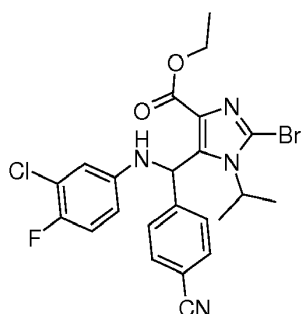
dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó dos veces mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 30:70), seguida de trituración en EtOAc para proporcionar 1,46 g del compuesto del título. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 473,1/475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 30:70).

5 Paso AC1: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



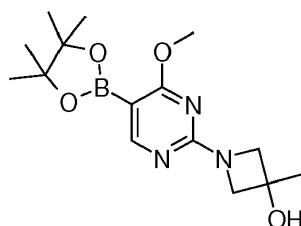
10 Una mezcla del compuesto preparado en el paso AC2 (4,54 g, 8,73 mmol) y NaOH (2 M en agua, 30 mL, 60 mmol) en THF (30 mL) y MeOH (30 mL) se agitó durante 30 min a t.a. Se evaporaron el THF y el MeOH. La mezcla resultante se diluyó en EtOAc/agua, y se ajustó el pH a 5 con HCl diluido. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en Et_2O para proporcionar 3,3 g del compuesto del título. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491,2/493,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso AC2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



20 Se añadió Ms_2O (3,55 g, 20,4 mmol) a una solución del compuesto preparado en el paso H3 (4 g, 10,2 mmol) y Et_3N (7,1 mL, 51 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) a t.a. en argón. La mezcla se agitó durante 30 min a t.a. Se añadió 3-cloro-4-fluoroanilina (2,23 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 h a t.a., se diluyó con CH_2Cl_2 /agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 7:3) para proporcionar 4,60 g del compuesto del título. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519,2/521,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,16 (hexano/EtOAc, 7:3).

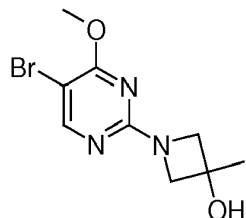
25 Intermedio AD: 1-[4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol



30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso AD1, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para obtener el

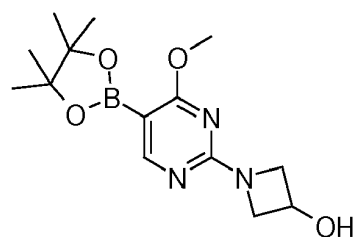
compuesto del título (30% de pureza) que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico. t_R : 0,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso AD1: 1-(5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-3-metilazetidin-3-ol



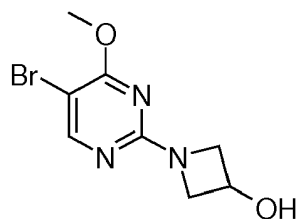
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (3,5 g, 15,7 mmol), clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol (2,90 g, 23,5 mmol), y Et_3N (4,4 mL, 31,3 mmol) en THF (50 mL) se agitó durante 18 h a t.a. Se añadió clorhidrato de 3-metilazetidin-3-ol (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h a t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc 1:1) para proporcionar 2,5 g del compuesto del título. t_R : 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 274,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,25 (hexano/EtOAc 1:1).

Intermedio AE: 1-[4-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]-azetidin-3-ol



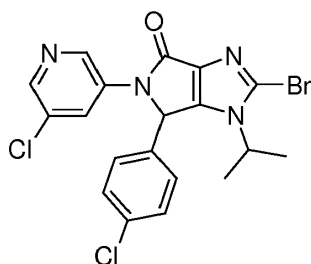
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando el compuesto preparado en el paso AE1, 0,15 equivalentes de complejo de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 4 h a 110 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se diluyó con tolueno, se sonicó y se filtró. La masa retenida sobre el filtro se enjuagó con tolueno caliente. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (30% de pureza) que se utilizó sin purificación. Para el ácido borónico. t_R : 0,36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 226,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso AE1: 1-(5-Bromo-4-metoxipirimidin-2-il)-azetidin-3-ol



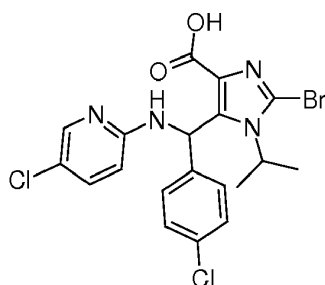
Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina (3,3 g, 14,8 mmol), clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (3,2 g, 29,5 mmol), y Et_3N (4,3 mL, 31,0 mmol) en THF (50 mL) se agitó durante 18 h a t.a. Se añadió clorhidrato de 3-hidroxiazetidina (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a t.a. y se concentró. El residuo se diluyó en CH_2Cl_2 /agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 1:1) para proporcionar 3 g del compuesto del título. t_R : 0,73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 260,1/262,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,18 (hexano/EtOAc 1:1).

Intermedio AF: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



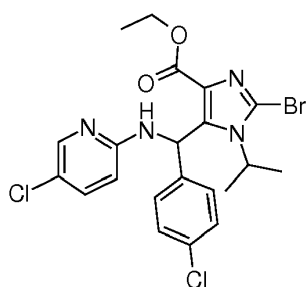
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F con el producto del paso AF1 como material de partida. t_R : 1,14 min (LC-MS2); ESI-MS: 465,1/467,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 4H), 6,87 (s, 1H), 4,56 (sep, 1H), 1,47 (d, 3H), 0,66 (d, 3H).

Paso AF1: Ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(5-cloropiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



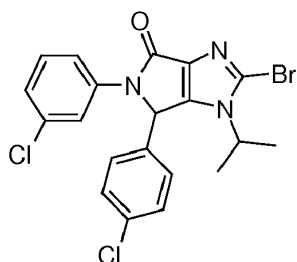
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso AA1 utilizando el producto del paso AF2 como material de partida. t_R : 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483,0/485,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,47 (sep, 1H), 1,37 (d, 3H), 1,17 (d, 3H).

Paso AF2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(5-cloropiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



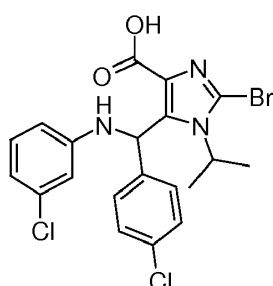
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y 3-amino-5-cloropiridina como materiales de partida. t_R : 1,31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,1/513,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Intermedio AG: 2-Bromo-5-(3-clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



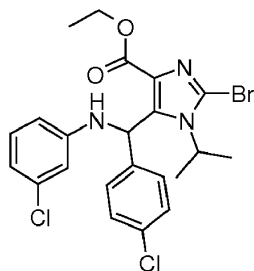
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F con el producto del paso AG1 como material de partida. t_R : 1,27 min (LC-MS2); ESI-MS: 464,0/466,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso AG1: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(3-cloro-2-fenilamino)-metil-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



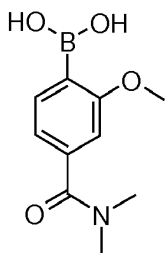
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso AA1 utilizando el producto del paso AG2 como material de partida. t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481,8/484,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10 Paso AG2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(3-clorofenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



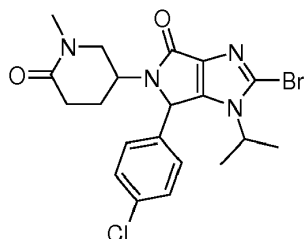
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y 3-cloroanilina como materiales de partida. t_R : 1,45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 510,1/512,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

20 Intermedio AH: Ácido 4-N,N-dimetilcarboxamido-2-metoxifenilborónico



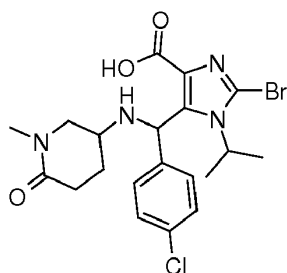
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K utilizando ácido 4-carboxi-2-metoxifenilborónico y dimetilamina (solución 2 M en THF). t_R : 0,53 min (LC-MS 2); ESI-MS: 223,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Intermedio Al: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



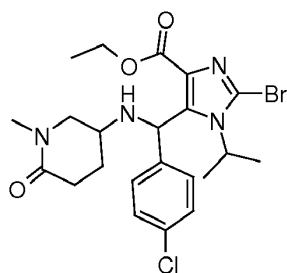
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E utilizando el producto del paso A11 como material de partida. t_R : 0,88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 467,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso A11: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



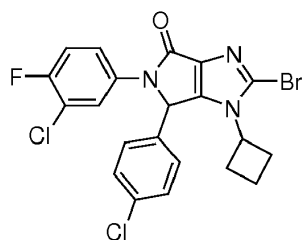
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1 con el producto del paso A12 como material de partida. t_R : 0,73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483,1 $[M-H]^+$ (LC-MS 2).

20 Paso A12: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



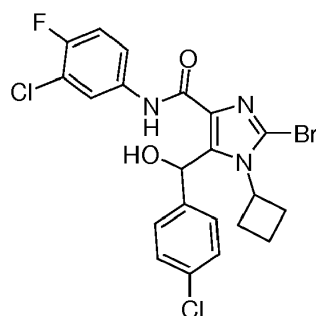
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (intermedio B) y 5-amino-1-metilpiperidin-2-ona (ChemBridge, la base libre se preparó a partir de la sal de HCl adquirida) como materiales de partida. La mezcla de reacción cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de NaHCO_3 acuosa y salmuera. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 7,42 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,28 (NH, a, 1H), 4,85 - 5,00 (m, 1 H), 4,25 (quin, 2 H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,72 (d, 3H), 2,38-1,85 (m, 4H), 1,75-1,58 (m, 1), 1,45 (d, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 0,83 (t, 3H).

30 Intermedio AK: 2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



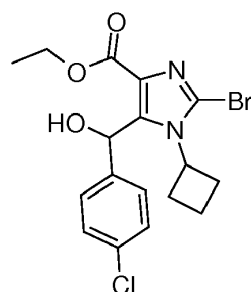
A una solución agitada de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-amida del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK1; 0,470 g, 0,907 mmol) y AcOH (4,53 mL) se añadió H₂SO₄ al 98% (0,592 mL, 10,88 mmol). La solución se agitó durante 7 h a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ 1 M y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 1:1), a continuación, se trituró en éter diisopropílico/hexano para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,79 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (s, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,42 (m, 2H).

Paso AK1: (3-Cloro-4-fluorofenil)amida del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



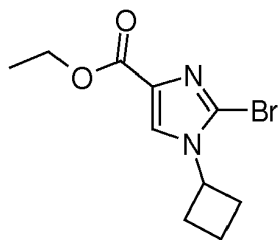
A la solución agitada de trimetilaluminio (2 M en tolueno) (0,87 mL, 1,74 mmol) se añadió gota a gota la solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (0,267 g, 1,80 mmol) y tolueno (2,0 mL) a 0° C y, a continuación, la temperatura se elevó hasta t.a. La mezcla se concentró. Se añadió éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK2; 0,502 g, 1,20 mol) en tolueno (6,0 mL) y la mezcla se agitó durante 3 h a 80 °C, después se enfrió hasta t.a. La mezcla de reacción se recogió en Teac (40 mL), se vertió en «solución salina de Rochelle» (1 M en agua) y se agitó durante 15 min a t.a. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano, 1:4), a continuación, se trituró en hexano para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso AK2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



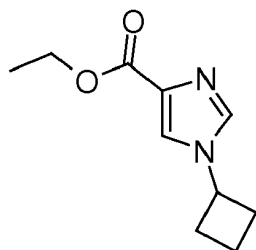
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B utilizando éster etílico del ácido 2-bromo-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK3) y 4-clorobenzaldehído. *t*_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 415,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso AK3: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



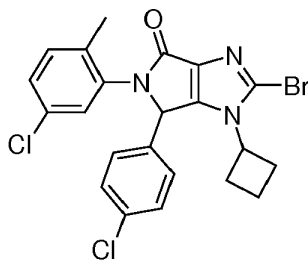
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A utilizando el éster etílico del ácido 1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK4). t_R : 0,89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 273,1/ 275,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/n-heptano 1:5) R_f = 0,49; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,25 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,20 (c 2H), 2,40 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

Paso AK4: Éster etílico del ácido 1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



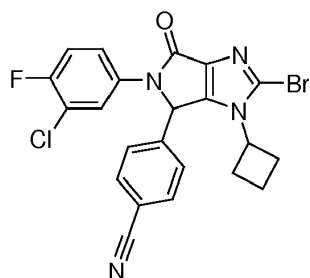
La mezcla agitada del éster etílico del ácido (*Z*)-3-dimetilamino-2-isocianoacrílico (17,0 g, 100 mmol) y ciclobutanoamina (21,79 g, 300 mmol) se calentó durante 2,5 h a 70° C. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano, 5:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja. t_R : 0,70 min (LC-MS 2); ESI-MS: 195,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,18 (c 2H), 2,36 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

Intermedio AL: 2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio AK y el paso AK1 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK2) y 3-cloro-4-fluoroanilina. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

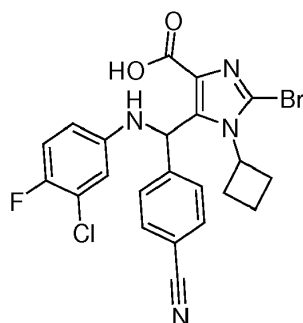
Intermedio AM: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]benzonitrilo



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F utilizando ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AM1). t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5

Paso AM1: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

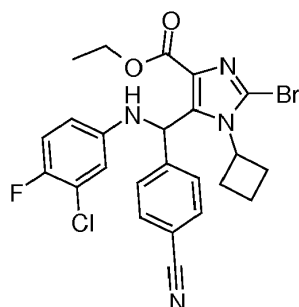


El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso AB1 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AM2). t_R : 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10

Paso AM2: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

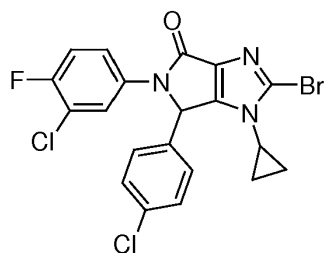
15



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso AB2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AK2). t_R : 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

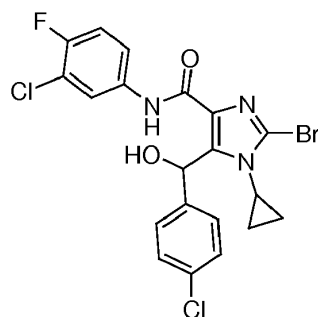
20

Intermedio AN: 2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



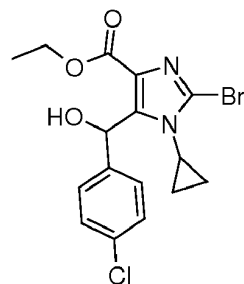
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio AK utilizando (3-cloro-4-fluorofenil)amida del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AN1). t_R : 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 482,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso AN1: (3-Cloro-4-fluorofenil)amida del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



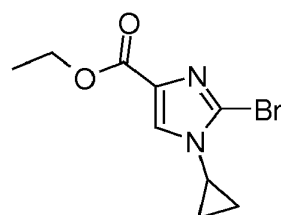
10 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso AK1 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AN2) y 3-cloro-4-fluorofenilamina. t_R : 1,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso AN2: (3-Cloro-4-fluorofenil)amida del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



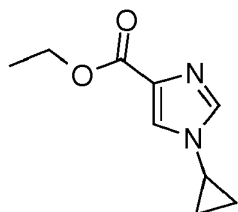
20 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AN3) y 4-clorobenzaldehído. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 401,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso AN3: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A utilizando el éster etílico del ácido 1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico (paso AN4). t_R : 0,79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 259,1 / 261,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); TLC (EtOAc/ n-heptano 1:5) R_f = 0,49; 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,95 (s, 1H), 4,19 (c 2H), 3,37 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 1,03 (d, 4H).

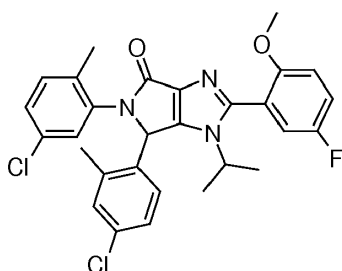
Paso AN4: Éster etílico del ácido 1-ciclopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



La mezcla agitada del éster etílico del ácido (*Z*)-3-dimetilamino-2-isocianoacrílico (17,0 g, 100 mmol) y ciclopropilamina (17,21 g, 300 mmol) se calentó durante 5 h a 75° C. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía flash (EtOAc/hexano, 5:1) proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja. t_R : 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 181,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,18 (c 2H), 3,55 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 0,91 - 1,02 (m, 4H).

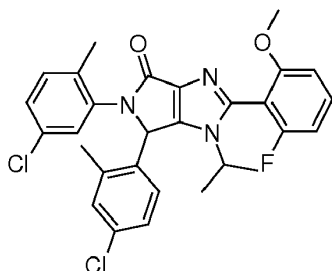
Otra realización de la invención proporciona un compuesto intermedio novedoso tal como se menciona, o se describe mediante la estructura, en la presente. Dichos compuestos se divulgan como compuestos «intermedios» o «pasos».

Ejemplo 1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



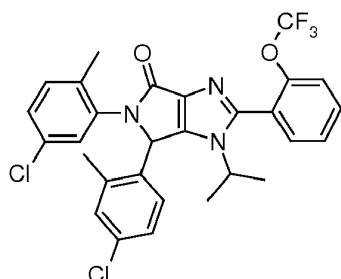
A una solución de intermedio F (60 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 mL)/H₂O (1 mL) se añadieron ácido 5-fluoro-2-metoxifenilborónico (41 mg, 0,24 mmol) y K₃PO₄ (103 mg, 0,48 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min y a continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0,02 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 h hasta la conversión completa. El dioxano se eliminó a presión reducida. La suspensión residual se diluyó con EtOAc y se extrajo con salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo repetidamente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo restante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título como una espuma. t_R : 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,2/540,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 2: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(6-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



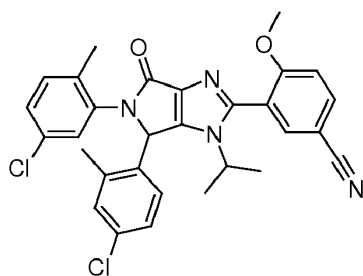
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 6-fluoro-2-metoxifenilborónico. t_R : 1,32 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,3/540,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 3: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



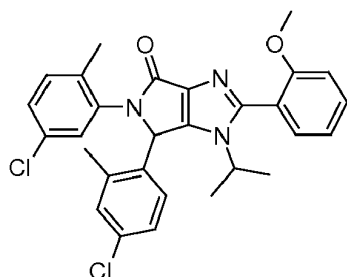
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-trifluorometoxifenilborónico. t_R : 1,38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 574,3/576,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 4: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-dimidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo



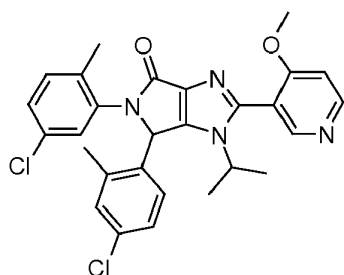
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-metoxi-5-cianofenilborónico. t_R : 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545,3/547,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

20 Ejemplo 5: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



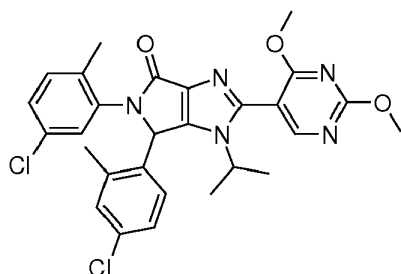
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-metoxifenilborónico. t_R : 1,29/1,32 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520,2/522,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 6: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



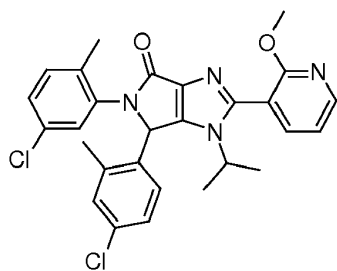
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico. t_R : 1,25/1,28 min (LC-MS2); ESI-MS: 521,2/523,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 7: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



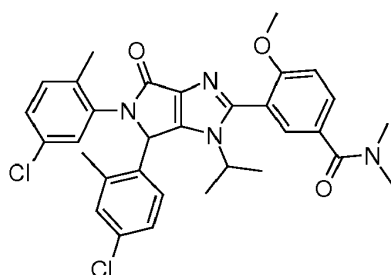
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,23/1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 8: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



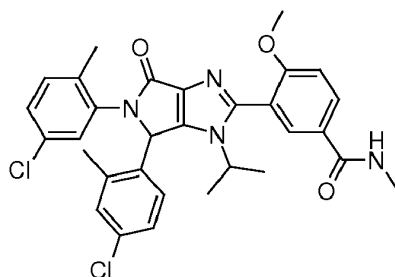
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521,4/523,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 20 Ejemplo 9: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



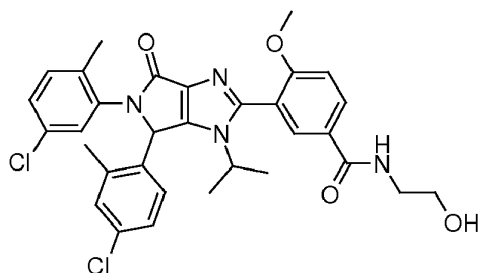
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio M. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,3/593,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 10: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N-metilbenzamida



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio K. t_R : 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577,3/579,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

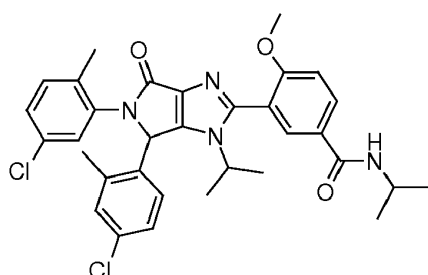
10 Ejemplo 11: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzamida



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio L. t_R : 1,10/1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,3/609,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

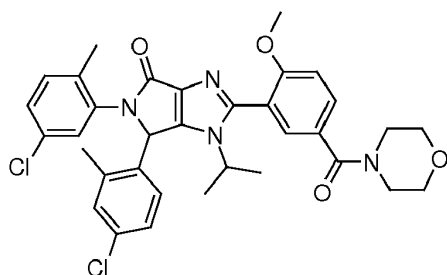
15 Ejemplo 12: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-4-metoxibenzamida

20



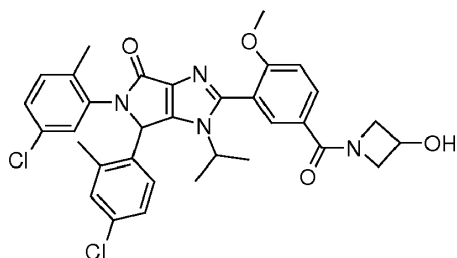
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio N. t_R : 1,23/1,26 min (LC-MS); (LC-MS 2); ESI-MS: 605,3/607,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 13: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



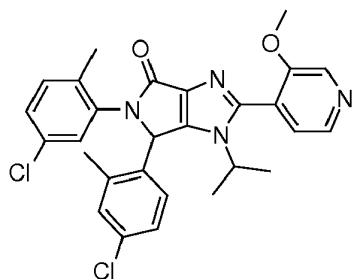
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio O. t_R : 1,16/1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 633,3/635,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 14: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[5-(3-hidroxiazetidino-1-carbonil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



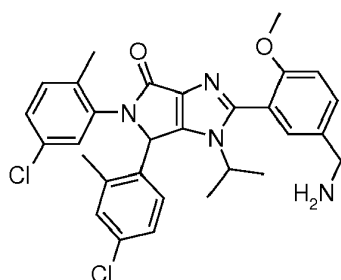
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio P. t_R : 1,09/1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619,3/621,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- Ejemplo 15: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



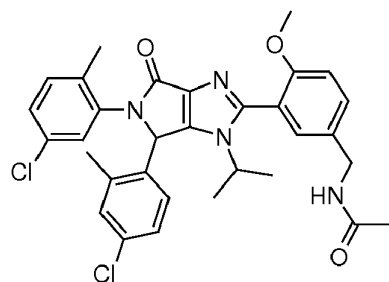
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 2-metoxipiridin-4-ilborónico. t_R : 1,16/1,19 min (LC-MS); ESI-MS: 521,3/523,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 20 Ejemplo 16: 2-(5-Aminometil-2-metoxifenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



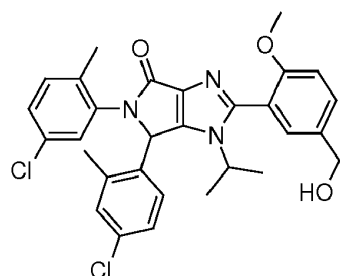
El producto del ejemplo 4 (135 mg, 0,25 mmol) se disolvió en THF (3,5 mL) y se añadieron níquel Raney (27 mg, 0,31 mmol) y solución de NH_4OH acuosa (30% en peso, 0,81 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 20 h. A continuación, se filtró sobre un lecho de celite y se concentró a presión reducida. El producto crudo restante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18, 30 x 100mm; 0,1% de TFA/acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo de 40-60%). t_R : 1,00/1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549,3/551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 17: N-[3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil]-acetamida



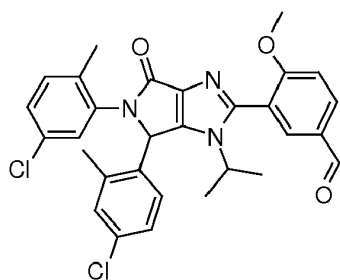
El producto del ejemplo 16 (30 mg, 0,05 mmol) se disolvió en THF (0,7 mL) y se añadió TEA (10 mL, 0,07 mmol). La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de acetilo (5 mL, 0,06 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 0,5 h. A continuación, se diluyó con EtOAc y salmuera y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo restante se trituró con acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco, que se aisló mediante filtración y se secó a presión reducida. t_R : 1,18/1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,2/593,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 18: 5-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



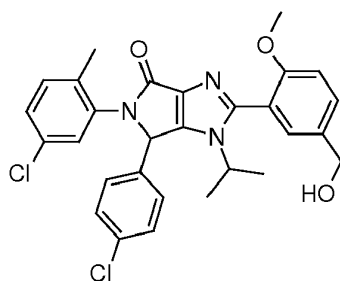
El producto del paso 18.1 (100 mg, 0,18 mmol) se disolvió en MeOH (3 mL) a t.a. y se añadió NaBH_4 (11 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a t.a. durante 0,5 h y, a continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El material crudo residual se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo de 50-70%, 16 min). t_R : 1,18/1,20 min (LC-MS2); ESI-MS: 550,3/552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 18.1: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzaldehído



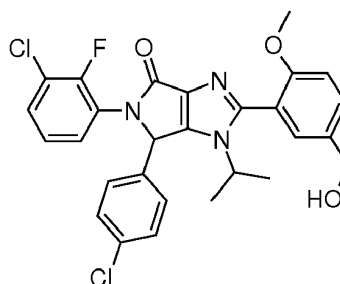
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico. t_R : 1,22/1,25 min (LC-MS2); ESI-MS: 548,3/550,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 19: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



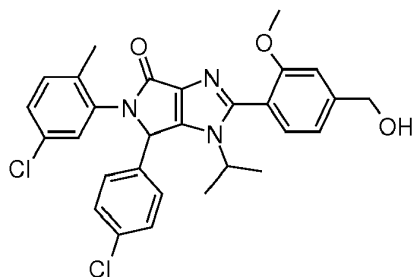
- 10 El compuesto del título se preparó en 2 pasos por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 18 utilizando el intermedio E y ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico. t_R : 1,15 min (LC-MS2); ESI-MS: 536,2/538,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- Ejemplo 20: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



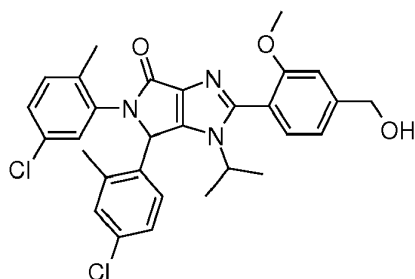
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento de 2 pasos descrito para el ejemplo 18 utilizando el intermedio G y ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico. t_R : 1,12 min (LC-MS2); ESI-MS: 540,3/542,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 20 Ejemplo 21: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



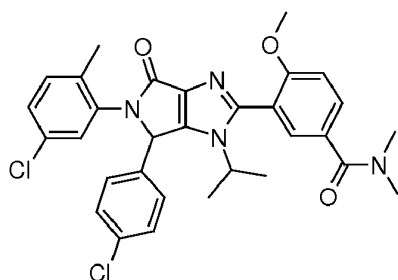
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio E y el intermedio R. t_R : 1,14 min (LC-MS2); ESI-MS: 536,2/538,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 22: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



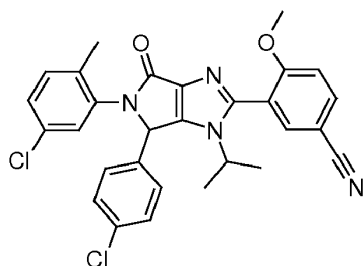
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento de 2 pasos descrito para el ejemplo 18 utilizando el intermedio F y el intermedio R. t_R : 1,17/1,20 min (LC-MS); ESI-MS: 550,2/552,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 23: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



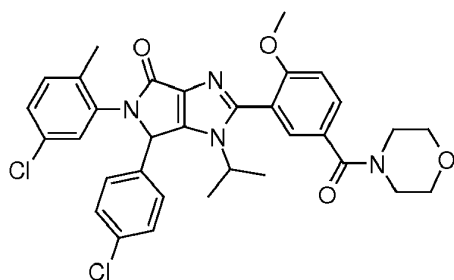
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del uso del intermedio E y el intermedio M. t_R : 1,14 min (LC-MS); ESI-MS: 577,2/579,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,04 (sep, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 0,52 (s a, 3H).

20 Ejemplo 24: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo



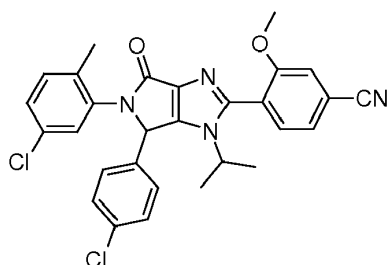
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del uso del intermedio E y ácido 5-ciano-2-metoxifenilborónico. t_R : 1,22 min (LC-MS2); ESI-MS: 531,2/533,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,06 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,01 (sep, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 0,53 (s a, 3H).

30 Ejemplo 25: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



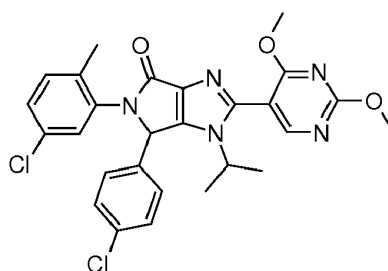
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del uso del intermedio E y el intermedio O. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619,2/621,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,06 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,01 (sep, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 0,53 (s a, 3H).

Ejemplo 26: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo



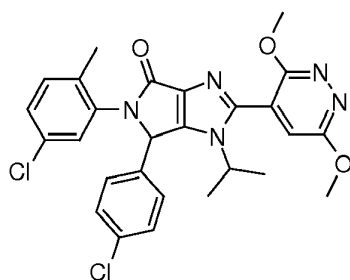
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del uso del intermedio E y el intermedio S. t_R : 1,23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531,1/533,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 27: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



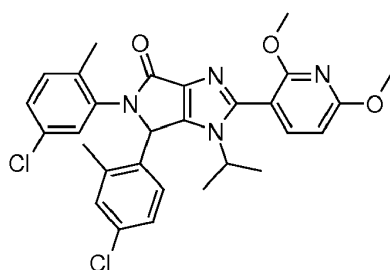
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del uso del intermedio E y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,2/540,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 4H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,15 (sep, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,42 (d, 3H), 0,49 (d, 3H).

Ejemplo 28: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(3,6-piridazin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio E y ácido 3,6-metoxipiridazin-4-ilborónico. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,2/540,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

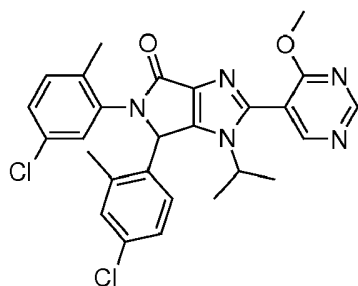
5 Ejemplo 29: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



10 Se añadió complejo de $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (33,1 mg, 0,041 mmol) a una mezcla calentada (80 °C) del intermedio F (200 mg, 0,405 mmol) y K_3PO_4 (344 mg, 1,62 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL), en argón. La temperatura se aumentó hasta 100 °C y se añadió ácido 2,6-dimetoxipiridin-3-ilborónico (89 mg, 0,487 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 100°C, se dejó que se enfriase hasta t.a., se diluyó con EtOAc/agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 3:1), seguido de trituración en Et_2O /hexano (4:1) para proporcionar 85 mg del compuesto del título. t_R : 1,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,3/553,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,31 (hexano/EtOAc, 3:1).

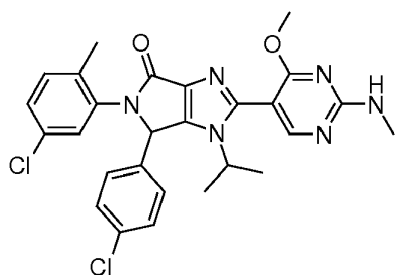
15 Ejemplo 30: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona

20



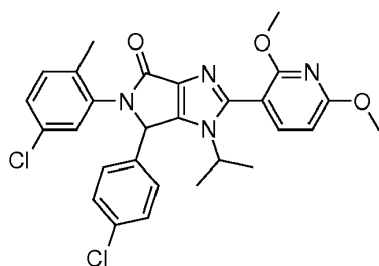
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio T (2,3 equiv) y agitando la mezcla de reacción durante 7 h a 100°C. Después de una cromatografía flash (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5) del producto crudo y la posterior trituración en Et_2O , el material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-70% de B en 30 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 522,2/524,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,12 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

30 Ejemplo 31: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



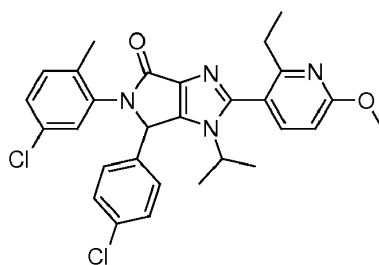
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, el intermedio Z (2 equiv), 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100°C . Después de una cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) del producto crudo y la posterior trituración en Et_2O , el material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 32: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



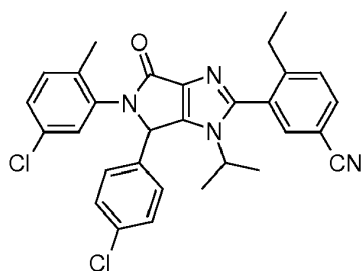
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de ácido 2,6-dimetoxipiridin-3-ilborónico, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100°C . El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 1:3) y posterior trituración en Et_2O . t_R : 1,35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,32 (hexano/ EtOAc , 1:3).

Ejemplo 33:



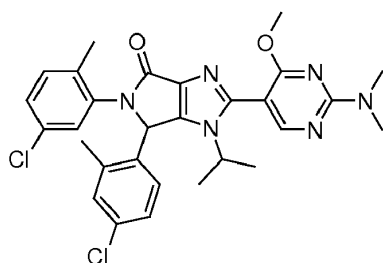
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de ácido 2-etil-6-metoxipiridin-3-ilborónico, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100°C . El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 1:3) y posterior trituración en Et_2O /hexano (1:4). t_R : 1,38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535,3/537,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,44 (hexano/ EtOAc , 1:3).

Ejemplo 34: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-etilbenzonitrilo



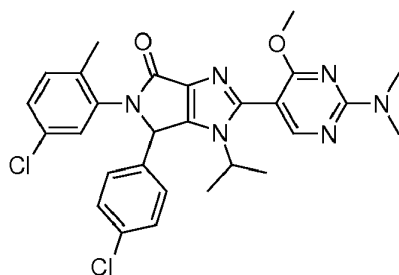
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,8 equivalentes de intermedio V, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100°C . El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 1:1) y posterior tritución en Et_2O . t_R : 1,34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529,2/531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,14 (hexano/ EtOAc , 1:1).

Ejemplo 35: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



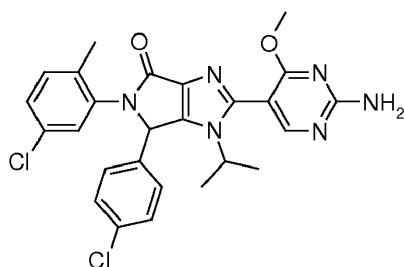
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 100°C . Después de una cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) del producto crudo y la posterior tritución en Et_2O , el material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,35/1,38 min (LC-MS 2); ESI-MS: 565,2/567,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 36: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



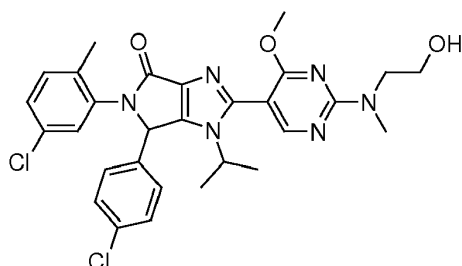
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 100°C . Después de una cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) y la posterior tritución en Et_2O , el material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,2/553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5); ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 0,54 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H), 1,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), [1,94 (s a) y 2,24 (s a), 3 H, rotámeros], 3,17 (s, 6 H), 3,88 (s, 3 H), 4,00-4,18 (m, 1 H), [6,11 (s a) y 6,58 (s a), 1 H, rotámeros], 7,10-7,40 (m, 6 H), 7,75 (s a, 1 H), 8,21 (s, 1 H).

Ejemplo 37: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona



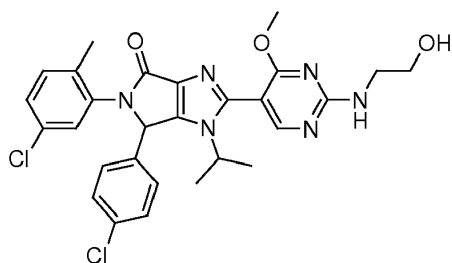
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 100°C . El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) y posterior trituración en Et_2O . t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 523,2/525,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,13 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5); ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ ppm 0,55 (d, $J = 6,26$ Hz, 3 H), 1,30 (d, $J = 6,65$ Hz, 3 H), [1,94 (s a) y 2,24 (s a), 3 H, rotámeros], 3,83 (s, 3 H), 4,10 (cd, $J = 6,71$, 6,5 Hz, 1 H), [6,10 (s a) y 6,58 (s a), 1 H, rotámeros], 7,00-7,45 (m, 8 H), 7,76 (s a, 1 H), 8,10 (s, 1 H).

Ejemplo 38: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxiethyl)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de intermedio X, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 2 h a 110°C . El producto crudo se cargó en una columna PL-Thiol MP-Resin de VARIAN (para eliminar trazas metálicas) y se eluyó con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó dos veces mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). La trituración del material resultante en Et_2O /hexano (1:1) proporcionó el compuesto del título. t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,3/583,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

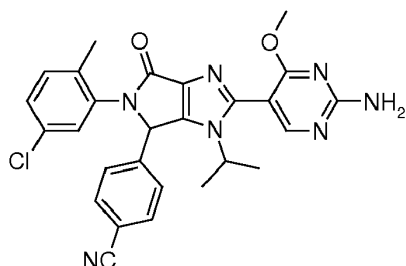
Ejemplo 39: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(2-hidroxiethylamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



- 30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de intermedio Y, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 1,5 h a 110°C . El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de

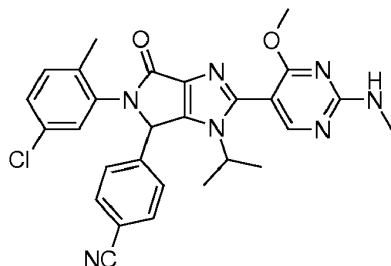
30-60% de B en 30 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R: 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Ejemplo 40: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-4-il]benzonitrilo



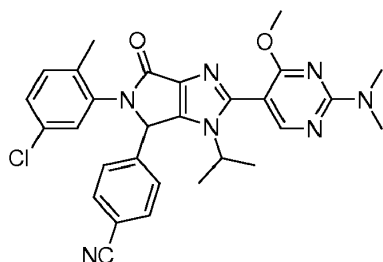
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H, 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 2 h a 110°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración en Et₂O. t_R: 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514,3/516,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,29 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Ejemplo 41: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-4-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H, 2 equivalentes de intermedio Z, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración en Et₂O. t_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 528,3/530,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

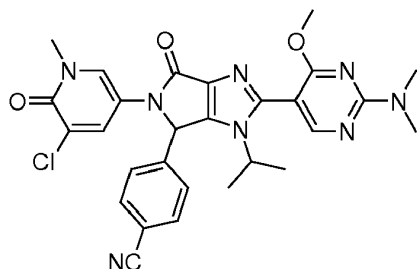
Ejemplo 42: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-4-il]benzonitrilo



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H, 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash

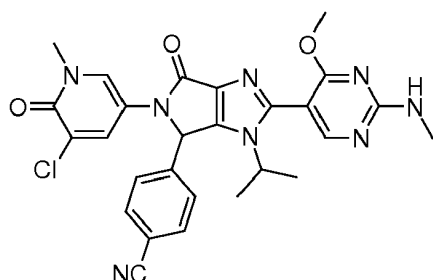
(CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración en Et₂O/hexano (1:1). t_R: 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,3/544,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,25 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

- 5 Ejemplo 43: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



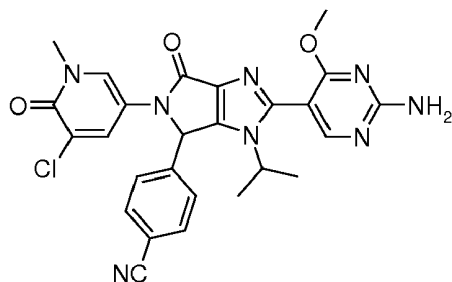
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AA, 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559,3/561,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

- 15 Ejemplo 44: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



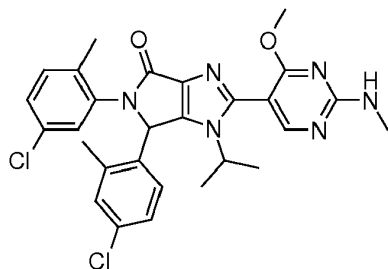
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AA, 2 equivalentes de intermedio Z, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 15 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-50% de B en 18 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración en Et₂O. t_R: 0,82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545,3/547,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

- 25 Ejemplo 45: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



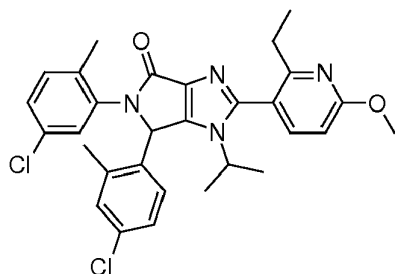
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AA, 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 15 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-50% de B en 18 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 0,73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531,3/533,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 46: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



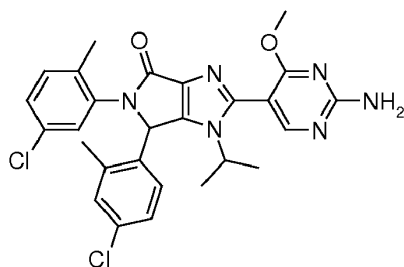
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,25/1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,2/553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 47: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



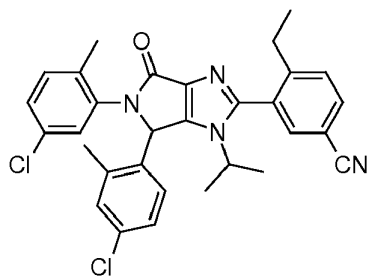
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando ácido 2-etil-6-metoxipiridin-3-ilborónico y agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 100°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 1:3) y posterior trituración en Et_2O /hexano (1:4). t_R : 1,43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549,3/551,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,40 (hexano/ EtOAc , 1:3).

Ejemplo 48: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona



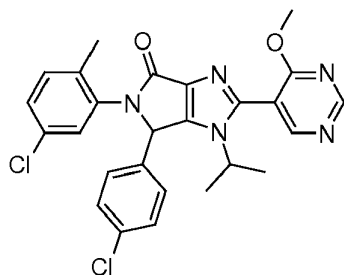
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 100°C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) y posterior trituración en Et_2O . t_R : 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,3/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,12 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

5 Ejemplo 49: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-etilbenzonitrilo



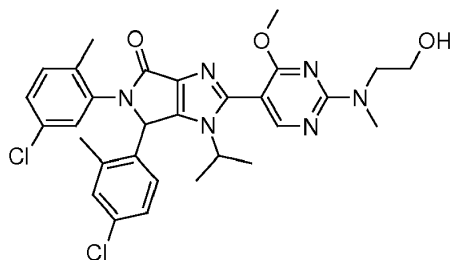
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 1,8 equivalentes de intermedio V, y 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/ EtOAc , 1:1) y posterior trituración en Et_2O . t_R : 1,30/1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543,3/545,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,13 (hexano/ EtOAc , 1:1).

15 Ejemplo 50: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 2 equivalentes de intermedio T, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 3 h a 100°C. Después de una cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5) del producto crudo y la posterior trituración en Et_2O , el material resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508,2/510,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,26 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

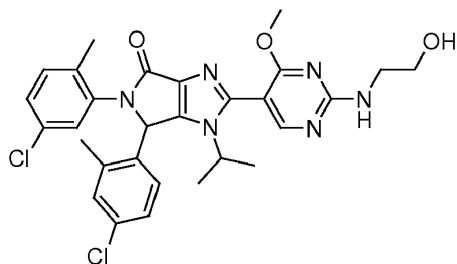
25 Ejemplo 51: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 1,5 equivalentes de intermedio X, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción

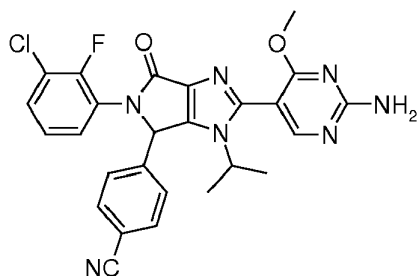
durante 2 h a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración del material resultante en Et₂O/hexano (1:1). t_R: 1,22/1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 595,3/597,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,14 (CH₂Cl)

Ejemplo 52: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(2-hidroxietilamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



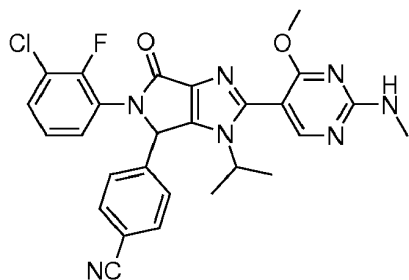
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 1,5 equivalentes de intermedio Y, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 1 h a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 30 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración del material resultante en Et₂O/hexano (1:1). t_R: 1,15/1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,3/583,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Ejemplo 53: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



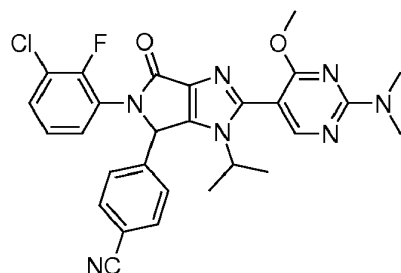
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB, 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) y trituración en Et₂O. t_R: 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518,2/520,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,28 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Ejemplo 54: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



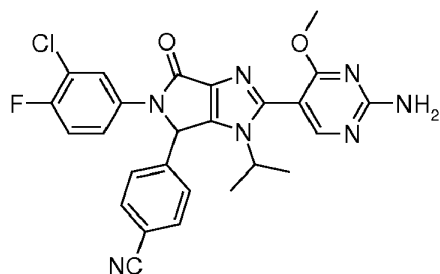
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB, 2 equivalentes de intermedio Z, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 20 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532,3/534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,23 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 55: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



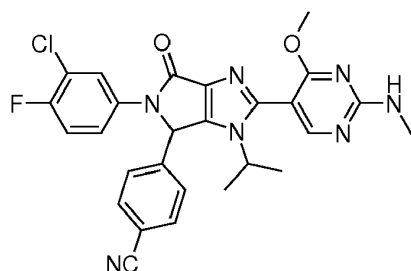
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB, 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,3/548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 56: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



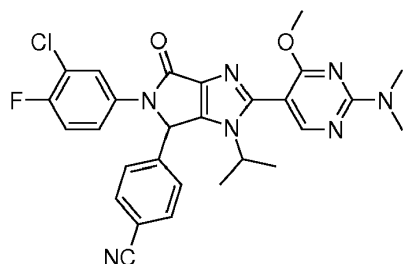
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AC, 2 equivalentes de intermedio U, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 0,99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518,3/520,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 57: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



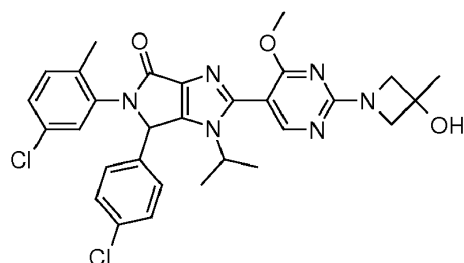
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AC, 2 equivalentes de intermedio Z, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 20 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532,3/534,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 58: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



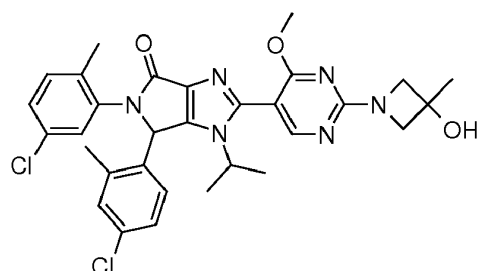
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AC, 2 equivalentes de intermedio W, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-70% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,3/548,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,30 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 59: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



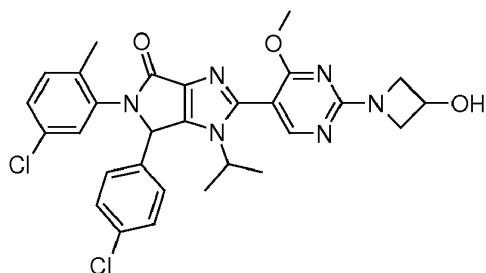
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de intermedio AD, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 593,3/595,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 60: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



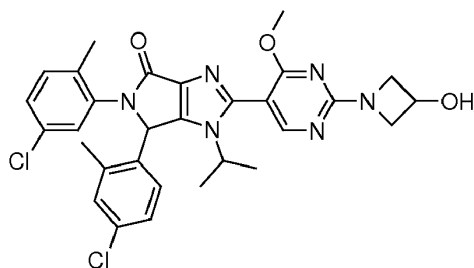
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 1,5 equivalentes de intermedio AD, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,17/1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,3/609,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,09 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 61: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



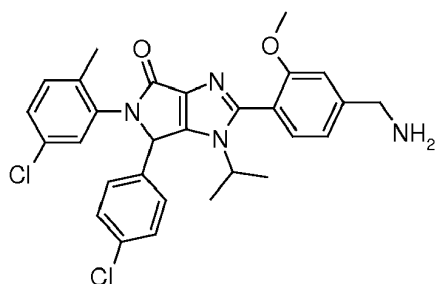
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio E, 1,5 equivalentes de intermedio AE, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) y trituración en Et_2O . t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 579,2/581,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,14 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 62: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



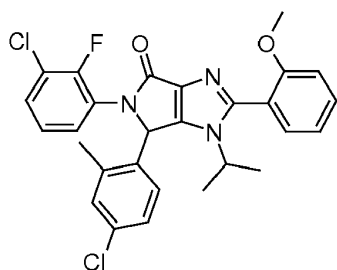
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando 1,5 equivalentes de intermedio AE, 0,15 equivalentes de complejo de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ y agitando la mezcla de reacción durante 30 min a 110 °C. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5), seguida de HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 20-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,14-1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 593,3/595,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,17 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 63: 2-(4-Aminometil-2-metoxifenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



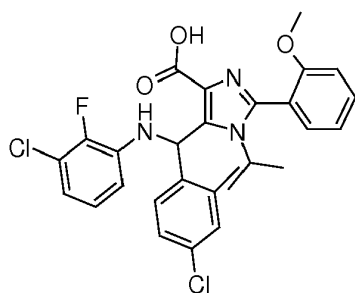
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16 utilizando el producto del ejemplo 26 como material de partida. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535,2/537,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 64: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol-4-ona



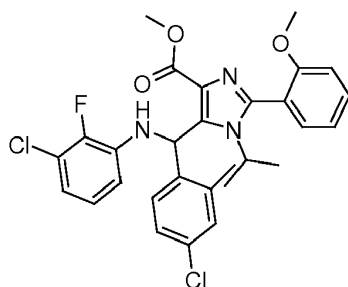
10 El producto del paso 64.1 (160 mg, 0,23 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se añadieron HATU (98 mg, 0,26 mmol) y NMM (77 μ L, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a t.a. y, a continuación, se calentó hasta 80 $^{\circ}$ C durante 2 h. Se dejó enfriar y se concentró. El material crudo residual se purificó mediante HPLC preparativa (columna xBridge 30 x 100 mm; 0,08% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo 5-100%). t_R : 1,29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524,2/526,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 64.1: Ácido 5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



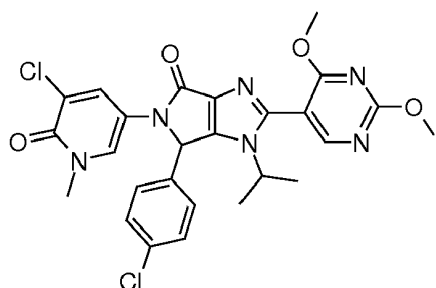
20 El producto del paso 64.2 (280 mg, 0,50 mmol) se disolvió en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL). Se añadió LiOH monohidratado (32 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 3 h. Todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el material crudo residual se sometió directamente al paso siguiente.

25 Paso 64.2: Éster metílico del ácido 5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



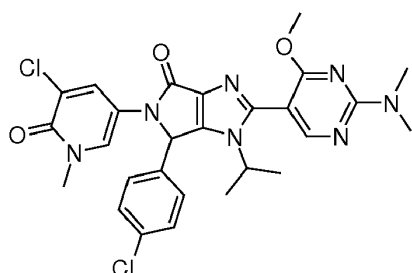
El Intermedio D (620 mg, 1,45 mmol) se disolvió en DCM (15 mL). Se añadieron TEA (366 mg, 0,5 mL, 3,61 mmol) y MsCl (331 mg, 2,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 6 h. Todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el mesilato crudo residual se disolvió de nuevo en DCM (10 mL). Se añadió 3-cloro-2-fluoroanilina (310 mg, 2,13 mmol) y se continuó agitando a t.a. durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron EtOAc (10 mL) y TEA (0,5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min a t.a. El precipitado blanco se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 100:0 → 1:1) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,42 min (LC-MS 2); ESI-MS: 556,3/558,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 65: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6,-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



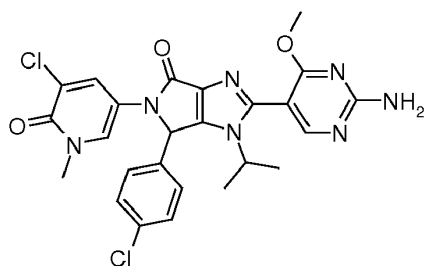
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio J y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 0,95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,4/557,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 66: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



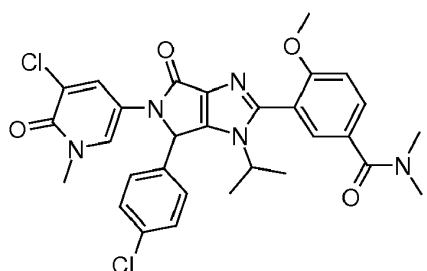
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio J y el intermedio W. t_R : 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568,3/570,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 67: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



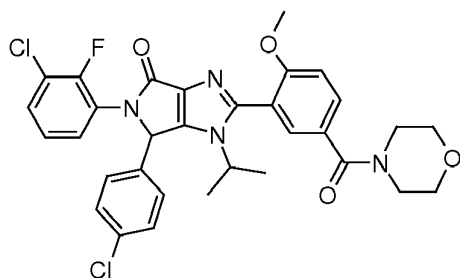
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio J y el intermedio U. t_R : 0,84 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,3/542,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 68: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



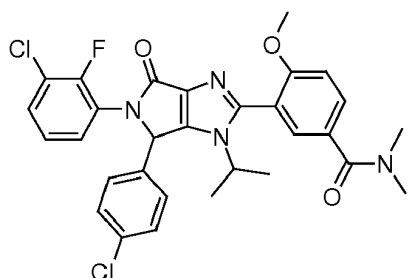
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio J y el intermedio M. t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 594,2/596,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 69: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



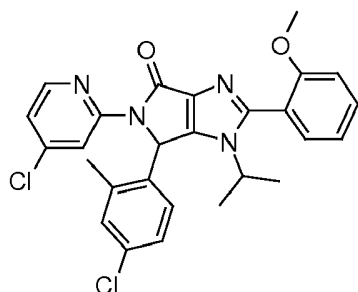
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio G y el intermedio O. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 623,2/625,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 20 Ejemplo 70: 3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



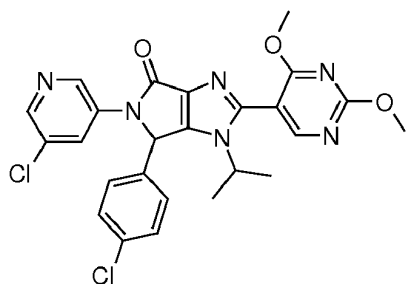
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio G y el intermedio M. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,2/583,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 71: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropirimidin-2-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



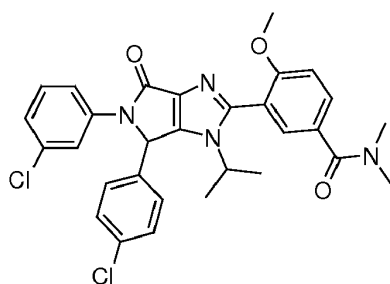
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio I y ácido 2-metoxifenilborónico. t_R : 1,37/1,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507,2/509,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 72: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



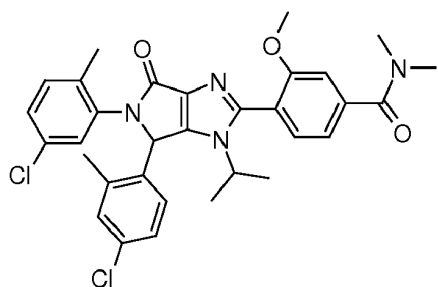
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AF y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525,2/527,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 73: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



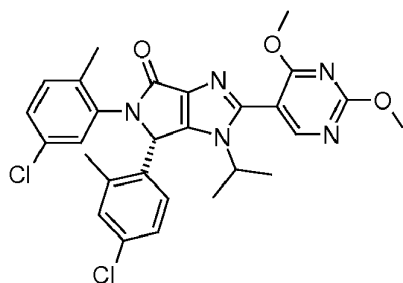
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio AG y el intermedio M, salvo que se utilizó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,1 equiv) y Na_2CO_3 (3,0 equiv) en lugar de K_3PO_4 . t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563,2/565,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 74: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



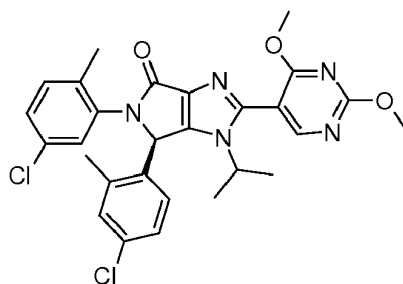
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio F y el intermedio AH. t_R : 1,17/1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,3/593,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 75: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



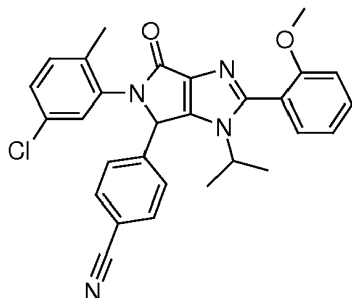
- 10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 7 (columna: Chiralcel OD 20 μ M, 5x50 cm, flujo de 80 mL/min, heptanos/EtOH 65:35). t_R : 5,80 min; > 99% de ee (Columna: Chiralcel OD H 5 μ M 4,6 x 250 mm (DIACEL). Flujo de 1,0 mL/min. heptanos /EtOH 65:35. Detección: UV 210 nm). t_R : 1,22/1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,54/8,52 (s, 1H; rotámeros), 7,95/7,88 (d, 1H; rotámeros), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87/6,67 (s, 1H; rotámeros), 4,16 (sep, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,34/2,30 (s, 3H; rotámeros); 1,92/1,90 (s, 3H; rotámeros), 1,30-12,6 (m, 3H; rotámeros), 0,68/0,59 (d, 3H; rotámeros).
- 15

Ejemplo 76: (R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



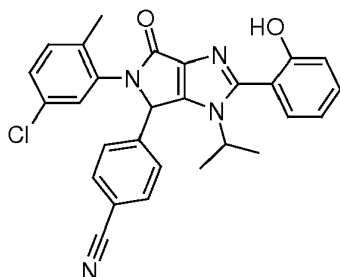
- 20 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 7 (columna: Chiralcel OD 20 δ M, 5x50 cm, flujo de 80 mL/min, heptanos/EtOH 65:35). t_R : 12,46 min (Columna: Chiralcel OD H 5 δ M 4,6 x 250 mm (DIACEL). Flujo de 1,0 mL/min. heptanos /EtOH 65:35. Detección: UV 210 nm); > 99% de ee (Columna: Chiralcel OD H 5 δ M 4,6 x 250 mm (DIACEL). Flujo de 1,0 mL/min. heptanos /EtOH 65:35. Detección: UV 210 nm). t_R : 1,22/1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552,3/554,3 $[M+H]^+$ (LC-MS2); 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,54/8,52 (s, 1H; rotámeros), 7,95/7,88 (d, 1H; rotámeros), 7,26-7,23 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,87/6,67 (s, 1H; rotámeros), 4,16 (sep, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,34/2,30 (s, 3H; rotámeros); 1,92/1,90 (s, 3H; rotámeros), 1,30-12,6 (m, 3H; rotámeros), 0,68/0,59 (d, 3H; rotámeros).
- 25

- 30 Ejemplo 77: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrólo[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



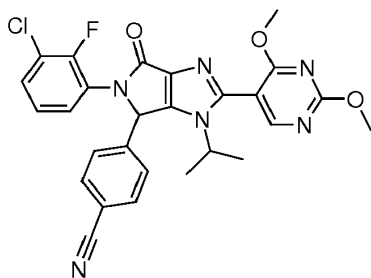
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio H y ácido 2-metoxifenilborónico. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497,3/499,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 78: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



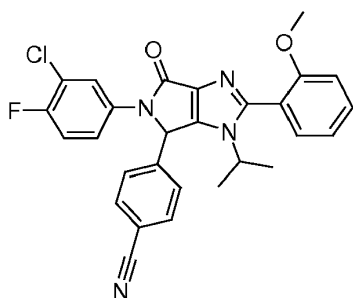
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio H y éster pinacólico del ácido 2-hidroxifenilborónico. t_R : 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483,3/485,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 10,05 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 3,77 (m, 3H), 0,51 (m, 3H).

15 Ejemplo 79: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



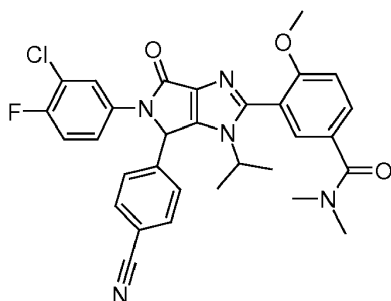
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AB y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 80: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



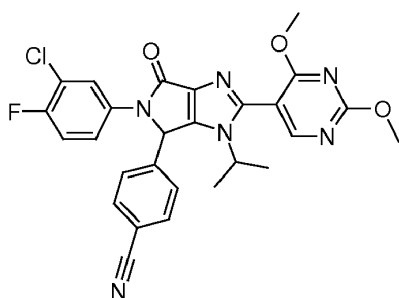
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AC y ácido 2-metoxifenilborónico. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501,3/503,5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 81: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



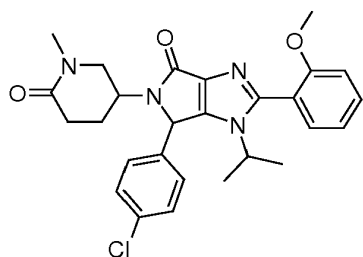
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AC y el intermedio M. t_R : 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572,3/574,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,83 (m, 3H), 7,62 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 1,37 (m, 3H), 0,42 (m, 3H).

- 15 Ejemplo 82: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



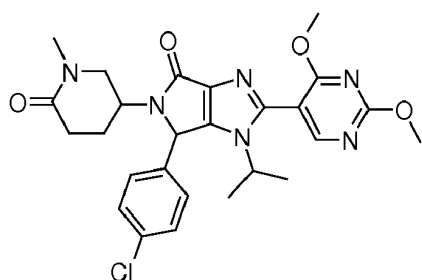
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AC y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,3/535,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,63 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,36 (m, 3H), 0,45 (m, 3H).

- 25 Ejemplo 83: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AI y ácido 2-metoxifenilborónico. t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 493,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

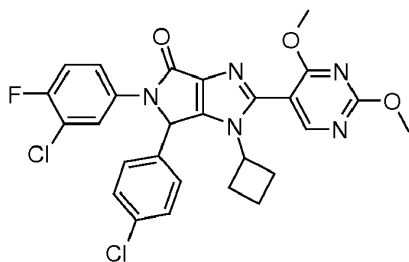
5 Ejemplo 84: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el intermedio AI y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 0,89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525,4/527,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

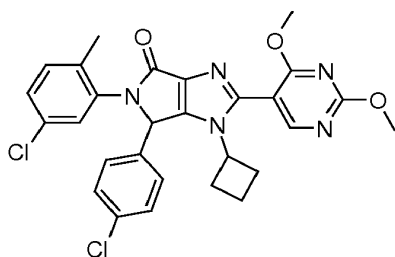
Ejemplo 85: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

15



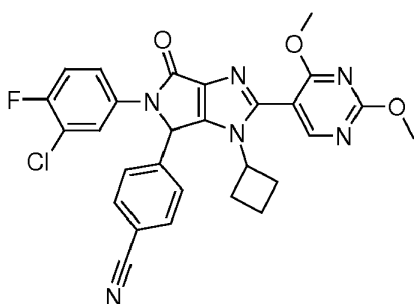
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio AK y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,2/556,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 86: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



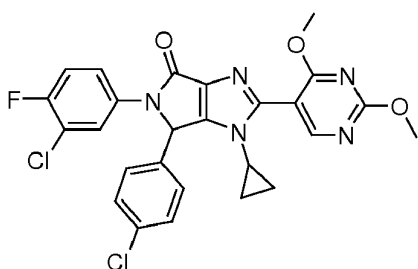
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio AL y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,0/552,0/552,7 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 87: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



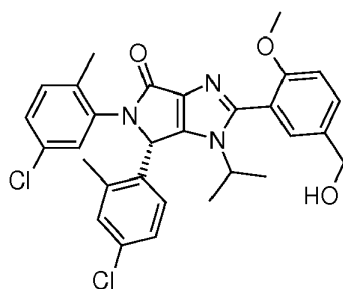
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio AM y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545,3/547,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 88: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



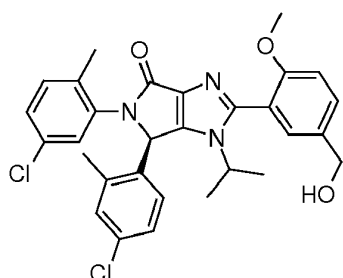
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29 utilizando el intermedio AN y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. t_R : 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,2/542,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 89: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



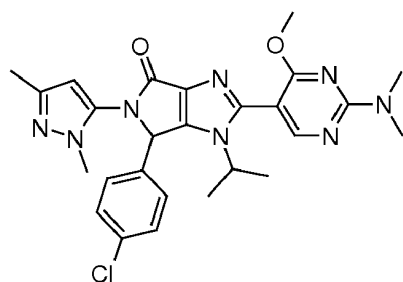
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 18 (columna: Chiralpak IA 250mm x 30mm x 5μM, flujo de 80 mL/min, isocrático 100% de EtOH). t_R : 1,75 min (Columna: Chiralpak IC 4,6 x 250 mm x 20 μM. Flujo: 1 mL/min. Fase móvil: EtOH/MeOH: 50:50).

5 Ejemplo 90: (R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



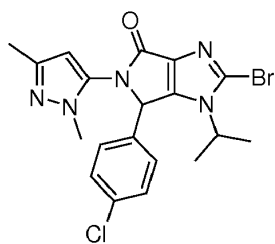
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 18 (columna: Chiralpak IA 250mm x 30mm x 5μM, flujo de 80 mL/min, isocrático 100% de EtOH). t_R : 2,65 min (Columna: Chiralpak IC 4,6 x 250 mm x 20 μM. Flujo: 1 mL/min. Fase móvil: EtOH/MeOH: 50:50).

15 Ejemplo 91: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



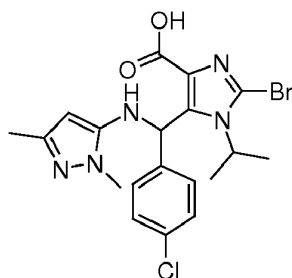
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 91.1 y el intermedio W. Después de completarse, la fase acuosa se eliminó con una pipeta. La mezcla de reacción se diluyó en MeOH, a continuación, se filtró a través de un cartucho StratoSphere SPE (SPE MP PL-Thiol) y se lavó con MeOH. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10). A continuación, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,29 (m, 3H), 0,51 (m, 3H).

Paso 91.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



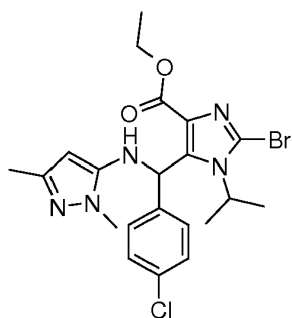
A una solución del producto del paso 91.2 (315 mg, 0,675 mmol) en CH₂Cl₂ (3,3 mL) se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (107 µl, 0,810 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a t.a. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con agua, a continuación, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional. *t_R*: 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 448,1/450,1/452,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 91.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



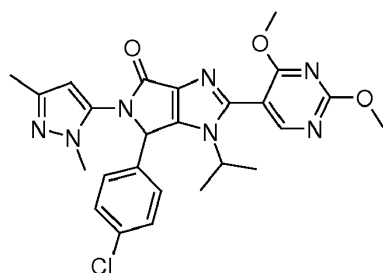
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 91.3. *t_R*: 0,90 min (LC-MS 3); ESI-MS: 466,1/468,1/470,2 [M+H]⁺ (LC-MS 3).

Paso 91.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



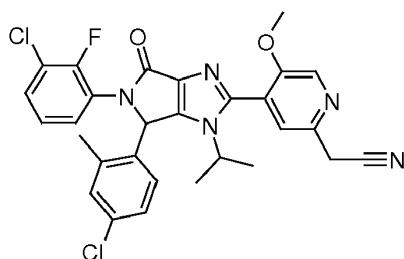
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando 5-amino-1,3-dimetilpirazol. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/EtOAc, 100:0 → 80:20). *t_R*: 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494,1/496,1/498,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,17 (CH₂Cl₂/EtOAc, 3:2).

Ejemplo 92: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



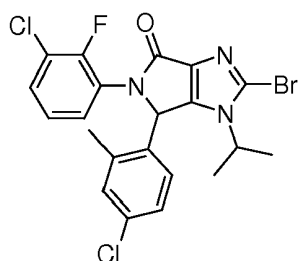
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 91, pero utilizando ácido 2,4-dimetilpirimidin-5-ilborónico. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508,2/510,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (m, 3H), 0,52 (m, 3H).

Ejemplo 93: {4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo



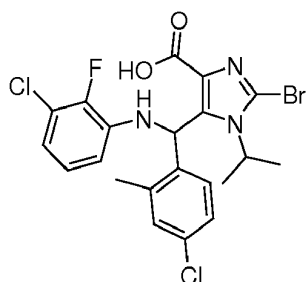
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando los productos de los pasos 93.1 y 93.4. La reacción se agitó a 80°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/ CH_2Cl_2 /EtOAc, 90:9:1 \rightarrow 0:95:5) para proporcionar el compuesto del título como una espuma béis. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564,1/566,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 93.1: 2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



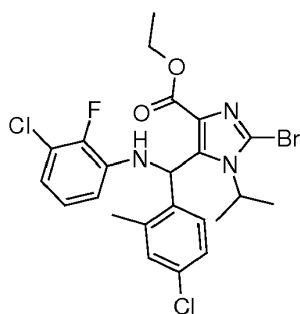
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 93.2. La reacción se llevó a cabo en 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R : 1,23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496,0/498,0/500,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 93.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



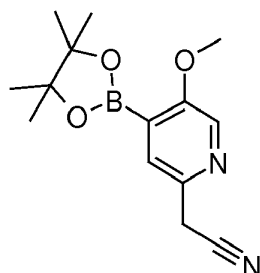
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto fue el paso 93.3. La mezcla se agitó a t.a durante 30 min. Se añadió una solución de ácido cítrico acuosa (1 M) hasta pH = 4 y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R: 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514,0/516,0/518,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 93.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



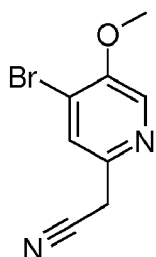
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio C y 3-cloro-2-fluoroanilina. La reacción se agitó a t.a. durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 90:1 → 65:35). A continuación, el residuo se trituró en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. t_R: 1,45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,0/544,0/546,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 93.4: [5-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-acetonitrilo



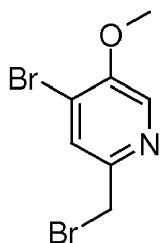
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 93.5. La mezcla de reacción se disolvió en tolueno, se filtró en Hyflo y las aguas madre se concentraron para proporcionar el compuesto del título (60% de pureza). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 8,33 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (s, 6H).

Paso 93.5: (4-Bromo-5-metoxipiridin-2-il)-acetonitrilo



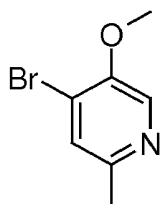
- 5 Una suspensión del producto del paso 93.6 (1,2 g, 4,3 mmol), KCN (417 mg, 6,4 mmol) y aliquat 336 (35 mg, 0,085 mmol) en H₂O se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se disolvió en CH₂Cl₂, se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 1:1). t_R: 3,83 min (HPLC 1).

Paso 93.6: 4-Bromo-2-bromometil-5-metoxipiridina



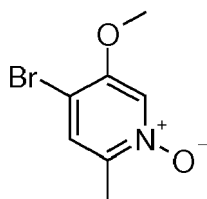
- 10 Una solución del producto del paso 93.7 (1,9 g, 9,4 mmol), NBS (1,8 g, 9,9 mmol), AIBN (15 mg, 0,094 mmol) y peróxido de benzoilo (23 mg, 0,094 mmol) en CCl₄ (2 mL) se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 70:30). t_R: 0,90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 279,9/281,9/283,9 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 15 Paso 93.7: 4-Bromo-5-metoxi-2-metilpiridina



- 20 A una solución del producto del paso 93.8 (150 mg, 0,7 mmol) en CHCl₃ (2 mL) a 10°C se añadió gota a gota PBr₃ (78 µL, 0,826 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h, a continuación, a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se cristalizó (CH₂Cl₂/TBME). t_R: 0,69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202,0/204,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

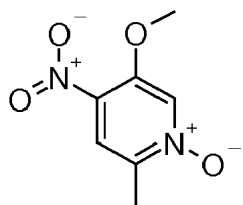
- 25 Paso 93.8: 1-Óxido de 4-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina



El producto del paso 93.9 (1,9 g, 10,3 mmol) y bromuro de acetilo (22,9 mL, 310 mmol) se añadió a AcOH (40 mL) y la reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se concentró (1/3) y se añadió una solución de NaOH. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se cristalizó (EtOAc/TBME). t_R : 0,54 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218,1/220,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5

Paso 93.9: 1-Óxido de 5-metoxi-2-metil-4-nitropiridina

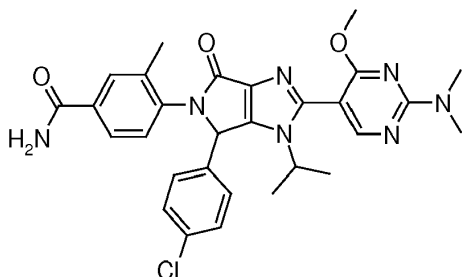


Se añadió 1-óxido de 5-metoxi-2-metilpiridina (6 g, 43,1 mmol) y ácido nítrico (18,4 mL, 431 mmol, 1,48 g/mL) a AcOH (50 mL) y la reacción se agitó a 90 °C durante 6 h. La mezcla se concentró (1/4) y se neutralizó a 0°C fue la adición de hidróxido amónico. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto cristalizó durante la concentración. t_R : 0,50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 185,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10

Ejemplo 94: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida

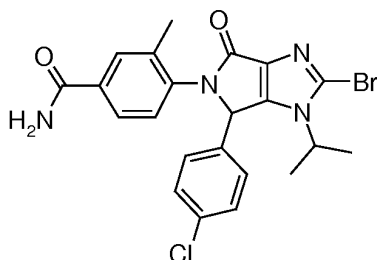
15



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 94.1 y el intermedio W. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-40% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

20

Paso 94.1: 4-[2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida

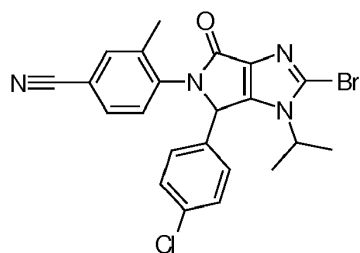


25

Una solución del producto del paso 94.2 (1,4 g, 3,0 mmol) en H₂SO₄ concentrado (31,8 mL, 596 mmol) se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y H₂O, se neutralizó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. t_R : 0,93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487,0/489,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

30

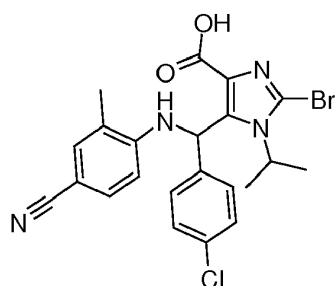
Paso 94.2: 4-[2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 94.3. El producto se trituro en EtOAc y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 469,2/471,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5

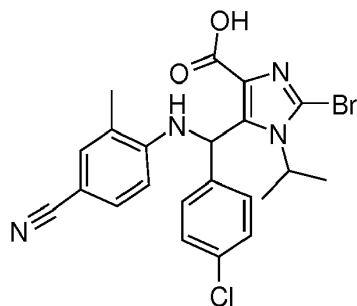
Paso 94.3: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(4-ciano-2-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 94.4. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487,2/489,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10

Paso 94.4: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(4-ciano-2-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

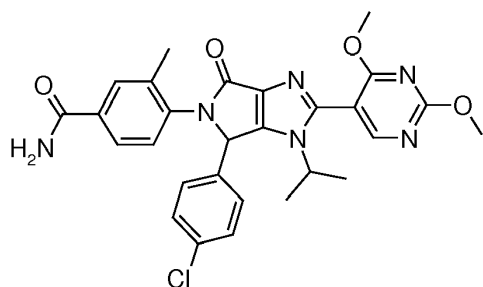


El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 4-amino-3-metilbenzonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se extrajo con HCl 1 M y con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se trituro en Et_2O , la suspensión se filtró y el sólido se secó en HV. t_R : 1,30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515,2/517,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15

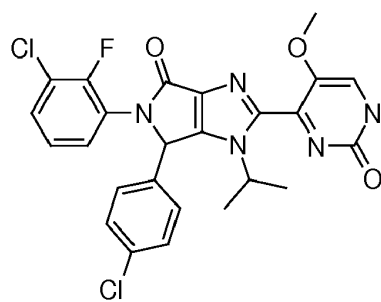
20

Ejemplo 95: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida



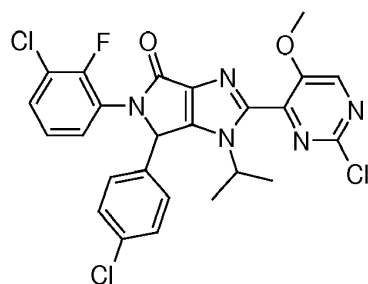
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 94.1 y ácido 2,4-dimetilpirimidin-5-borónico. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μ m, flujo de 100 mL/min, grad. 25-30% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 547,2/549,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 96: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



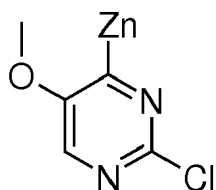
A una solución del producto del paso 96.1 (20 mg, 0,04 mmol) en dioxano/H₂O (800 μ l, 1:1) se añadió K₂CO₃ (9,1 mg, 0,07 mmol) y DABCO (2,0 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 h. Se añadieron EtOAc y H₂O y las fases se separaron. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 μ m, flujo de 100 mL/min, grad. 18-23% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 528,2/530,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 96.1: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



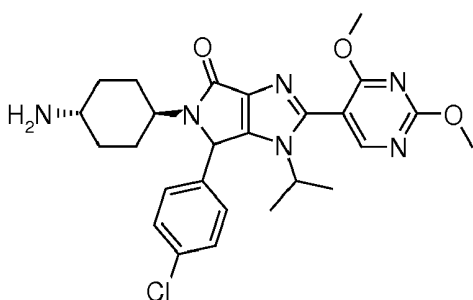
A una solución de intermedio G (300 mg, 0,6 mmol) en dioxano (6,4 mL) se añadió Pd(PPh₃)₄ (144 mg, 0,1 mmol), a continuación, el producto del paso 96.2 (487 mg, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h y a 80°C durante 1 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 96.2: (2-Cloro-5-metoxipirimidin-4-il)zinc



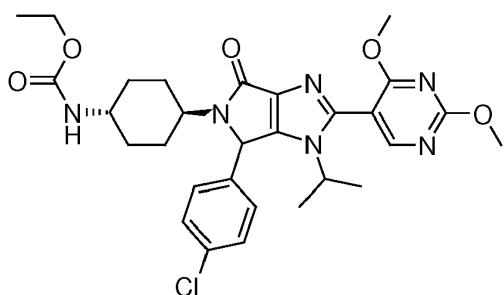
Una solución de ZnCl anhidro (400 mg, 2,9 mmol) y complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio-cloruro de litio, 1 M en THF (5,5 mL, 5,53 mmol) se agitó a TA durante 16 h. A continuación, se añadió gota a gota 2-cloro-5-metoxipirimidina (800 mg, 5,53 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1h. El producto se utilizó como una solución madre para el siguiente paso.

Ejemplo 97: 5-(4-Aminociclohexil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



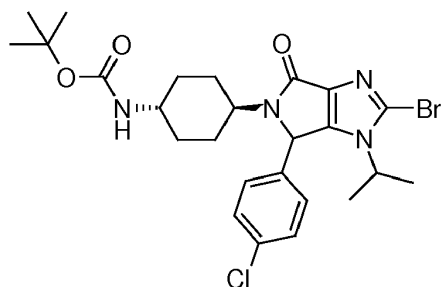
Una solución del producto del paso 97.1 (158 mg, 0,2 mmol) y TFA (359 μ L, 4,65 mmol) se agitó a t.a. durante 1 h. A 0°C, el pH se ajustó a 8 con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna Atlantis, Flujo: 23 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 7 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = acetonitrilo) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,3/513,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 97.1: Éster etílico del ácido {4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexil}-carbámico



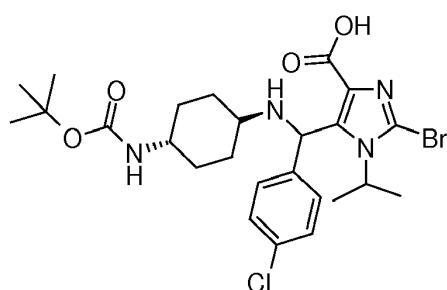
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 97.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 75:25 \rightarrow 0:100). t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 611,5/613,5 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 97.2: Éster *tert*-butílico del ácido {4-[2-bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexil}-carbámico



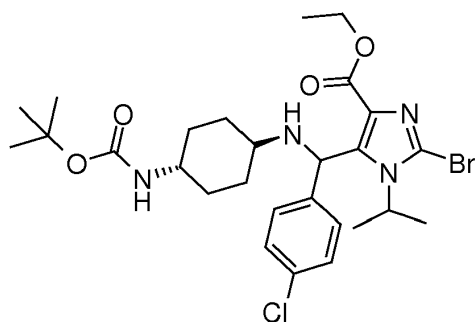
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto fue el paso 97.3. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 70:30 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,2/553,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 97.3: Ácido 2-bromo-5-[(4-*tert*-butoxicarbonilaminociclohexilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



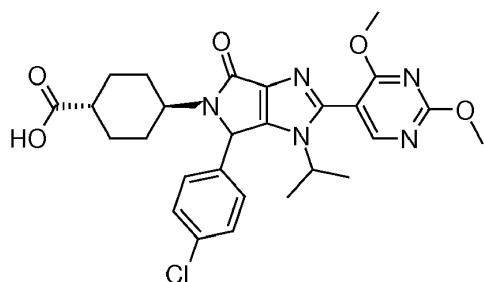
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 97.4. t_R : 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569,3/571,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 97.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-*tert*-butoxicarbonilaminociclohexilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



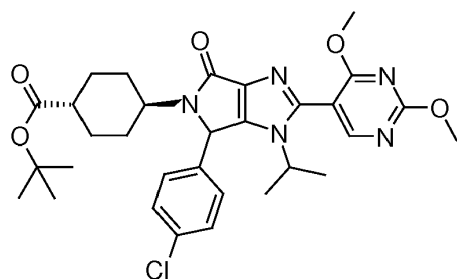
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y *trans*-1-boc-amino-1,4-ciclohexanodiamina. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80:20 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597,3/599,5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 98: Ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico



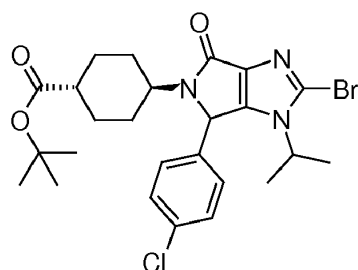
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 98.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 8:2). *t_R*: 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Paso 98.1: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico



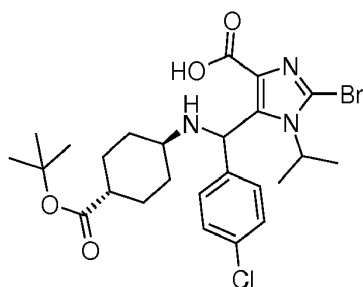
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 98.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80:20 → 0:100). *t_R*: 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 596,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Paso 98.2: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[2-bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico



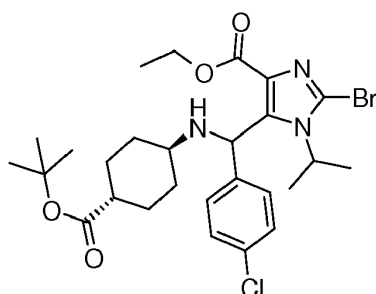
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto fue el paso 98.3. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 70:30 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536,3/538,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Paso 98.3: Ácido 2-bromo-5-[(4-*tert*-butoxicarbonilciclohexilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



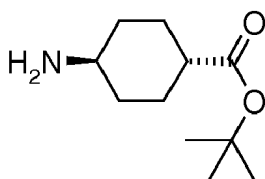
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto fue el paso 98.4. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,3/556,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 98.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-*tert*-butoxicarbonilciclohexilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



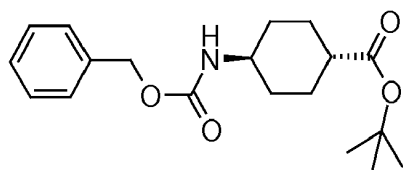
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 98.5. La reacción se llevó a cabo a 45 °C. La mezcla resultante se diluyó en H₂O y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). t_R : 1,48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 584,3/584,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 98.5: Éster *tert*-butílico del ácido 4-aminociclohexanocarboxílico



20 Una mezcla del compuesto preparado en el paso 98.6 (1,3 g, 3,4 mmol) y Pd/C al 10% (113 mg) en MeOH (25 mL) se agitó durante 1 h a t.a. en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con THF y MeOH y se concentró. t_R : 0,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 200,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

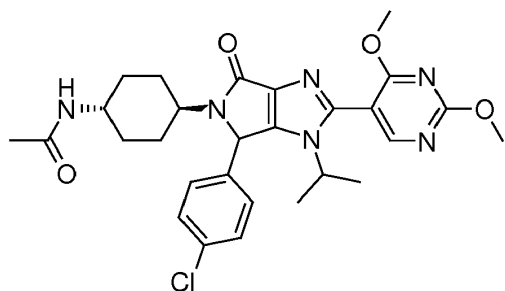
Paso 98.6: Éster *tert*-butílico del ácido 4-benzoyloxycarbonilaminociclohexanocarboxílico



25 A una suspensión de ácido (1*R*, 4*R*)-4-benzoyloxycarbonilaminociclohexanocarboxílico (1 g, 3,6 mmol) en tolueno (20 mL) a 40°C se añadió di-*tert*-butoximetildimetilamina (8,0 mL, 33,5 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 10 h. La

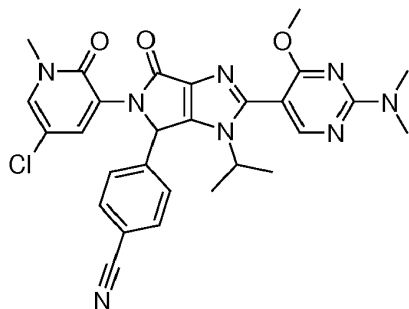
mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de solución de NaHCO_3 acuosa saturada y H_2O (1:1). La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional para el siguiente paso. t_R : 5,46 min (HPLC 2); ESI-MS: 332,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (MS 1).

Ejemplo 99: *N*-{4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-ciclohexil}-acetamida



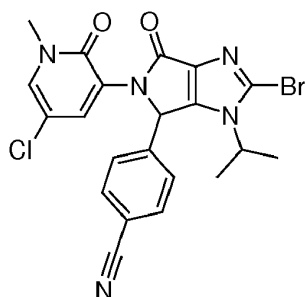
A una solución del producto del ejemplo 97 (60 mg, 0,2 mmol) y TEA (33 μL , 0,2 mmol) se añadió anhídrido acético (13 μL , 0,1 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 in. La mezcla se diluyó en H_2O y EtOAc. Las fases se separaron y las fases orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 97:3 \rightarrow 80:20) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 100: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo



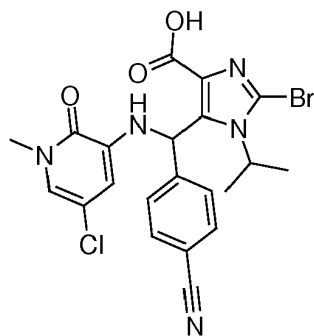
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 100.1 y el intermedio W. La reacción se llevó a cabo a 110°C . El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), a continuación, el residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559,4/561,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,18-4,00 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,16 (s, 6H), 1,31 (d, 3H), 0,46 (d, 3H).

Paso 100.1: 4-[2-Bromo-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo



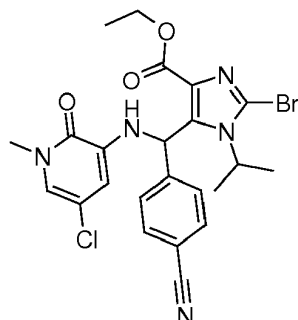
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 100.2. t_R : 0,87 min (LC-MS 2); ESI-MS: 486,1/488,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 100.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



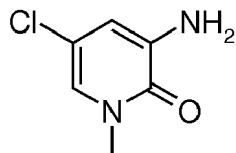
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 100.3. Después de la extracción, el residuo se trituro en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 504,2/506,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 100.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



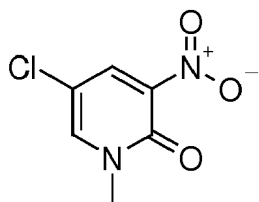
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio H3 y el producto del paso 100.4. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 72 h. Después de la cromatografía flash, el producto se trituro en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 532,3/534,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 100.4: 3-Amino-5-cloro-1-metil-1H-piridin-2-ona



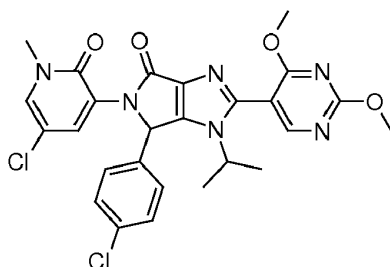
Una mezcla del compuesto preparado en el paso 100.5 (1,7 g, 9 mmol) y níquel Raney (300 Mg) en MeOH (100 mL) y THF (30 mL) se agitó durante 16,5 h a t.a., en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 30:70) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,52 min (LC-MS 2); ESI-MS: 159,1/161,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2), R_f = 0,22 (hexano/EtOAc, 3:7).

Paso 100.5: 5-Cloro-1-metil-3-nitro-1H-piridin-2-ona



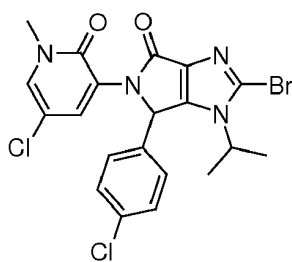
Una mezcla de NaH (577 mg, 14,4 mmol) y 5-cloro-2-hidroxi-3-nitropiridina (2,1 g, 12,0 mmol) en DMF (21 mL) se agitó durante 1 h a 5°C. Se añadió yoduro de metilo (1,1 mL, 18,0 mmol). Se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta t.a., se agitó durante la noche, se enfrió hasta 0 °C, se desactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se utilizó sin purificación adicional. *t_R*: 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 189,1/191,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo de referencia 101: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



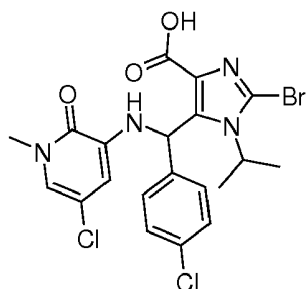
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 101.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5), a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-80% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f*=0,19 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Paso 101.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



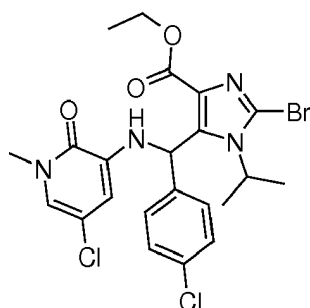
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 101.2. Después de la extracción, el residuo se trituroó en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 495,0/497,1/499,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 101.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



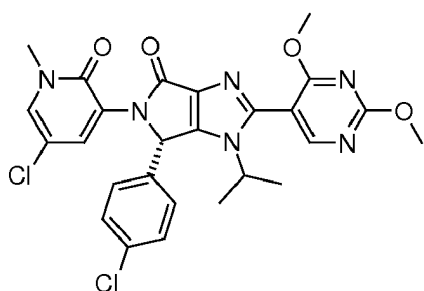
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 101.3. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513,2/515,1/517,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Paso 101.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



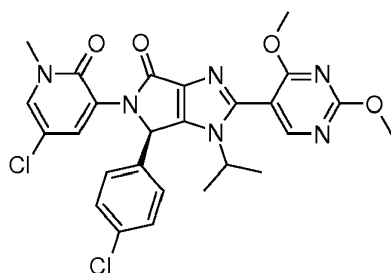
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 100.4. Después de la extracción, el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,1/543,1/545,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Ejemplo de referencia 102: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



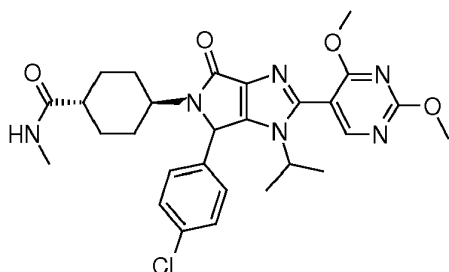
20 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 101. (Columna: Chiralpak AD, 76,5 x 390 mm. Flujo de 120 mL/min. hexano/EtOH/MeOH 50:25:25). *t_R*: 5,5 min (Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. hexano/EtOH/MeOH 50:25:25); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,51 (d, 3H).

25 Ejemplo 103: (R)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



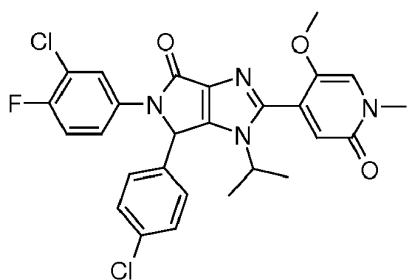
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 101. (Columna: Chiralpak AD, 76,5 x 390 mm. Flujo de 120 mL/min. hexano/EtOH/MeOH 50:25:25). t_R : 10,9 min (Columna: Chiralpak AD, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. hexano/EtOH/MeOH 50:25:25). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,51 (d, 3H).

Ejemplo 104: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico



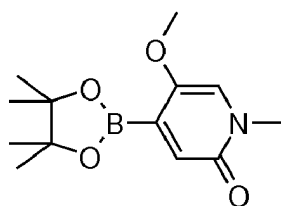
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio K, pero utilizando el producto del ejemplo 98 y clorhidrato de *N*-metilamina. La reacción se llevó a cabo a 50 °C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 97:3 → 80:20). El residuo se trituro en éter isopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,4/555,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2), 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,42 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,29 (m, 3H), 1,07-2,47 (m, 10H), 0,40 (m, 3H).

Ejemplo 105: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 105.1 y el intermedio Q. t_R : 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,2/543,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

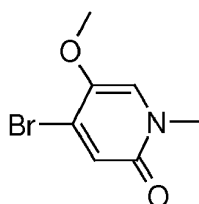
Paso 105.1: 5-Metoxi-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 105.2. La reacción se llevó a cabo a 110°C. Después de que la reacción se completase, la mezcla de reacción se suspendió en tolueno, se filtró. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título.

5

Paso 105.2: 4-Bromo-5-metoxi-1-metil-1H-piridin-2-ona

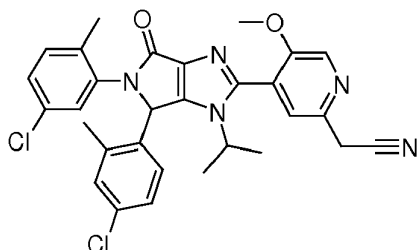


10

Una solución de 4-bromo-2-cloro-5-metoxipiridina (1 g, 4,5 mmol) en sulfato de dimetilo (1,9 mL, 19,5 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 h en un tubo sellado. Después de enfriar, se añadieron acetonitrilo y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y la mezcla se agitó a t.a. durante el fin de semana. Se añadió DCM y se extrajo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,57 min (LC-MS 2); ESI-MS: 218,0/220,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15

Ejemplo 106: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo

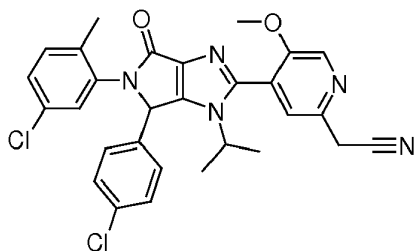


20

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 93.4 y el intermedio F. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99,5:0,5 → 95:5). t_R: 1,17-1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560,2/562,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

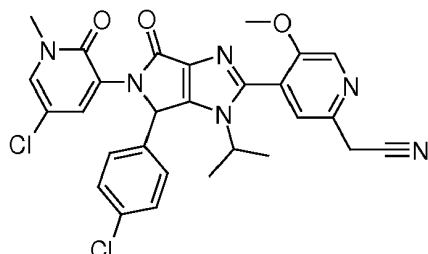
Ejemplo 107: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo

25



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 93.4 y el intermedio E. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99,5:0,5 → 95:5). *t_R*: 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,2/548,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

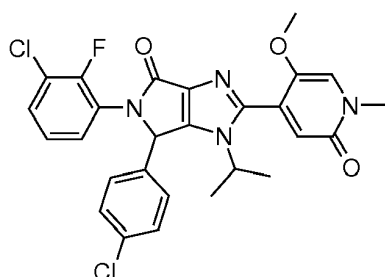
- 5 Ejemplo 108: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los productos de los pasos 93.4 y 101.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99,5:0,5 → 90:10). *t_R*: 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563,2/565,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

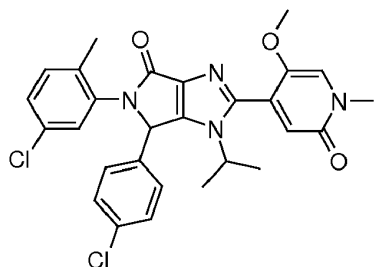
Ejemplo 109: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona

15



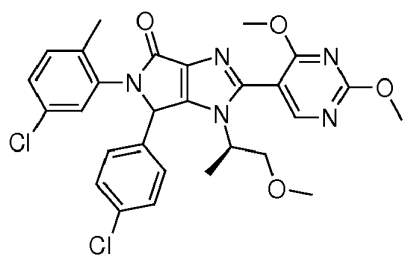
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 105.1 y el intermedio G. *t_R*: 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,3/543,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 20 Ejemplo 110: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



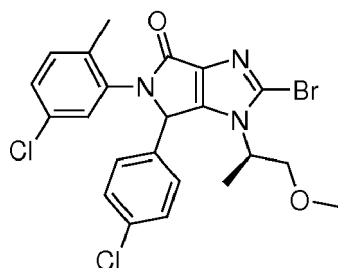
- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 105.1 y el intermedio E. Después de la primera purificación en HPLC preparativa, el producto se purificó por cromatografía SFC (Columna DEAP, 250 x 30 mm, 5 μm, flujo de 100 mL/min, grad. de 15-20% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,3/539,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 30 Ejemplo 111: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



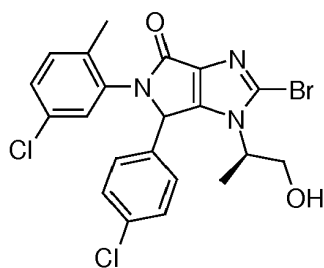
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 97,1, pero utilizando el producto del paso 111.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568,2/570,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 1:4); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,45-8,42 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42-7,13 (m, 6H), 6,63-6,50 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 6H), 3,54-3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 3H), 0,56 (m, 3H).

Paso 111.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



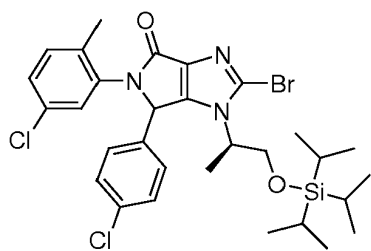
A una solución del producto del paso 111.2 (122 mg, 0,2 mmol) en DME (2,4 mL) se añadió óxido de plata (141 mg, 0,6 mmol) y yoduro de metilo (305 μ l, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C durante 40 h. Se añadió MeOH y la mezcla de reacción se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508,0/510,0/512,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

Paso 111.2: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



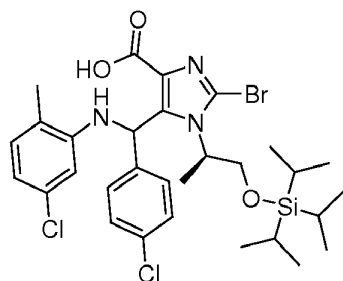
A una solución del producto del paso 111.3 (417 mg, 0,6 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C se añadió TBAF (1,2 mL, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de $NaHCO_3$ 1 M. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 40:60 → 0:100). t_R : 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494,0/496,1/498,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 111.3: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



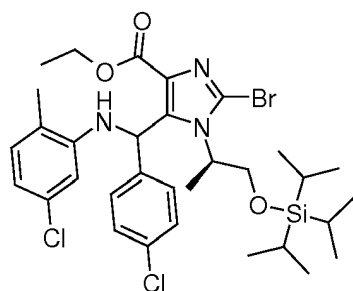
5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 111.4. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 1:1). A continuación, el residuo se trituró en éter diisopropílico, se filtró y se concentró. t_R : 1,63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 650,3/652,3/654,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 111.4: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-1H-imidazol-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 111.5. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1). t_R : 1,67 min (LC-MS 2); ESI-MS: 668,4/670,4/672,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

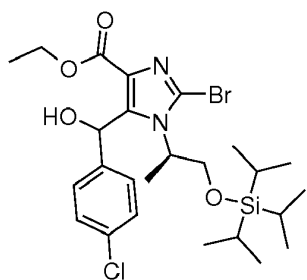
15 Paso 111.5: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-1H-imidazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.3, pero utilizando el producto del paso 111.6 y 5-cloro-2-metilanilina. t_R : 1,80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 696,4/698,4/700,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 4:1).

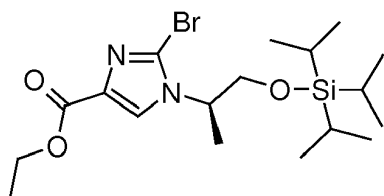
Paso 111.6: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-1H-imidazol-4-carboxílico

25



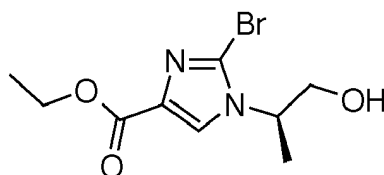
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el producto del paso 111.7. La reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl acuosa 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 60:40). t_R : 1,63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573,3/575,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,18 (heptano/EtOAc, 3:1).

Paso 111.7: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxyetil)-1H-imidazol-4-carboxílico



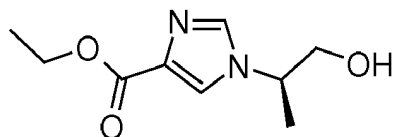
A una solución del producto del paso 111.8 (1,5 g, 5,5 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió TIPS-Cl (1,8 mL, 8,3 mmol) e imidazol (622 mg, 9,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla se vertió en una solución de ácido cítrico 1 M y extracción con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 4:1). t_R : 1,50 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433,4/435,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,17 (heptano/MeOH, 3:1).

Paso 111.8: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



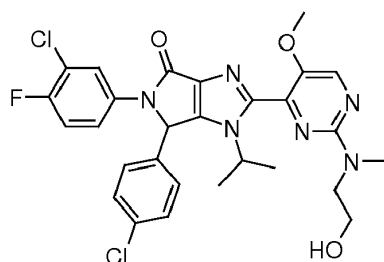
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A, pero utilizando el producto del paso 111.9. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 70 h. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). t_R : 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277,0/279,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,27 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Paso 111.9: Éster etílico del ácido 1-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



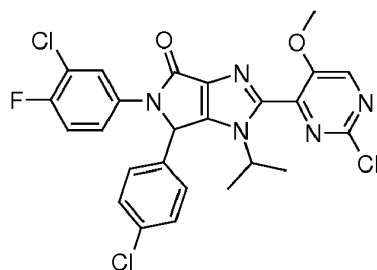
Una solución del producto del paso A2 (18,1 g, 100 mmol) y D-alaninol (17,3 g, 230 mmol) se agitó a 70°C durante 6 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). t_R : 0,49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,11 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 112: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



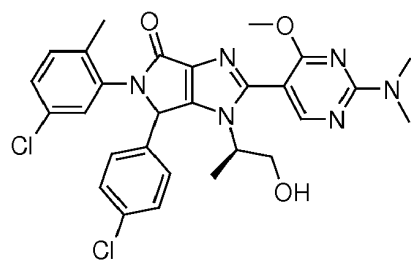
- 5 A una solución del producto del paso 112.1 (50 mg, 0,05 mmol) en NMP (0,6 mL) se añadió *N*-metiletanolamina (0,5 mL, 0,05 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se disolvió en tolueno y H₂O y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía SFC (Columna Diol, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 18-23% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,3/587,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10 Paso 112.1: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



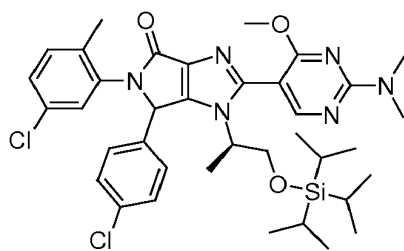
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.1, pero utilizando el intermedio Q. La reacción se llevó a cabo a 85 °C durante 1 h. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10). *t_R*: 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,4/548,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

20 Ejemplo 113: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



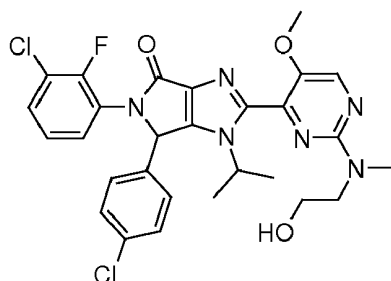
- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.2, pero utilizando el producto del paso 113.1. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 80:20). *t_R*: 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567,1/569,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,12 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Paso 113.1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



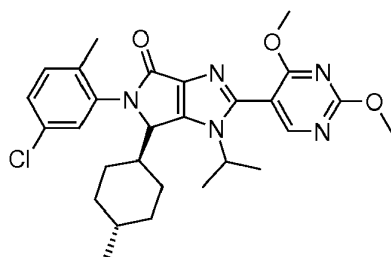
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 111.3 y el intermedio W. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R : 1,65 min (LC-MS 2); ESI-MS: 725,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,12 (heptano/EtOAc, 1:2).

5 Ejemplo 114: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



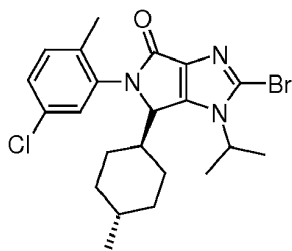
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 112, pero utilizando el producto del paso 96.1. El producto se purificó mediante cromatografía SFC (Columna Diol, 250 x 30 mm, 5 μ m, flujo de 100 mL/min, grad. de 17-22% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,3/587,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 115: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-(4-metilciclohexil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



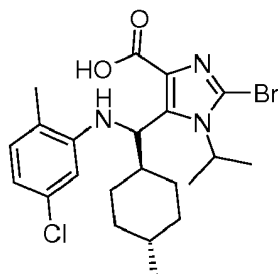
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 115.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R : 1,31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524,4/526,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Paso 115.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-6-(4-metilciclohexil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



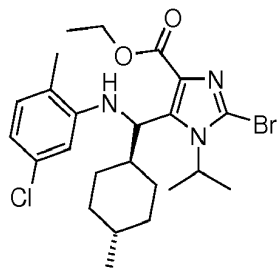
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 115.2. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R : 1,35 min (LC-MS 2); ESI-MS: 464,3/466,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 115.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-metilciclohexil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



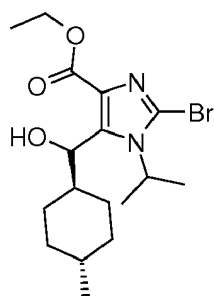
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 115.3. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 70:30) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,34 min (LC-MS 2); ESI-MS: 482,2/484,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 115.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-metilciclohexil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.3, pero utilizando el producto del paso 115.4 y 5-cloro-2-metilnilina. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 70:30) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 510,3/512,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

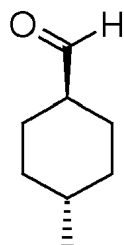
Paso 115.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[hidroxi-(4-metilciclohexil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el producto del paso 115.5. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 70:30) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 387,2/389,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5

Paso 115.5: 4-Metilciclohexanocarbaldehído

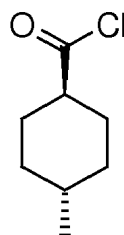


Una mezcla del compuesto preparado en el paso 115.6 (8,8 g, 54,7 mmol) y Pd/C al 10% (5,8 g, 54,7 mmol) en THF (150 mL) y 2,6-lutidina (11,7 g, 109 mmol) se agitó durante 15,5 h a t.a., en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El crudo se disolvió en CH_2Cl_2 y se extrajo con HCl 1N, después con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró.

10

Paso 115.6: Cloruro de 4-metilciclohexanocarbonilo

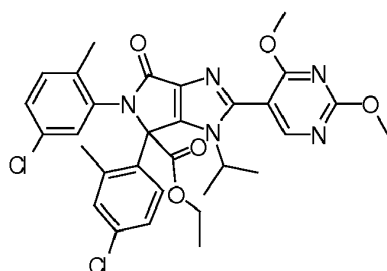
15



A una solución de ácido *trans*-4-metil-1-ciclohexanocarboxílico (8,2 g, 56,5 mmol) en CH_2Cl_2 (350 mL) a 0 °C se añadió DMF (44 μ L, 0,6 mmol), y cloruro de oxalilo (11,5 g, 90,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

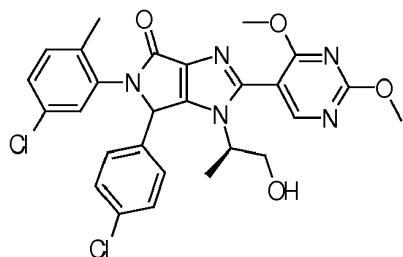
20

Ejemplo 116: Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-d]imidazol-4-carboxílico



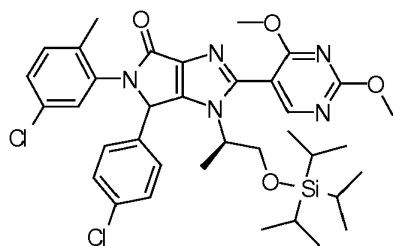
A una solución del producto del ejemplo 76 (100 mg, 0,2 mmol) en THF (3 mL) a -78°C se añadió NaHMDS (181 µL, 0,2 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadió carbonocloridrato de etilo (86 µL, 0,9 mmol) a -78°C y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada, a continuación, se diluyó en EtOAc y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R: 1,39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 624,4/626,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 117: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



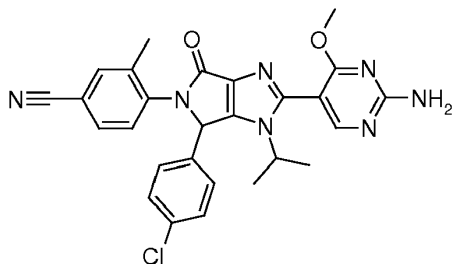
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.2, pero utilizando el producto del paso 117.1. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/MeOH, 80:19:1 → 8:88:4). t_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,3/556,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,05 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Paso 117.1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxyetil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



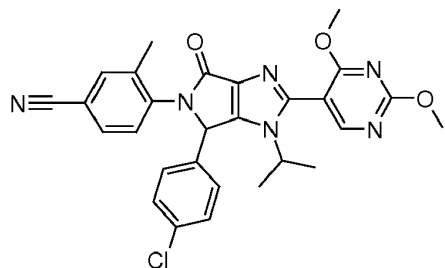
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 111.3 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 70:30 → 0:100). t_R: 1,58 min (LC-MS 2); ESI-MS: 710,5/712,5 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 1:4).

Ejemplo 118: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 94.2 y el intermedio U. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-40% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 514,3/516,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 119: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo

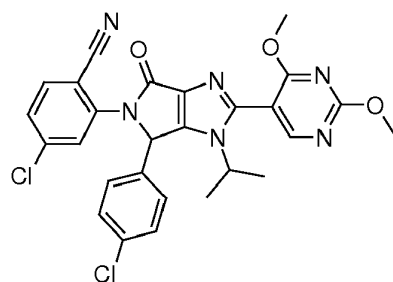


5

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 94.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,12 min (LC-MS 3); ESI-MS: 529,2/531,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 3).

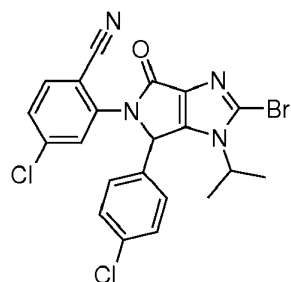
10

Ejemplo 120: 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-benzonitrilo



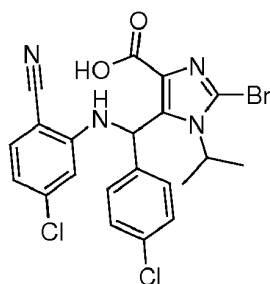
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 120.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna Diol, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 15-20% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549,2/551,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

20 Paso 120.1: 2-[2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-4-clorobenzonitrilo



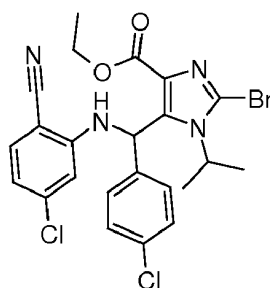
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 120.2. El producto se trituroó en Et₂O y la suspensión resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 489,1/491,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 120.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-cianofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



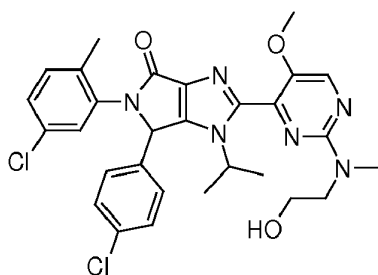
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 120.3. t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 507,2/509,1/511,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso 120.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-cianofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



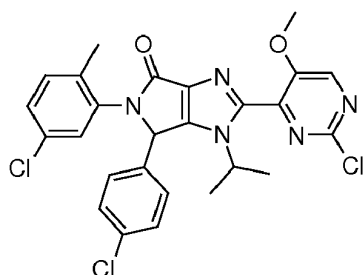
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 2-amino-4-clorobenzonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se extrajo con HCl 1 M y con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se trituroó en Et_2O , la suspensión se filtró y el sólido se secó en AV. t_R : 1,36 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535,2/537,2/539,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Ejemplo 121: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



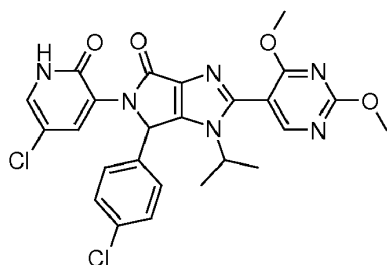
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 112, pero utilizando el producto del paso 121.1. El producto se purificó mediante cromatografía SFC (Columna 2-EP & 4-EP, 250 x 30 mm, 5 μm , flujo de 100 mL/min, grad. de 17-22% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,3/583,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 25 Paso 121.1: 2-(2-Cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



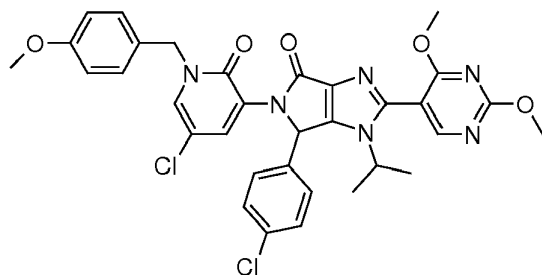
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.1, pero utilizando el intermedio E. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,2/544,2/546,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Ejemplo 122: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



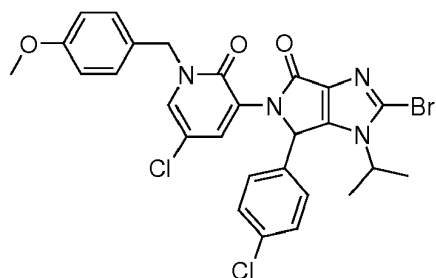
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 97, pero utilizando el producto del paso 122.1. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5). El residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,3/543,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Paso 122.1: 5-[5-Cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



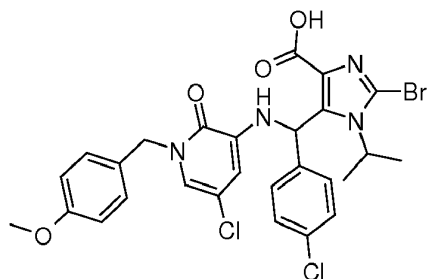
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 122.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La reacción se llevó a cabo a $110^\circ C$ durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 1:1 y se lavó con $CH_2Cl_2/MeOH$, 95:5) El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna de 2-etilpiridina, 250 x 30 mm, 5 μm , flujo de 100 mL/min, grad. de 13-18%) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 661,4/663,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 25 Paso 122.2: 2-Bromo-5-[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



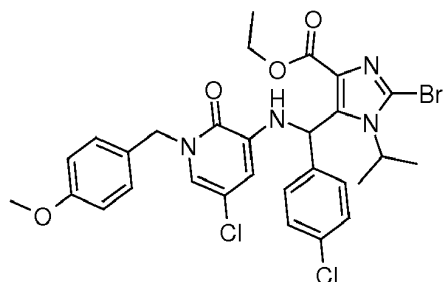
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 122.3. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 601,2/603,3/605,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Paso 122.3: Ácido 2-bromo-5-[[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



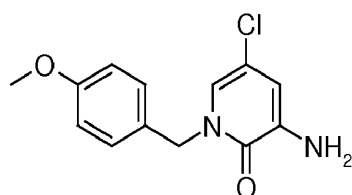
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 122.4. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619,3/621,3/623,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Paso 122.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



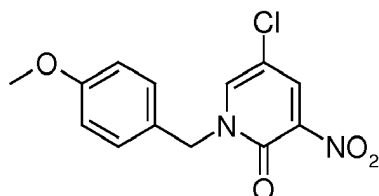
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 122.5. Después del tratamiento, el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,39 min (LC-MS 2); ESI-MS: 647,2/649,3/651,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 122.5: 3-Amino-5-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-piridin-2-ona



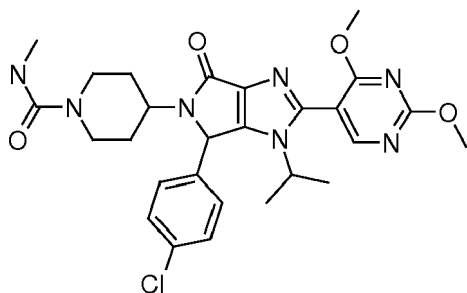
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.4, pero utilizando el producto del paso 122.6. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 1:1) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 265,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 122.6: 5-Cloro-1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1H-piridin-2-ona



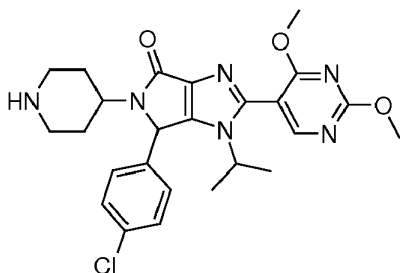
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.5, pero utilizando cloruro de 4-metoxibencilo. El residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 123: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico



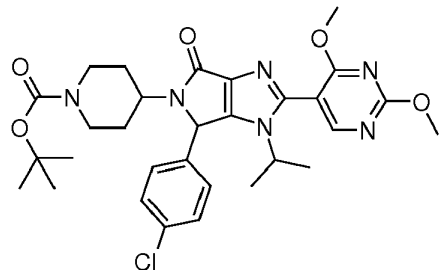
15 A una solución del producto del paso 123.1 en CH₂Cl₂ (1,2 mL) en un vial de microondas se añadió Et₃N (88 μ L, 0,6 mmol) e isocianato de metilo (18 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. Se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (59 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. Se añadió metilamina 2 M en THF (837 μ L, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 18 h y a 50°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 \rightarrow 90:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R : 0,90 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,6/556,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Paso 123.1: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-piperidin-4-il-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



30 A una solución del producto del paso 123.2 (500 mg, 0,8 mmol) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4,5 h. A 0°C, el pH se ajustó a 7-8 con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con THF/AcOEt 1:3. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 497,3/499,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 123.2: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico

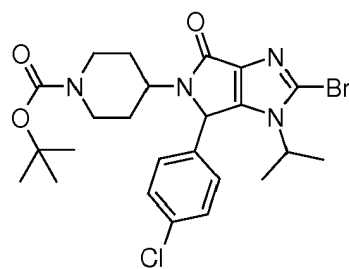


5

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 123.3. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20 → 0:100). Se llevó a cabo una segunda cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (C18) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597,4/599,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10

Paso 123.3: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[2-bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico

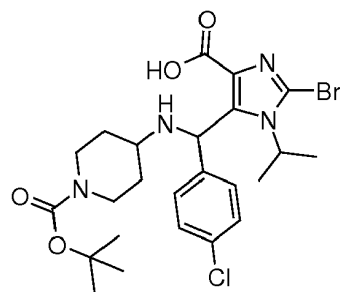


15

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto fue el paso 123.4. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/EtOAc, 80:20 → 0:100). *t_R*: 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,3/539,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

20

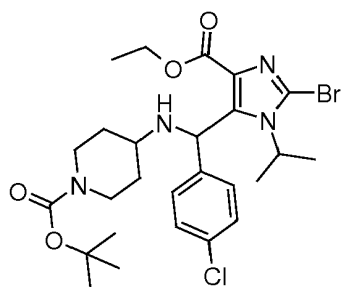
Paso 123.4: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[(2-bromo-5-carboxi-3-isopropil-3*H*-imidazol-4-il)-(4-clorofenil)-metil]-amino]-piperidino-1-carboxílico



25

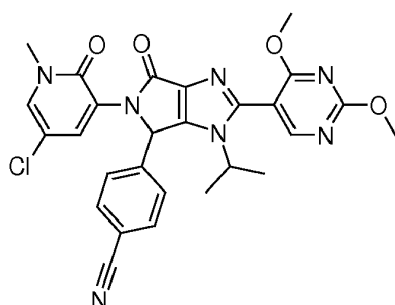
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 123.5. *t_R*: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 123.5: Éster *tert*-butilico del ácido 4-[(2-bromo-5-etoxicarbonil-3-isopropil-3*H*-imidazol-4-il)-(4-clorofenil)-metil]-amino]-piperidino-1-carboxílico



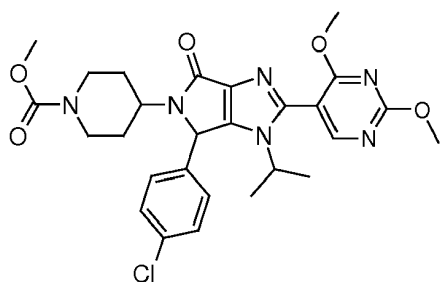
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.3, pero utilizando el intermedio B y *N*-(4-aminociclohexil)pivalamida. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). t_R : 1,41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 583,3/585,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 124: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



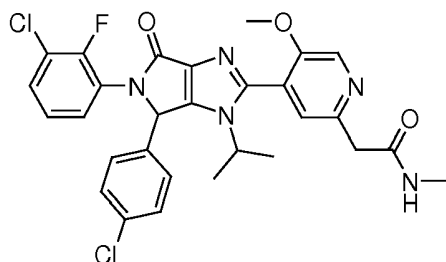
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 100.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5). La espuma resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-60% en 20 min). El sólido resultante se purificó mediante cromatografía SFC (Columna Hilic de sílice, 100 mm, gradiente de 25-30%). El residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,86 min (LC-MS 2); ESI-MS: 546,3/548,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 125: Éster metílico del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico



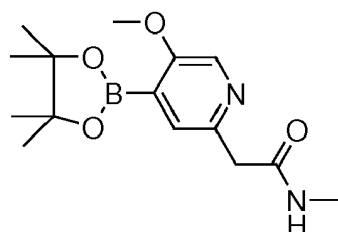
20 A una solución del producto del paso 123.1 (118 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió Et_3N (168 μ L, 12 mmol) y carbonocloridato de metilo (37 μ L, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 15 min. La mezcla desactivó con H_2O y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (C18). t_R : 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 126: 2-[4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-N-metilacetamida



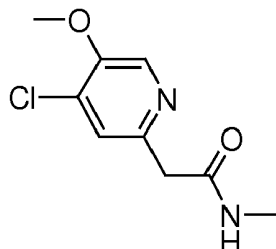
5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 126.1 y el intermedio G. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac., 200:10:1). t_R: 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582,4/584,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 126.1: 2-[5-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-N-metilacetamida



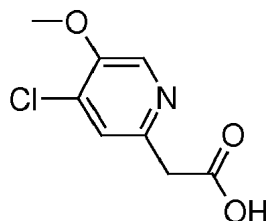
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F, pero utilizando el producto del paso 126.2. La reacción se llevó a cabo a 90°C. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Paso 126.2: 2-(4-Cloro-5-metoxipiridin-2-il)-N-metilacetamida



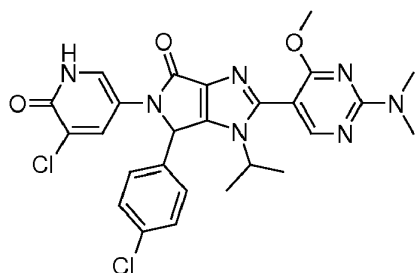
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F, pero utilizando el producto del paso 126.3 y metanamina. La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10). El residuo se trituro en Et₂O y CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,58 min (LC-MS 2); ESI-MS: 215,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 126.3: Ácido (4-cloro-5-metoxipiridin-2-il)-acético



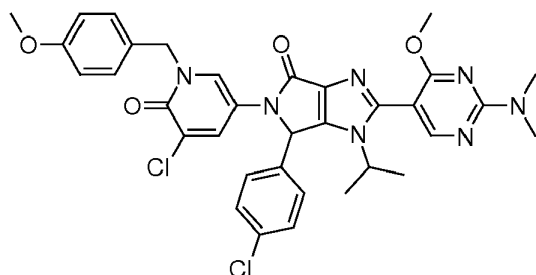
A una suspensión de 2-(4-cloro-5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo (150 mg, 0,8 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió una solución de KOH (184 mg, 3,3 mmol) en H₂O (2 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1,5 h. a 0°C, el pH se ajustó a 3-4 con HCl 1 M. Se añadieron cloruro sódico, THF y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 0,59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 202,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 127: 5-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



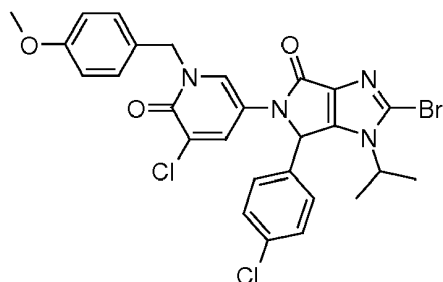
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 97, pero utilizando el producto del paso 127.1. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituroó en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,3/556,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 127.1: 5-[5-Cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



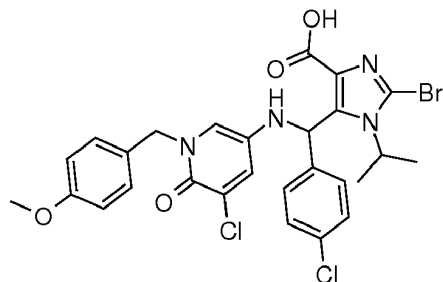
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 127.2 y el intermedio W. La reacción se llevó a cabo a 110°C. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-70% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 674,4/676,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 127.2: 2-Bromo-5-[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 127.3. Después de la extracción, el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 601,3/603,3/605,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

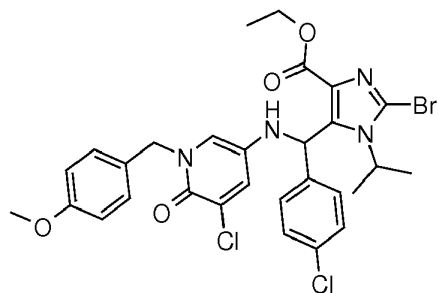
- 5 Paso 127.3: Ácido 2-bromo-5-[[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 127.4. Después de la extracción, el residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619,3/621,3/623,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

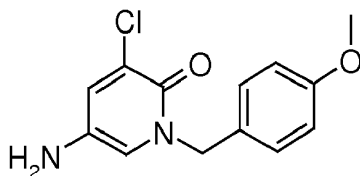
Paso 127.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[[5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

15



- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y el producto del paso 127.5. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 16 h. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 1:1). A continuación, el producto se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 647,3/649,4/651,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

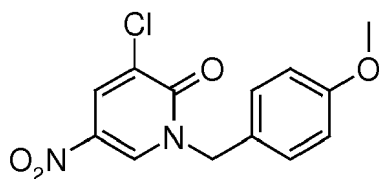
Paso 127.5: 5-Amino-3-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-piridin-2-ona



- 25 Una solución de NH₄Cl acuosa saturada (99 mL) se añadió a una solución del intermedio preparado en el paso 127.6 (6,8 g, 23,0 mmol) en EtOH (300 mL). Después de 15 min de agitación, se añadió hierro en polvo (6,4 g, 115 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo, se agitó durante 1 h, se concentró, se diluyó con EtOH, y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 96,5:3,5). t_R : 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 265,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

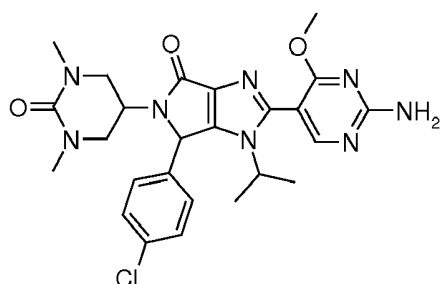
30

Paso 127.6: 3-Cloro-1-(4-metoxibencil)-5-nitro-1H-piridin-2-ona



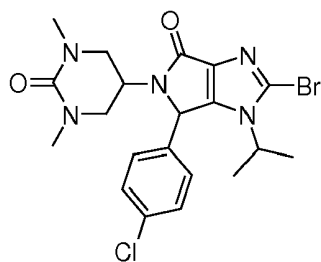
Se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (5,0 mL, 34,4 mmol) a una mezcla fría (0°C) de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (5 g, 28,6 mmol) y K₂CO₃ (7,9 g, 57,3 mmol) en DMF (25 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta t.a., se agitó durante 2 h, se desactivó mediante adición de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante trituración en EtOAc. t_R: 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 295,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 128: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



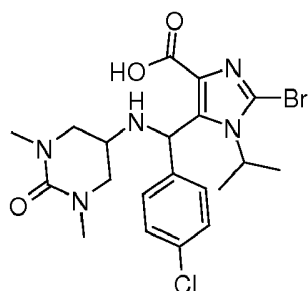
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 128.1 y el intermedio U. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,80 min (LC-MS 2); ESI-MS: 525,4/527,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 128.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



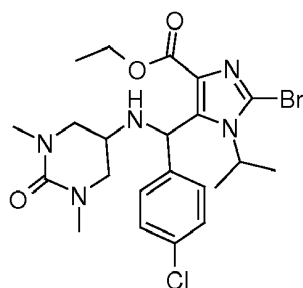
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 128.2. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se extrajo con H₂O y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró en éter diisopropílico/EtOAc 10:1 para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 480,1/482,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 128.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



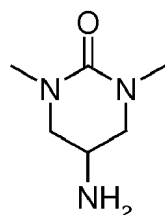
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 128.3. t_R : 0,79 min (LC-MS 2); ESI-MS: 498,2/500,3/502,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso 128.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



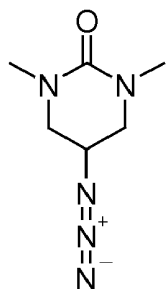
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y el producto del paso 128.4. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/ $\text{EtOAc}/\text{Et}_3\text{N}$, 100:0:1 \rightarrow 0:100:1) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 526,3/528,3/530,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Paso 128.4: 5-Amino-1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona



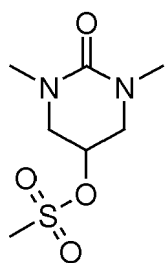
- 20 Una mezcla del compuesto preparado en el paso 128.5 (2,5 g, 11,1 mmol) y Pd/C al 10% (500 mg) en EtOH (70 mL) se agitó durante 13,5 h a t.a. en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con THF y MeOH y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se extrajo con HCl 1 N frío. La fase acuosa se basificó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase acuosa resultante se extrajo con CH_2Cl_2 /isopropanol 3:1. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. ESI-MS: 144,1 $[M+H]^+$ (MS 1).

- 25 Paso 128.5: 5-Azido-1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona



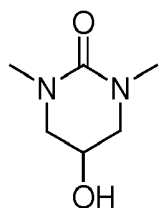
5 A una solución del producto del paso 128.6 (3,2 g, 14,3 mmol) en DMF (75 mL) a t.a. se añadió azida sódica (1,9 g, 28,7 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 13 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂/isopropanol 3:1 y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. ESI-MS: 170,1 [M+H]⁺ (MS 1).

Paso 128.6: Éster 1,3-dimetil-2-oxo-hexahidro-pirimidin-5-ílico de ácido metanosulfónico



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 128.7. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con CH₂Cl₂/isopropanol 3:1. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. ESI-MS: 223,1 [M+H]⁺ (MS 1).

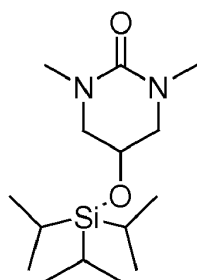
15 Paso 128.7: 5-Hidroxi-1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2-ona



20 A una solución del producto del paso 128.8 (9,1 g, 28 mmol) en EtOH (70 mL) se añadió HCl 1 M (140 mL, 140 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h a 70°C. La mezcla se concentró y el pH de la fase acuosa resultante se ajustó a 5 con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con CH₂Cl₂/isopropanol 3:1. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 145,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

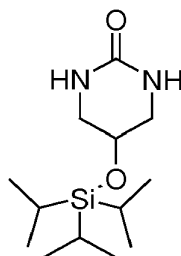
Paso 128.8: 1,3-Dimetil-5-triisopropilsilaniloxitetrahidropirimidin-2-ona

25



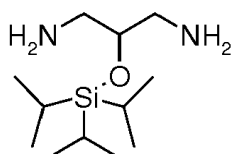
5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.5, pero utilizando el producto del paso 128.9. La mezcla de reacción se desactivó mediante adición de agua y se extrajo con tolueno. La fase acuosa se lavó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se utilizó sin purificación adicional. t_R: 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 301,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 128.9: 5-Triisopropilsilaniloxitetrahidropirimidin-2-ona



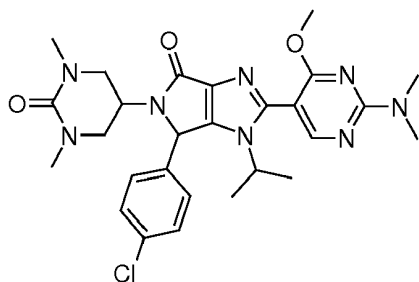
10 A una solución del producto preparado en el paso 128.10 (27,8 g, 113 mmol) en MeOH (450 mL) se añadió carbonoditioato de *S,S*-dimetilo (17,7 mL, 169 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 5:1) para proporcionar el compuesto del título. ESI-MS: 273,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2-inyección de flujo).

Paso 128.10: 2-Triisopropilsilaniloxipropano-1,3-diamina



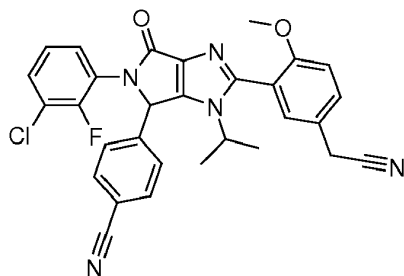
20 A una solución de 1,3-diaminopropan-2-ol (19,4 g, 215 mmol) en CH₂Cl₂ (250 mL) a 0°C se añadió TIPS-Cl (50,2 mL, 237 mmol) y Et₃N (90 mL, 646 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. ESI-MS: 247,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2-inyección de flujo).

Ejemplo 129: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



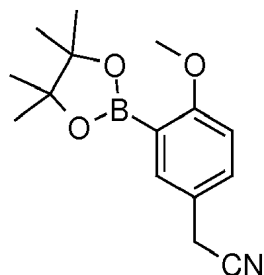
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 128.1 y el intermedio W. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,4/555,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 130: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



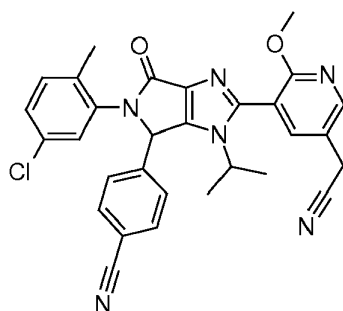
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 130.1 y el intermedio AB. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 80:20 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,4/542,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 130.1: [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-fenil]-acetonitrilo



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando (3-bromo-4-metoxifenil)-acetonitrilo. La mezcla de reacción se diluyó con $EtOAc$ y se extrajo con salmuera, después se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/EtOAc$, 95:5 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,03 min (LC-MS 2).

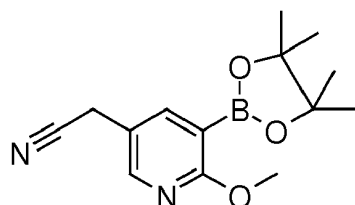
25 Ejemplo 131: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H y el producto del paso 131.1. La mezcla de reacción se disolvió en $EtOAc$ y se extrajo con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El

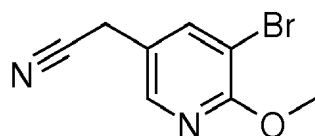
residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R : 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,4/539,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 131.1: [6-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-acetonitrilo



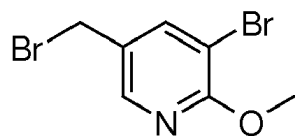
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 131.2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con salmuera, después se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 70:30 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 275,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 131.2: (5-Bromo-6-metoxipiridin-3-il)-acetonitrilo



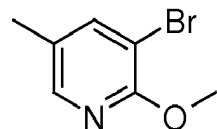
A una suspensión del producto del paso 131.3 (3,9 g, 14,0 mmol) en H₂O se añadió NaCN (750 mg, 15,3 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 h. Se añadieron CH₂Cl₂ y una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). t_R : 0,88 min (LC-MS 2).

Paso 131.3: 3-Bromo-5-bromometil-2-metoxipiridina



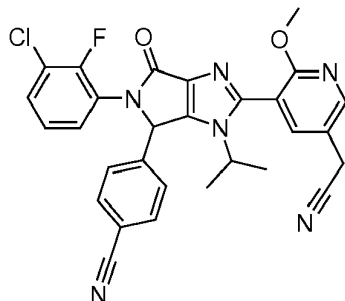
A una solución del producto del paso 131.4 (3,0 g, 14,7 mmol) se añadió NBS (3,1 g, 17,6 mmol) y AIBN (121 mg, 0,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadieron H₂O y CH₂Cl₂ y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 95:5 → 0:100). t_R : 1,10 min (LC-MS 2).

Paso 131.4: 3-Bromo-2-metoxi-5-metilpiridina



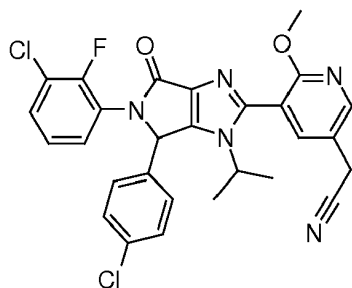
A una solución de 3-bromo-2-cloro-5-metilpiridina (5 g, 24,2 mmol) en MeOH (80 mL) se añadió una solución de metóxido sódico 5,4 M en MeOH (25 mL, 135 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C durante 32 h. La suspensión resultante se filtró y las aguas madre se concentraron. Se añadieron Et₂O y H₂O y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc: 90:10 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,03 min (LC-MS 2).

Ejemplo 132: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



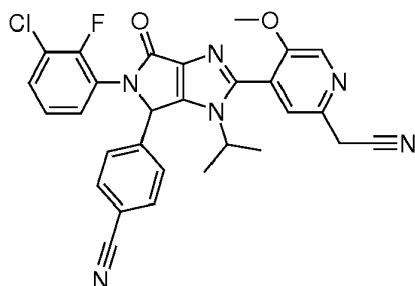
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB y el producto del paso 131.1. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R: 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,3/543,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 133: {5-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acetonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso 131.1. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R: 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,3/552,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

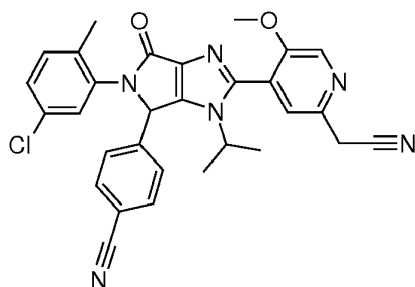
20 Ejemplo 134: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB y el producto del paso 93.4. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc/MeOH, 10:88:2 → 0:98:2). t_R: 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,4/543,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

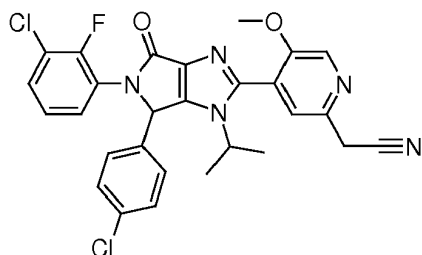
30

Ejemplo 135: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



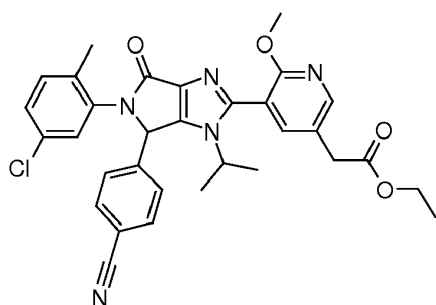
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H y el producto del paso 93.4. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc/MeOH, 10:88:2 \rightarrow 0:98:2). t_R : 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,4/539,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 136: {4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetónitrilo



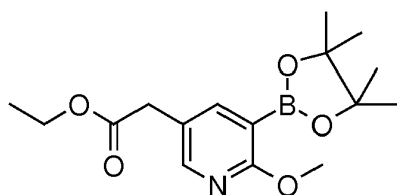
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso 93.4. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc/MeOH, 10:88:2 \rightarrow 0:98:2). t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,2/552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

20 Ejemplo 137: Éster etílico del ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



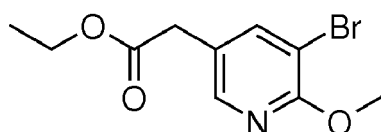
- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H y el producto del paso 137.1. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:4). t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 584,3/586,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

30 Paso 137.1: Éster etílico del ácido [6-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il]-piridin-3-il}-acético



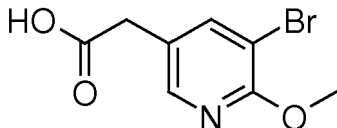
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 137.2 y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_2)\text{ferroceno} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$. La reacción se llevó a cabo a 90°C . Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/ EtOAc , 80:20 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 322,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 137.2: Éster etílico del ácido (5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)-acético



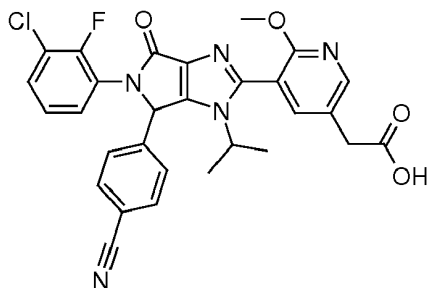
A una solución del producto del paso 137.3 (400 mg, 1,6 mmol) en CH_2Cl_2 (0,8 mL) se añadió EtOH (258 μL , 4,8 mmol), DCC (18 mg, 0,09 mmol) y DMAP (una espátula) y la mezcla se agitó a t.a. 15 h. Se añadieron H_2O y EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/ EtOAc , 85:15 \rightarrow 0:100). t_R : 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 274,1/276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 137.3: Ácido (5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)-acético



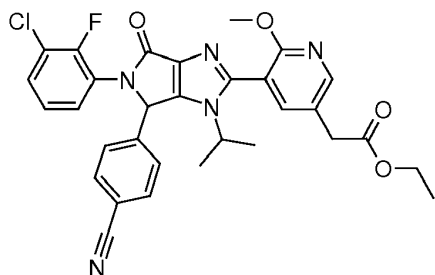
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 126.3, pero utilizando el producto del paso 131.2. Después de ajustar el pH a 3 con HCl 1 M, se añadió CH_2Cl_2 y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 243,9/245,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 138: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-il]-2-il}-6-metoxipiridin-3-il}-acético



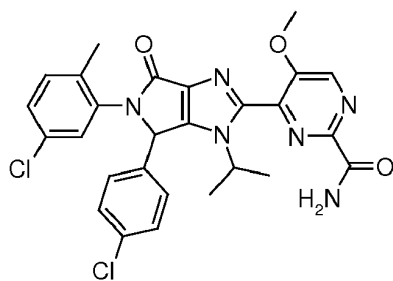
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 140, pero utilizando el producto del ejemplo 138.1. t_R : 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 560,4/562,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 138.1: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-il]-2-il}-6-metoxipiridin-3-il}-acético



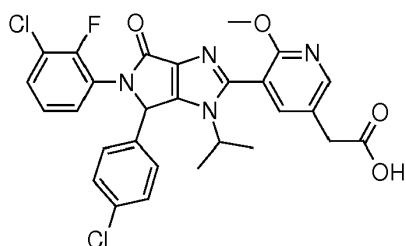
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio AB y el producto del paso 137.1. La reacción se llevó a cabo a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 588,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 139: Amida del ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-carboxílico



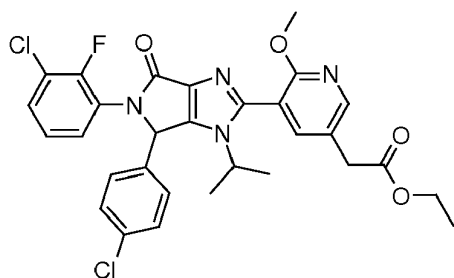
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 94.1, pero utilizando el producto del ejemplo 170. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo 50-90% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,3/553,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 140: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



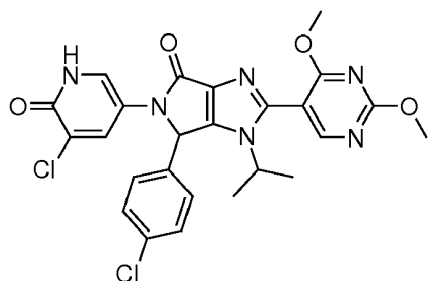
A una solución del producto del paso 140.1 (119 mg, 0,2 mmol) en THF/MeOH (0,8 mL, 1:1) se añadió LiOH (394 µL, 0,8 mmol, 2 M) y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución de ácido cítrico 1 M, se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569,3/571,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 140.1: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



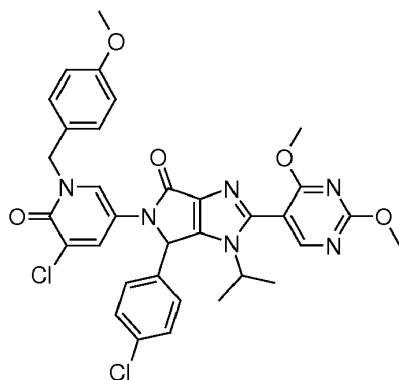
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 137.1 y el intermedio G. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 4:1). t_R : 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597,3/599,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 141:



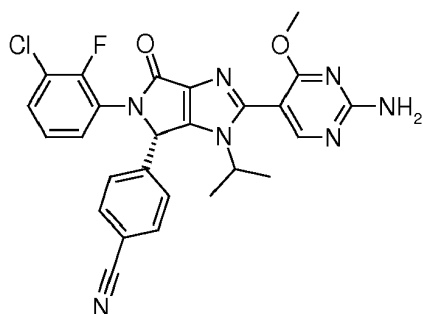
Una solución del producto del paso 141.1 (115 mg, 0,17 mmol) en TFA (1 mL) se agitó en un horno microondas a 100°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con CH_2Cl_2 y se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5), después se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,88 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,3/543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,21 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Paso 141.1: 5-[5-Cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



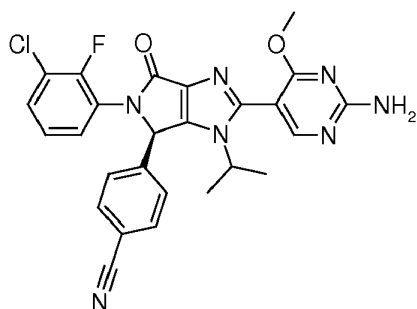
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 127.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). A continuación, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente 25-70% de B en 20 min; A = 0,1 % de TFA en agua, B = CH_3CN). t_R : 1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 661,5/663,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,5:7,5).

Ejemplo 142: 4-[(S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



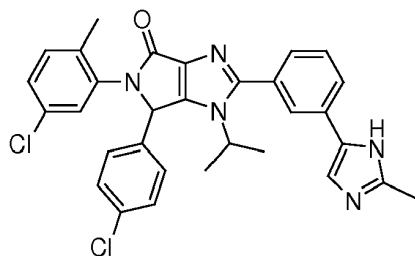
- 5 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 53. t_R : 12,90 min (Columna: Chiralpak AD-H, Flujo de 2,0 mL/min. heptano/EtOH 1:1. Detección: UV 210 nm). t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518,4/520,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,10 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 7,52-7,44 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,49 (d, 3H).

10 Ejemplo 143: 4-[(R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo



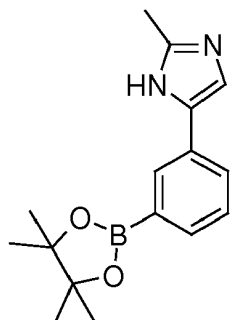
- 15 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 53. t_R : 8,92 min (Columna: Chiralpak AD-H, Flujo de 2,0 mL/min. heptano/EtOH 1:1. Detección: UV 210 nm). t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518,4/520,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,10 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 7,52-7,44 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,49 (d, 3H).

20 Ejemplo 144: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[3-(2-metil-3H-imidazol-4-il)-fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



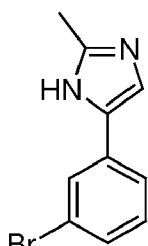
- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 144.1 y el intermedio E. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN). El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 556,3/558,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 144.1: 2-Metil-5-[3-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]-1H-imidazol



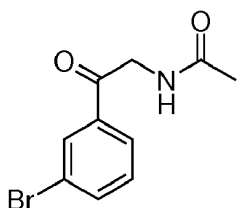
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 144.2. La mezcla de reacción se llevó a cabo a 115 °C. La mezcla de reacción se disolvió en tolueno, se filtró sobre celite y las aguas madre se concentraron para proporcionar el compuesto del título (50% de pureza). t_R : 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 285,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 144.2: 5-(3-Bromofenil)-2-metil-1H-imidazol



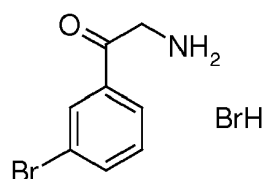
A una solución del producto del paso 144.3 (2,3 g, 8,7 mmol) en xileno (45 mL) se añadió acetato amónico (3,4 g, 463,6 mmol) y la mezcla se agitó a 140°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a. y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 234,9/237,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 144.3: N-[2-(3-Bromofenil)-2-oxo-etil]-acetamida



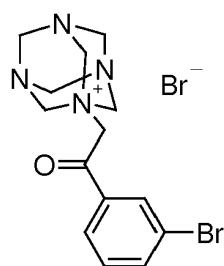
A una solución del producto del paso 144.4 (4 g, 13,6 mmol), AcOH (854 μL , 14,9 mmol) y HATU (6,2 g, 16,3 mmol) en DMF (45 mL) se añadió DIEA (9,5 mL, 54,2 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 30:70 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,73 min (LC-MS 2); ESI-MS: 256,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 144.4: Bromhidrato de 2-amino-1-(3-bromofenil)-etanona



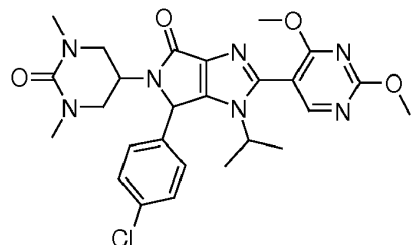
5 A una solución de HBr (18,2 mL, 161 mmol) en MeOH (100 mL) se añadió el producto del paso 144.5 (22,5 g, 53,7 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y se enfrió hasta 0 °C. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 213,9/216,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 144.5: Bromhidrato de 1-[2-(3-bromofenil)-2-oxo-etil]-3,5,7-triaza-1-azonia-triciclo[3.3.1.1*3,7*]decano



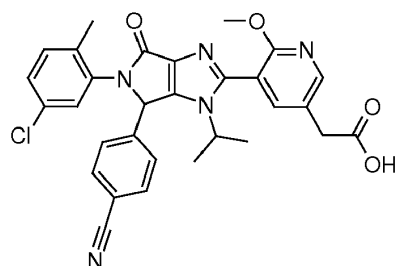
10 A una solución de hexametilentetramina (8,2 g, 58,4 mmol) en $CHCl_3$ (150 mL) se añadió 2,3'-dibromoacetofenona (15,2 g, 53 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. Se añadió TNME y el sólido resultante se filtró, se secó en AV para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 337,1/339,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 145: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



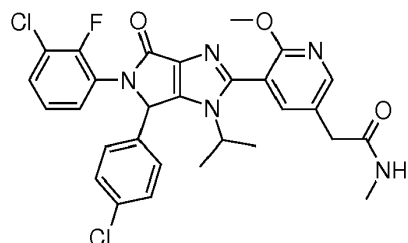
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 128.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se liofilizó en dioxano para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,4/542,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 146: Ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



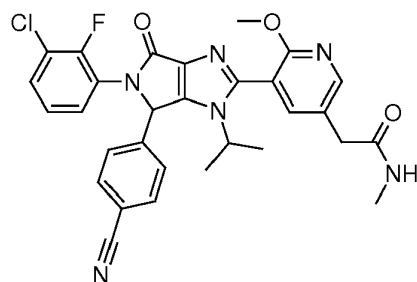
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 140, pero utilizando el producto del ejemplo 137. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 556,3/558,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 147: 2-[5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il]-N-metilacetamida



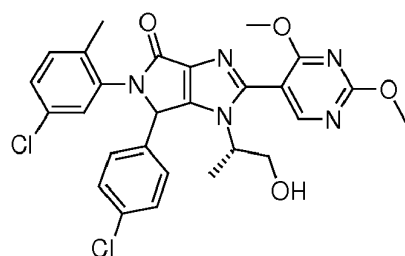
10 A una suspensión del producto del paso 140 (105 mg, 0,18 mmol), EDC (44 mg, 0,23 mmol) y HOBT (21 mg, 0,14 mmol) en DMF (1,8 mL) se añadió Et₃N (89 µL, 0,64 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 min. Se añadió clorhidrato de metilamina (18 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. 20 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO₃ acuosa 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 96:4 → 95:5) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582,4/584,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 148: 2-[5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il]-N-metilacetamida



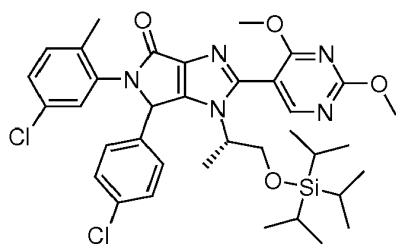
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 147, pero utilizando el producto del ejemplo 138. *t_R*: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573,3/575,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 149: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



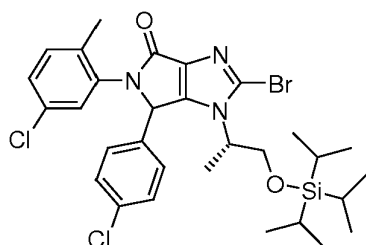
30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.2, pero utilizando el producto del paso 149.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 95:5). *t_R*: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,3/556,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

Paso 149.1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloetil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



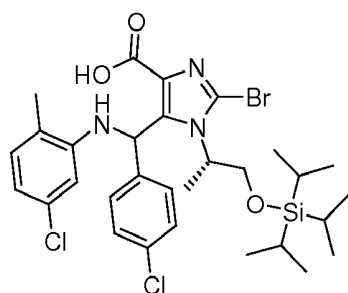
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 149.2 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 60:40 → 0:100). t_R : 1,59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 710,5/712,5 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 149.2: 2-Bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenil)-(4-clorofenil)-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 149.3. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 2:1). A continuación, el residuo se trituró en éter diisopropílico, se filtró y se concentró. t_R : 1,65 min (LC-MS 2); ESI-MS: 650,3/652,3/654,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,25 (heptano/EtOAc, 2:1).

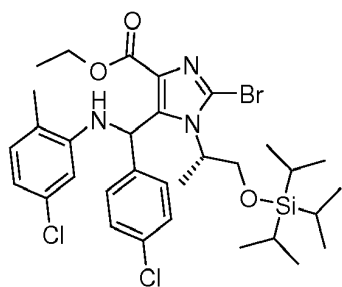
15 Paso 149.3: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-1H-imidazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 149.4. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1). t_R : 1,66 min (LC-MS 2); ESI-MS: 668,3/670,4/672,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

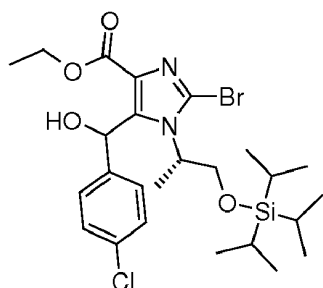
Paso 149.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloxietil)-1H-imidazol-4-carboxílico

25



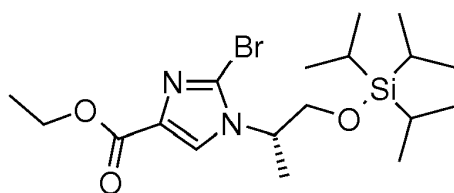
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.3, pero utilizando el producto del paso 149.5 y 5-cloro-2-metilanilina. t_R : 1,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 696,4/698,4/700,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 4:1).

5 Paso 149.5: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloietil)-1H-imidazol-4-carboxílico



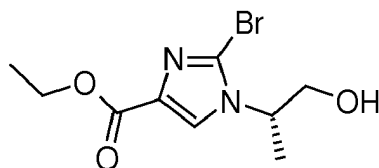
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el producto del paso 149.6 y 4-clorobenzaldehído. La reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl acuosa 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 4:1). t_R : 1,65 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573,3/575,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,18 (heptano/EtOAc, 3:1).

15 Paso 149.6: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-((S)-1-metil-2-triisopropilsilaniloietil)-1H-imidazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.7, pero utilizando el producto del paso 149.7. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 5:1 \rightarrow 3:1). t_R : 1,49 min (LC-MS 2); ESI-MS: 433,3/435,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,17 (heptano/EtOAc, 3:1).

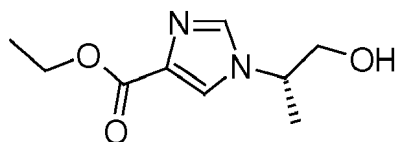
Paso 149.7: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A, pero utilizando el producto del paso 149.8. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 4 días. El producto se purificó mediante

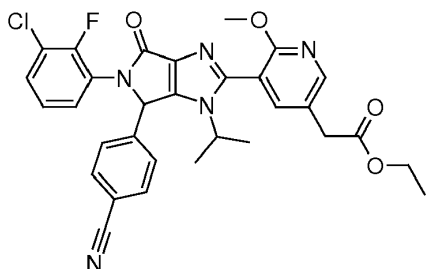
cromatografía flash (heptano/EtOAc/MeOH, 1:5:0 → 0:98:2). El residuo se trituró en TBME, después se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:5). t_R : 0,61 min (LC-MS 2); ESI-MS: 277,1/279,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,27 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

5 Paso 149.8: Éster etílico del ácido 1-((S)-2-hidroxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



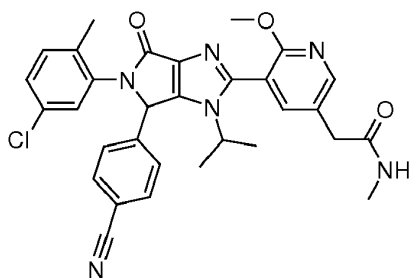
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.9, pero utilizando L-alaninol. t_R : 0,48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 199,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 150: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



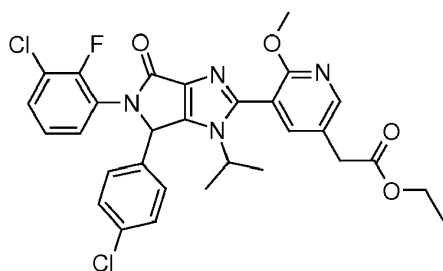
15 A una solución de intermedio AB (80 mg, 0,17 mmol) y el producto del paso 137.1 (82 mg, 0,25 mmol) en DME (1,7 mL) se añadió K_3PO_4 (71 mg, 0,33 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0,01 mmol) y S-Phos (10 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t.a., se vertió en EtOAc y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc: 80:20 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 588,4/590,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,21 (CH_2Cl_2 /EtOAc 1:4).

20 Ejemplo 151: 2-[5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il]-N-metilacetamida



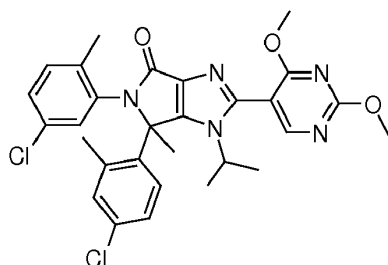
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 147, pero utilizando el producto del ejemplo 146 y clorhidrato de metilamina. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569,3/571,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,15 (CH_2Cl_2 /MeOH, 20:1).

30 Ejemplo 152: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético



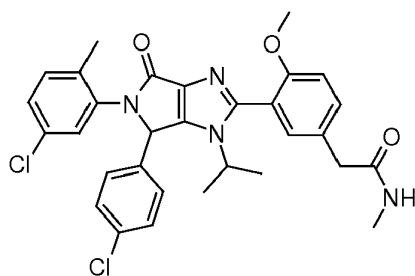
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso 137.1. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:4). t_R: 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597,3/599,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 153: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



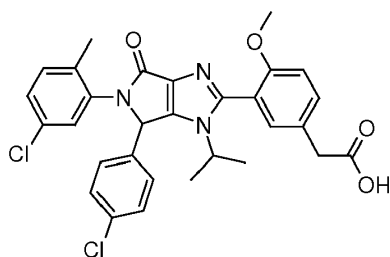
A una solución del producto del ejemplo 76 (100 mg, 0,18 mmol) en THF (2 mL) a -78°C se añadió KHMDs (217 µL, 0,22 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadió yoduro de metilo (34 µL, 0,54 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta t.a. y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de ácido cítrico al 5%. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, después el residuo se liofilizó en dioxano. t_R: 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 566,3/568,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 154: 2-{3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-N-metilacetamida



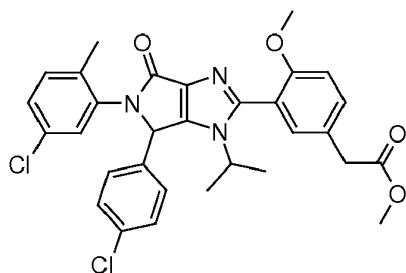
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F, pero utilizando el producto del paso 154.1 y metilamina (2 M en THF). La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577,4/579,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 154.1: Ácido {3-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético



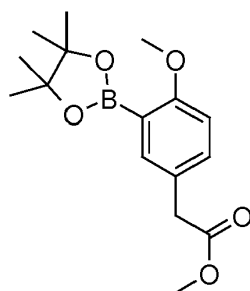
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 64.1, pero utilizando el producto del paso 154.2. La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con ácido cítrico al 5%. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. t_R: 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564,4/566,4 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 154.2: Éster metílico del ácido {3-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético



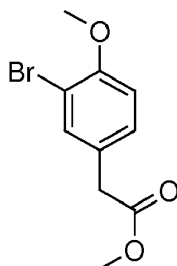
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio E y el producto del paso 154.3. t_R: 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 578,3/580,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 154.3: Éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-fenil]-acético



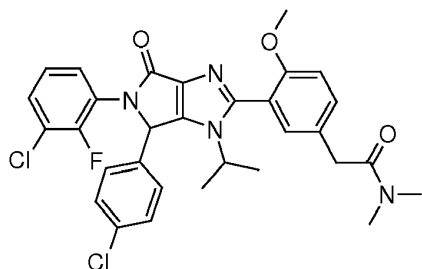
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 154.4. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc). t_R: 1,07 min (LC-MS 2); R_f: 0,47 (hexano/EtOAc 2:1).

Paso 154.3: Éster metílico del ácido (3-bromo-4-metoxifenil)-acético



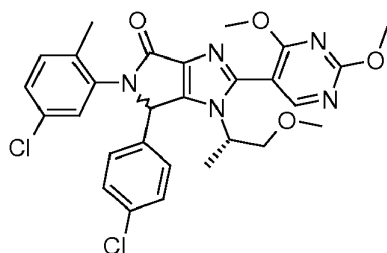
Una solución de ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético (7,5 g, 30,6 mmol), MeOH (24 mL) y H₂SO₄ (0,8 mL) se agitó a 75°C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 0,99 min (LC-MS 2).

Ejemplo 155: 2-{3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N,N*-dimetilacetamida



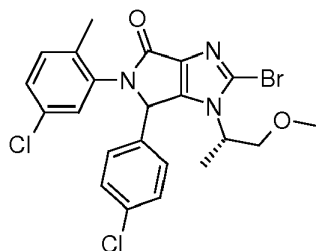
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F, pero utilizando el producto del ejemplo 162 y dimetilamina (2 M en THF). La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 595,4/597,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 156: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*S*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



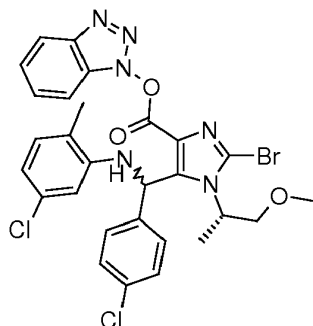
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 156.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). *t_R*: 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568,5/570,5 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 156.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((*S*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



Una solución del producto del paso 156.2 (850 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 60:40) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,19/1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508,2/510,2/521,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 156.2: Éster benzotriazol-1-ílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((S)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico

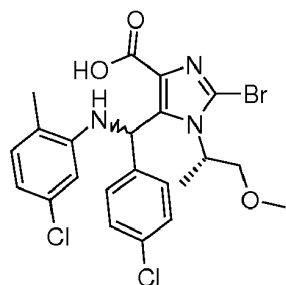


5

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 156.3. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 60:40). t_R: 1,45 min (LC-MS 2); ESI-MS: 643,3/645,1/647,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10

Paso 156.3: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((S)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico

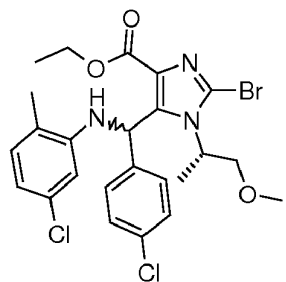


15

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 156.4. La reacción se llevó a cabo en EtOH a t.a. durante 20 h. El EtOH se eliminó y se añadió a 0 °C una solución de ácido cítrico, se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. t_R: 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 526,1/528,1/530,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

20

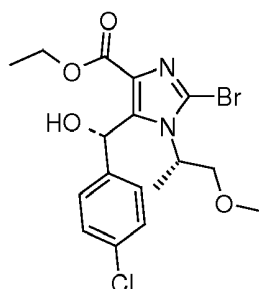
Paso 156.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((S)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



25

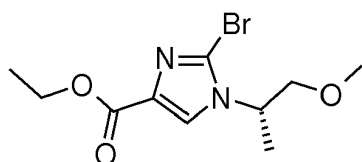
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 156.5 y 5-cloro-2-metilfenilamina. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 70:30). t_R: 1,44/1,47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,2/556,3/558,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 156.5: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(*S*)-(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-[(*S*)-2-metoxi-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico



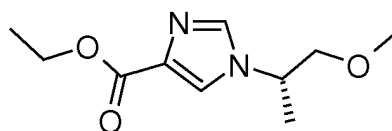
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el producto del paso 156.6. La reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl acuosa 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 60:40). t_R : 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431,2/433,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

10 Paso 156.6: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-[(*S*)-2-metoxi-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico



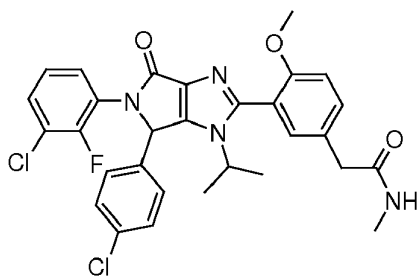
- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A, pero utilizando el producto del paso 156.7. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 1:1). t_R : 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291,2/293,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 156.7: Éster etílico del ácido 1-[(*S*)-2-metoxi-1-metiletil]-1*H*-imidazol-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.9, pero utilizando (*S*)-1-metoxi-2-propilamina. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100). t_R : 0,59 min (LC-MS 2); ESI-MS: 213,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

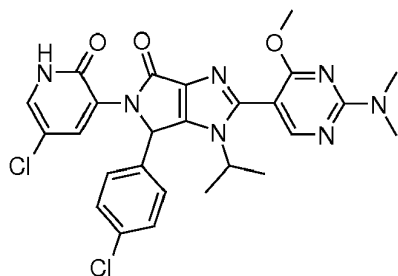
25 Ejemplo 157: 2-[3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil]-*N*-metilacetamida



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F, pero utilizando el producto del ejemplo 162 y metilamina (2 M en THF). La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se

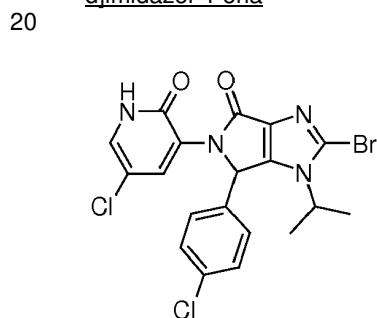
diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 158: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



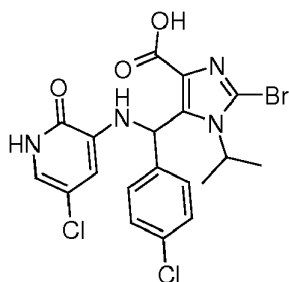
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 158.1 y el intermedio W. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 94:6). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,2/556,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,42 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

15 Paso 158.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



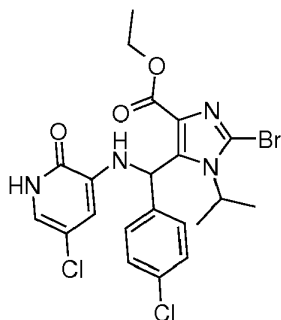
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 158.2. La reacción se concentró y se diluyó con una solución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 96:4). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 481,1/483,1/485,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,33 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1).

25 Paso 158.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



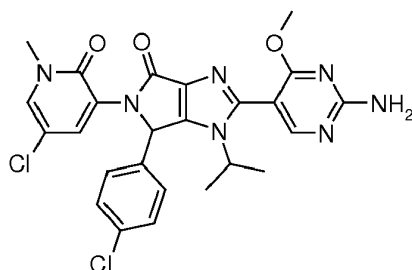
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 158.3. La reacción se concentró y se diluyó con una solución de NH_4Cl acuosa saturada y se extrajo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499,1/501,1/503,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 158.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



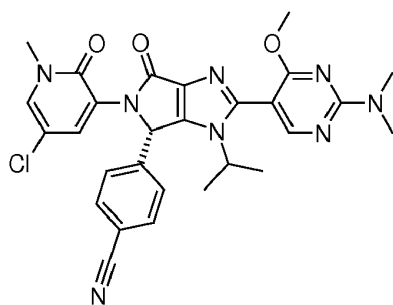
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 3-amino-5-cloropiridin-2-ol. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1 \rightarrow 97:3). t_R : 1,15-1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527,1/529,1/531,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,41 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

15 Ejemplo 159: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



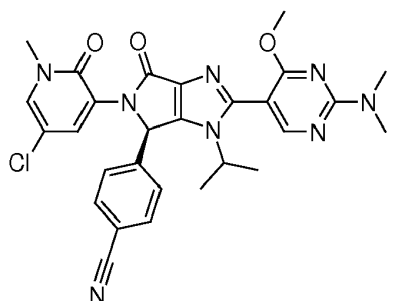
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 101.1 y el intermedio U. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 92,7:7,2). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-60% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,2/542,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 92,7:7,5); ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 0,50 (d, 3H).

30 Ejemplo 160: 4-[(S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



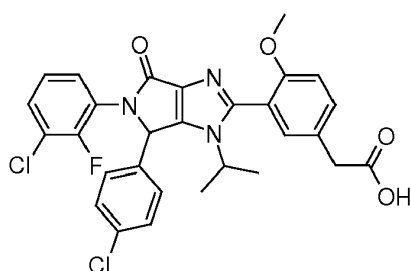
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 100 (Columna: Chiralpak iA, 20 x 250 mm. Flujo de 13 mL/min. hexano/EtOH 50:50). t_R : 29,2 min (Columna: Chiralpak iA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. hexano/EtOH 50:50).

5 Ejemplo 161: 4-[(R)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 100 (Columna: Chiralpak iA, 20 x 250 mm. Flujo de 13 mL/min. hexano/EtOH 50:50). t_R : 6,4 min (Columna: Chiralpak iA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. hexano/EtOH 50:50).

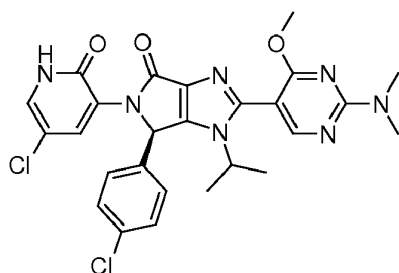
15 Ejemplo 162: Ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 64.1, pero utilizando el producto del ejemplo 165. La reacción se llevó a cabo a t.a. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con ácido cítrico al 5%. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568,2/570,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

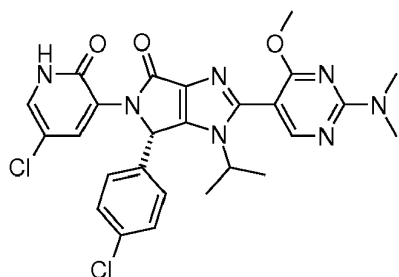
20 Ejemplo 163: (R)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona

25



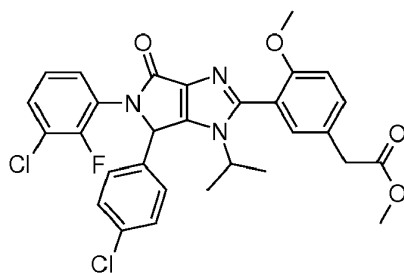
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 158. (Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm. Flujo de 80 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30). t_R: 5,11 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30).

5 Ejemplo 164: (S)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



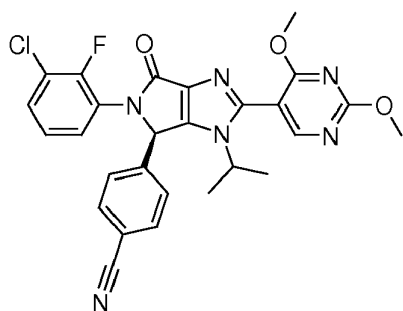
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 158. (Columna: Chiralpak AS-H, 30 x 250 mm. Flujo de 80 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30). t_R: 1,69 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/MeOH 70:30).

15 Ejemplo 165: Éster metílico del ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso 154.3. t_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582,3/584,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

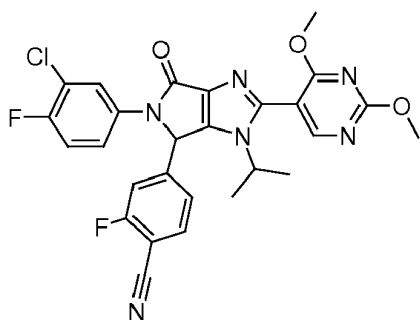
20 Ejemplo 166: 4-[(R)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 79. (Columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. scCO₂/EtOH 70:30). t_R: 3,50 min (Columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/EtOH 70:30).

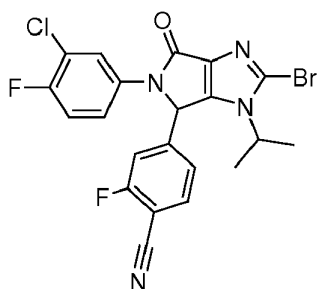
5

Ejemplo 167: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



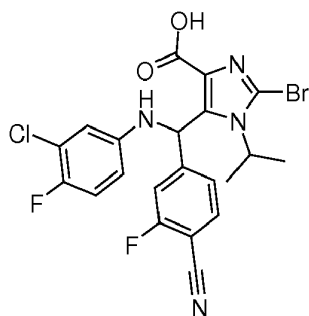
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 167.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la purificación mediante HPLC preparativa, el residuo se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Paso 167.1: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



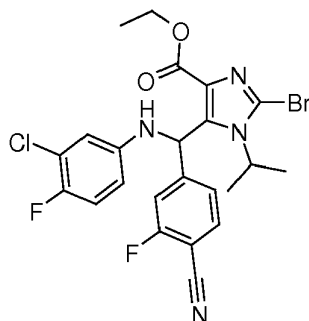
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 144.3, pero utilizando el producto del paso 167.2. La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 5 h. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 1:1 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 491,1/493,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Paso 167.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-ciano-3-fluorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



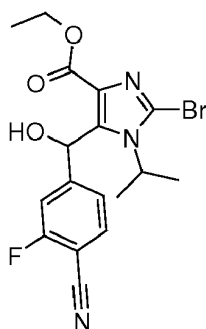
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 167.3. t_R : 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso 167.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-ciano-3-fluorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



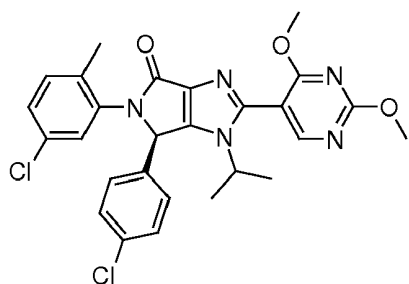
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 167.4 y 3-cloro-4-fluoroanilina. La mezcla se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 60:40). t_R : 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Paso 167.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-ciano-3-fluorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



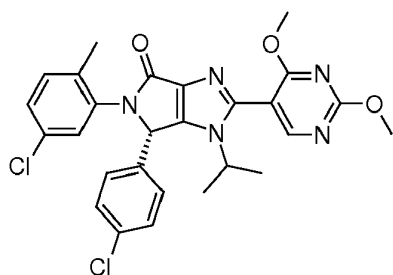
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el intermedio A y 4-ciano-3-fluorobenzaldehído. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100). A continuación, el residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. t_R : 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 410,1/412,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 25 Ejemplo 168: (R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



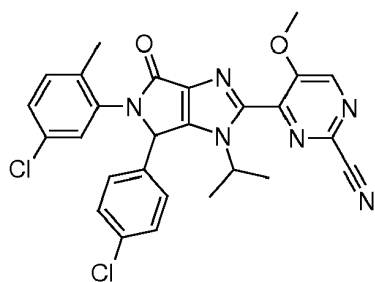
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 27. (Columna: Chiralpak OD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. scCO₂/EtOH 65:35). t_R: 2,39 min (Columna: Chiralpak OD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/EtOH 60:40).

5 Ejemplo 169: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



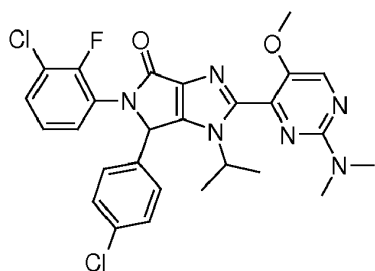
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 27. (Columna: Chiralpak OD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. scCO₂/EtOH 65:35). t_R: 1,77 min (Columna: Chiralpak OD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/EtOH 60:40).

15 Ejemplo 170: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carbonitrilo



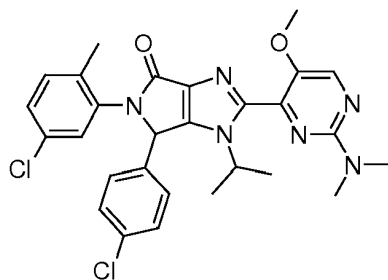
20 A una solución del producto del paso 121.1 (115 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 mL) se añadió Pd(PPh₃)₂ (73 mg, 0,06 mmol) y Zn(CN)₂ (17 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró en acetonitrilo y MeOH y se filtró. Las aguas madre se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-90% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,2/535,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 171: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



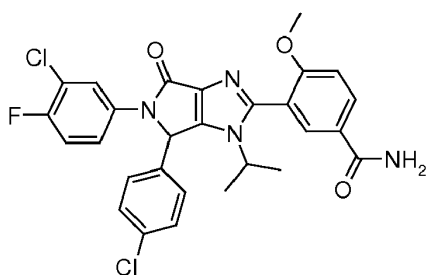
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso W1, pero utilizando el producto del paso 96.1. La reacción se llevó a cabo a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía SFC, a continuación, mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 25-45% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 172: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



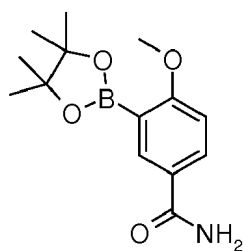
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 171, pero utilizando el producto del paso 121.1. t_R: 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,3/553,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 173: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida



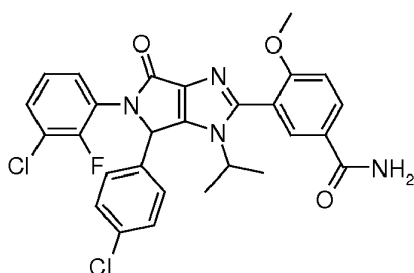
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 173.1 y el intermedio Q. El producto se purificó por cromatografía SFC (Columna DEAP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 23-28% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 173.1: 4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzamida



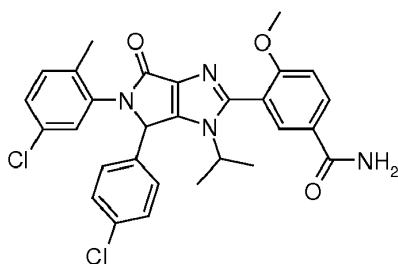
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio U, pero utilizando 3-bromo-4-metoxibenzamida. La reacción se llevó a cabo a 100°C durante 17 h. ESI-MS: 278,1 [M+H]⁺ (MS 1).

- 5 Ejemplo 174: 3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida



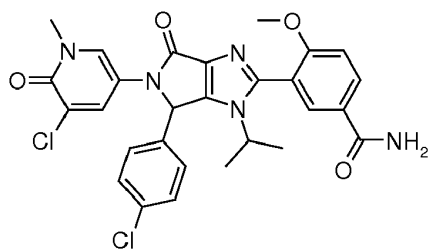
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 173.1 y el intermedio G. La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 3 h. Después de un tratamiento acuoso, el producto se purificó por cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 18-23% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 15 Ejemplo 175: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida



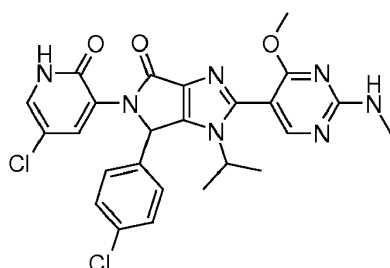
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 173.1 y el intermedio E. La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 3 h. Después de un tratamiento acuoso, el producto se purificó por cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 18-23% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,3/555,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

- 25 Ejemplo 176: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida



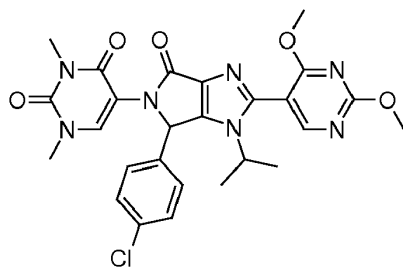
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el producto del paso 173.1 y el intermedio J. La reacción se llevó a cabo a 110°C durante 10 min con irradiación microondas. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563,2/565,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 177: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



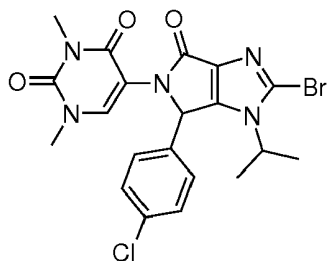
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 158.1 y el intermedio Z. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5), a continuación, mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). t_R : 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 540,3/542,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,13 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 12,21 (s, 1H), 8,25-8,03 (m, 1H), 7,60-7,20 (m, 7H), 6,70 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 0,50 (d, 3H).

Ejemplo 178: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1H-pirimidin-2,4-diona



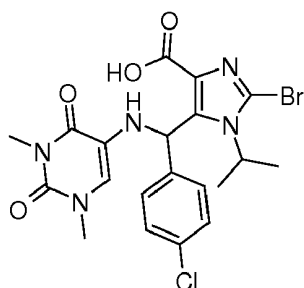
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 178.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-60% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552,3/554,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,17 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 0,51 (d, 3H).

Paso 178.1: 5-[2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1H-pirimidino-2,4-diona



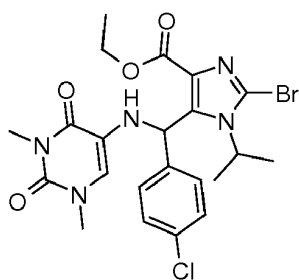
5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo E, pero utilizando el producto del paso 178.2. Después de la extracción, el residuo se trituró en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,92/0,95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492,2/494,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 178.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



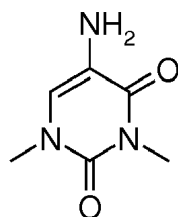
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 178.3. Después de la extracción, el residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 510,2/512,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 178.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



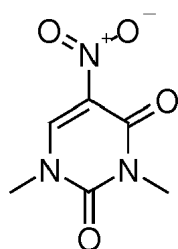
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y el producto del paso 178.4. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 18 h. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 60:40). t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,2/540,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2), R_f = 0,22 (hexano/EtOAc, 4:6).

25 Paso 178.4: 5-Amino-1,3-dimetil-1H-pirimidin-2,4-oná



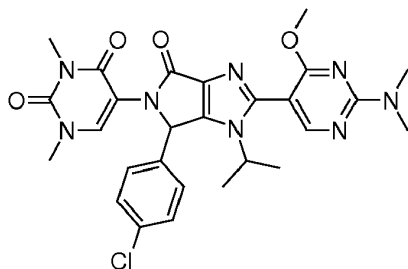
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.4, pero utilizando el producto del paso 178.5. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 67,5 h. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$, 99:1:1 \rightarrow 97:3:1). t_R : 0,31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 156,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,47 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Paso 178.5: 1,3-Dimetil-5-nitro-1H-pirimidin-2,4-diona



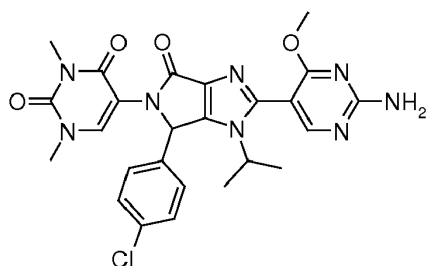
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.5, pero utilizando 5-nitrouracilo. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró y se trituro en CH_2Cl_2 . La suspensión resultante se filtró y el sólido se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 94:6). t_R : 0,41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 186,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,55 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Ejemplo 179: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1H-piridin-2,4-diona



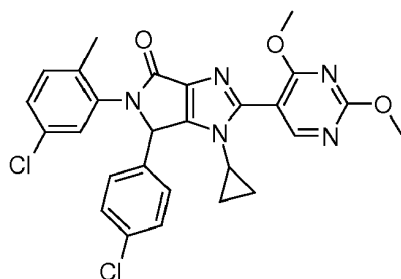
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 178.1 e intermedio W. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 μm . Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-70% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH_3CN) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 565,4/567,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,19 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:5).

Ejemplo 180: 5-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1H-piridin-2,4-diona



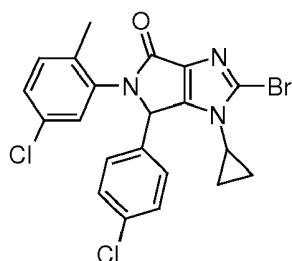
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 178.1 y el intermedio U. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 30 min. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 5-100% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN), a continuación, el residuo se trituró en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,81 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,3/538,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,28 (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5).

Ejemplo 181: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



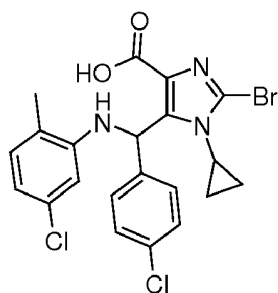
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 181.1. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 20:80). t_R: 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536,4/538,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,41-7,21 (m, 6H), 6,36 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,28 (m, 3H), 0,59 (m, 3H).

Paso 181.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



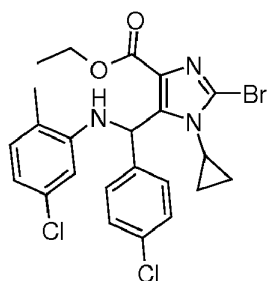
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio E, pero utilizando el producto del paso 181.2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 1:1). t_R: 1,23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 576,2/478,1/480,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 181.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



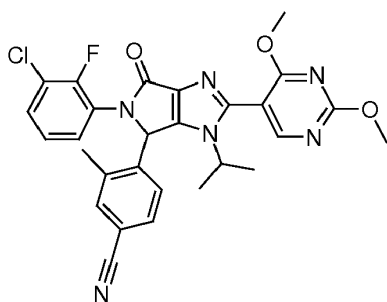
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 156.3, pero utilizando el producto del paso 181.3. t_R : 1,27 en (LC-MS 2); ESI-MS: 494,2/496,2/498,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso 181.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-ciclopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



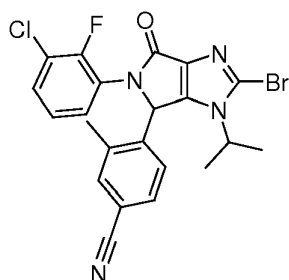
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso AN2 y 5-cloro-1-metilanilina. La reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 1:1). t_R : 1,48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 522,1/524,1/526,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Ejemplo 182: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



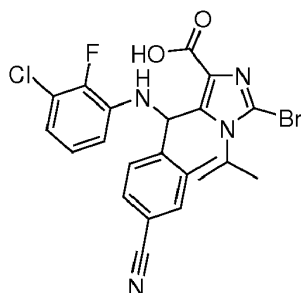
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 182.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-75% en 25 min). El residuo se purificó mediante CCF preparativa ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1). El residuo se liofilizó en dioxano. El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 547,3/549,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,52 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Paso 182.1: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



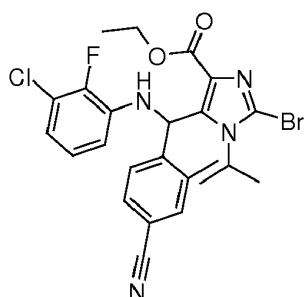
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 144.3, pero utilizando el producto del paso 182.2. La reacción se llevó a cabo a 80 °C durante 3 h. El residuo se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada/H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 1:1 → 10:90). El residuo se liofilizó en dioxano para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,11 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487,1/489,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,22 (hexano/EtOAc, 1:2).

Paso 182.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-ciano-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



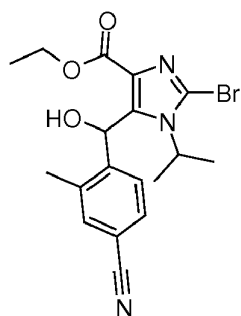
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 182.3. *t_R*: 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505,0/507,2/509,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 182.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-ciano-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



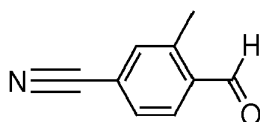
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 182.4. La mezcla resultante se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 95:5 → 80:20). *t_R*: 1,30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,1/535,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,42 (hexano/EtOAc, 1:1).

Paso 182.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-ciano-2-metilfenil)-hidroximetil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



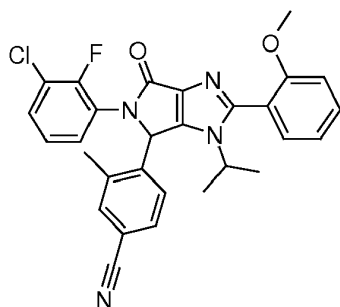
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando el producto del paso 182.5. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 60:40). t_R : 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 406,1/408,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 182.5: 4-Formil-3-metilbenzonitrilo



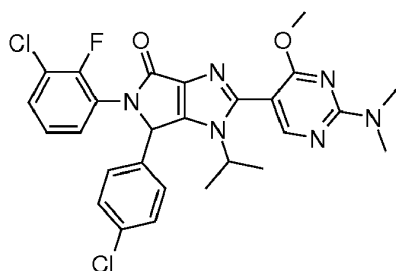
A una solución de 4-bromo-3-metilbenzonitrilo (20 g, 102 mmol) en THF (500 mL) a -100°C se añadió lentamente una solución de *n*-BuLi 1,6 M en hexanos (70 mL, 112 mmol). A continuación, se añadió DMF (11 mL, 143 mmol) y se dejó calentar la mezcla hasta -50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con salmuera. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 80:20), a continuación, el residuo se trituro en Et₂O/hexano 90:10 para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,86 min (LC-MS 2); R_f = 0,40 (hexano/EtOAc, 8:2).

Ejemplo 183: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



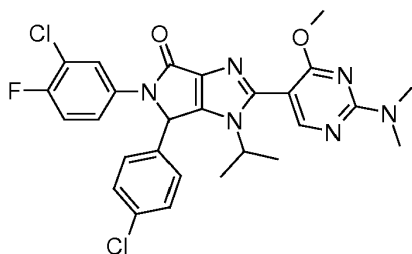
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 182.1 y ácido 2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-75% en 25 min). t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 515,3/516,4 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 184: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



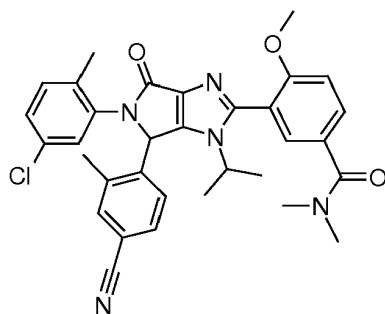
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios G y W. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 185: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



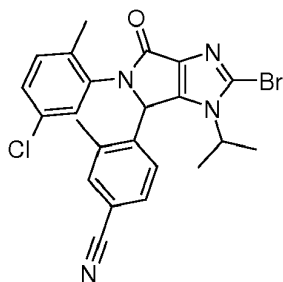
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios Q y W. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,3/557,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 186: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-ciano-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



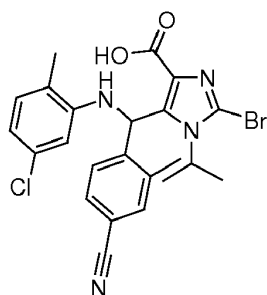
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 186.1 y el intermedio M. La mezcla se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-75% en 25 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582,2/584,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 186.1: 4-[2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



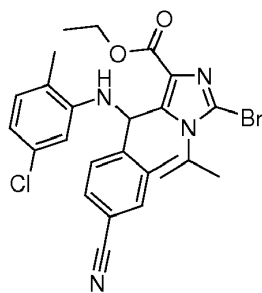
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 182.1, pero utilizando el producto del paso 186.2. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptanos/EtOAc, 7:3 → 3:7) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 483,1/485,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,69 (EtOAc).

Paso 186.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-ciano-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



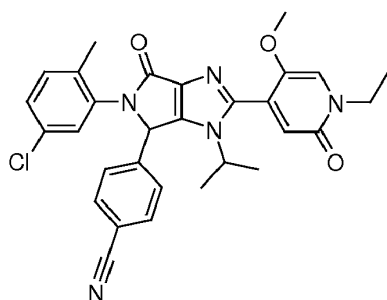
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 186.3. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 501,2/503,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 186.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-ciano-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



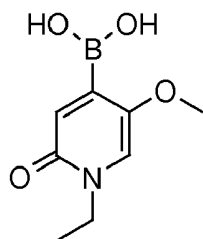
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 182.4. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 días. La mezcla se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95:5 → 80:20) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,33 min (LC-MS 2); ESI-MS: 529,2/531,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 187: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(1-etil-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



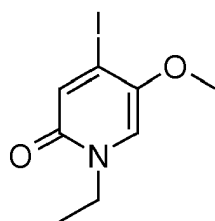
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio H y el producto del paso 187.1. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,2/544,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2), R_f= 0,23 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 7,88-7,74 (m, 3H), 7,58-7,41 (m, 3H), 7,28-7,03 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,19-4,05 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,36-1,21 (m, 6H), 0,60-0,40 (m, 3H).

Paso 187.1: Ácido (1-etil-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)borónico



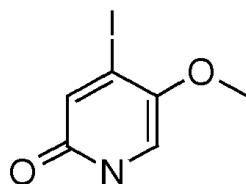
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S, pero utilizando el producto del paso 187.2. La reacción se llevó a cabo a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 90:10) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 198,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 187.2: 1-Etil-4-yodo-5-metoxi-1H-piridin-2-ona



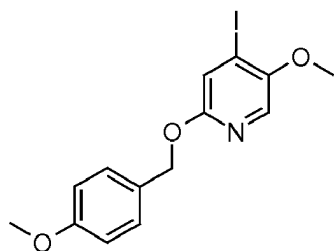
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.5, pero utilizando el producto del paso 187.3 y yoduro de etilo. La reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó mediante adición de una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 → 97:3) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,69 min (LC-MS 2); ESI-MS: 280,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f= 0,60 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

Paso 187.3: 4-yodo-5-metoxi-1H-piridin-2-ona



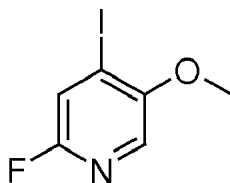
Una solución del producto del paso 187.4 (440 mg, 1,2 mmol) y TFA (457 μ l, 5,9 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agitó a t.a. durante 10 min. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La suspensión resultante se filtró y el sólido se secó para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,55 min (LC-MS 2); ESI-MS: 252,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 187.4: 4-Yodo-5-metoxi-2-(4-metoxibenciloxi)-piridina



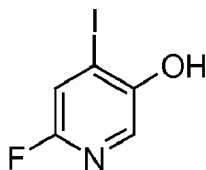
A una solución de alcohol 4-metoxibencílico (342 mg, 2,1 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C se añadió en porciones NaH (108 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto del paso 187.5 (545 mg, 2,1 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 min. La mezcla de reacción se desactivó mediante adición de una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 98:2 \rightarrow 95:5) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 372,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,28 (heptano/EtOAc, 9:1).

Paso 187.5: 2-Fluoro-4-yodo-5-metoxipiridina

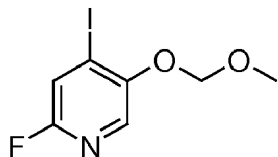


Una solución del producto del paso 187.6 (730 mg, 3,0 mmol) K_2CO_3 (1,3 g, 9,2 mmol) y yoduro de metilo (573 μ L, 9,2 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 97,5:2,5 \rightarrow 95:5) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,94 min (LC-MS 2); R_f = 0,32 (heptano/EtOAc, 9:1).

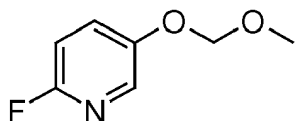
Paso 187.6: 6-Fluoro-4-yodopiridin-3-ol



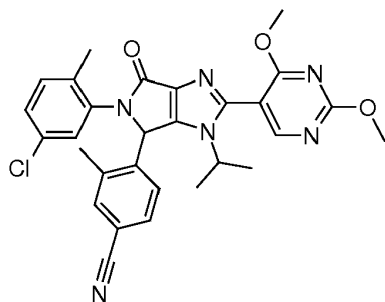
Una solución del producto del paso 187.7 (886 mg, 3,1 mmol) y HCl 6 M (3,1 mL, 18,8 mmol) en THF (5 mL) se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R : 0,75 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 187.7: 2-Fluoro-4-yodo-5-metoximetoxipiridina

- 5 A una solución del producto del paso 187.8 (1 g, 6,4 mmol) en THF (20 mL) a -78°C se añadió gota a gota *t*-Buli 1,7 M en hexanos (7,5 mL, 12,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió yodo (4,2 g, 9,5 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se dejó calentar y se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 95:5) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 284,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,31 (heptano/EtOAc, 9:1).

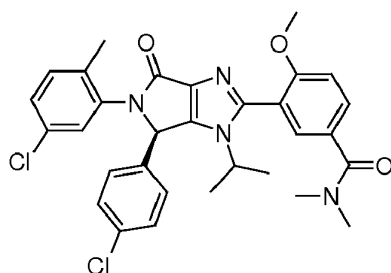
Paso 187.8: 2-Fluoro-5-metoximetoxipiridina

- 15 A una solución de 5-fluoro-5-hidroxipiridina (4,9 g, 43,2 mmol) en DMF (50 mL) a 0°C se añadió en porciones NaH (2,3 g, 52,2 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió éter clorometil metílico (3,6 mL, 47,5 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 97,5:2,5 → 92,5:7,5) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 0,71 min (LC-MS 2); ESI-MS: 158,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 9:1).

Ejemplo 188: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo

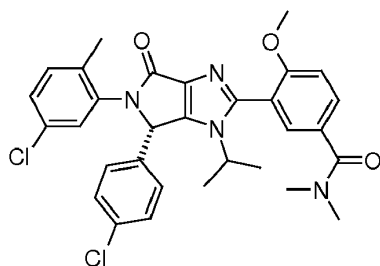
- 25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 186.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (EtOAc), a continuación mediante CCF preparativa (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-75% en 13 min) para proporcionar el compuesto del título. *t*_R: 1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 543,4/545,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2), R_f: 0,24 (EtOAc).

Ejemplo 189: 3-[(*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida



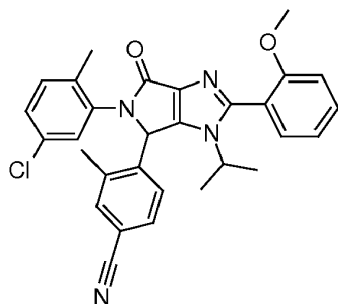
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 23. (Columna: AD-H, 20 x 200 mm. Flujo de 7 mL/min. *n*-heptano/EtOH 50:50). t_R : 9,1 min (Columna: AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. *n*-heptano/EtOH 50:50).

5 Ejemplo 190: 3-[(*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida



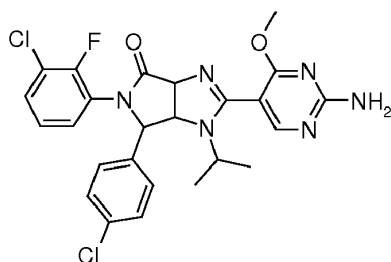
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 23. (Columna: AD-H, 20 x 200 mm. Flujo de 7 mL/min. *n*-heptano/EtOH 50:50). t_R : 4,3 min (Columna: AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 1 mL/min. *n*-heptano/EtOH 50:50).

15 Ejemplo 191: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



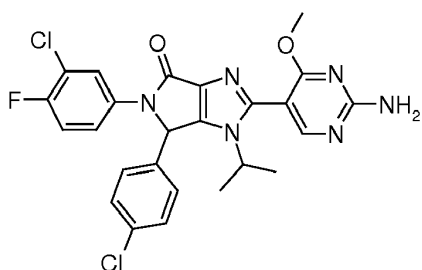
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 186.1 y ácido 2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-85%) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,13/1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,3/513,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2), R_f : 0,57 (EtOAc).

25 Ejemplo 192: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



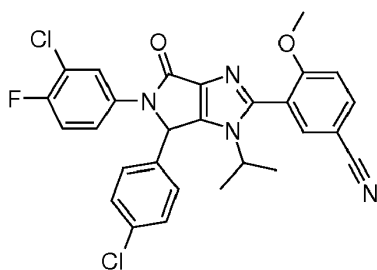
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios G y U. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 25-45% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527,2/529,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 193: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



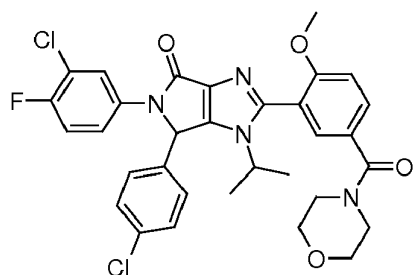
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios Q y U. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 25-45% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527,2/529,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 194: 3-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo



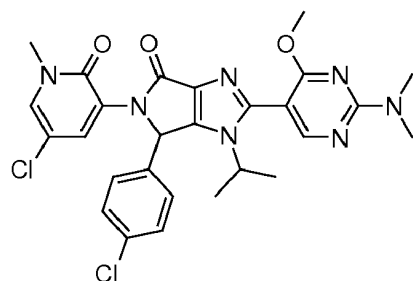
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio Q y ácido 5-ciano-2-metoxifenilborónico. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 20-25% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 535,2/537,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 195: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



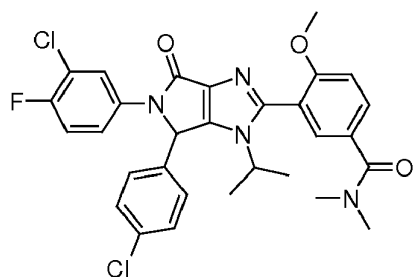
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios Q y O. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó por cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 17-22% durante 6 min). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de un 50-70% de B en 16 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). *t_R*: 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 623,3/625,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 196: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



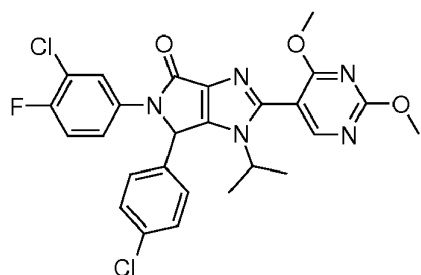
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio W y el producto del paso 101.1. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm Flujo: 30 mL/min. Gradiente de 30-70% de B en 20 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). El residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna 2-EP, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 13-18% durante 11 min). *t_R*: 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 568,3/570,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,19 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,13-4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 1,31 (d, 3H), 0,50 (d, 3H).

Ejemplo 197: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida



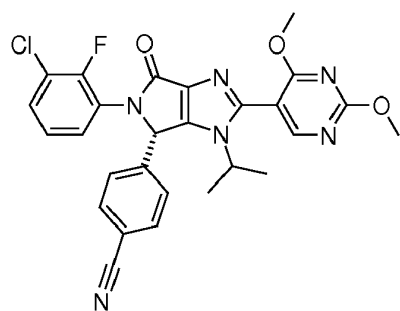
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los intermedios Q y M. La reacción se llevó a cabo a 110°C. El residuo se purificó mediante HPLC (Columna: Sunfire C18, 30 X 100 mm, 5 µm. Flujo: 30 mL/min. Gradiente de un 30-70% de B en 16 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = CH₃CN). *t_R*: 1,14 min (LC-MS 3); ESI-MS: 581,3/583,3 [M+H]⁺ (LC-MS 3).

Ejemplo 198: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona



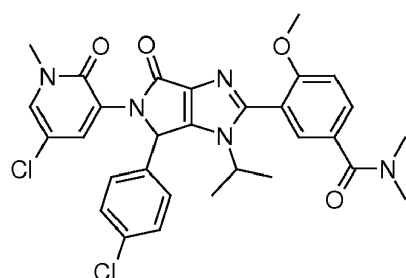
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el intermedio Q y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. La reacción se llevó a cabo a 110 °C. El residuo se purificó por cromatografía SFC (Columna Diol, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 22% durante 7 min). t_R : 1,22 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,2/544,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 199: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



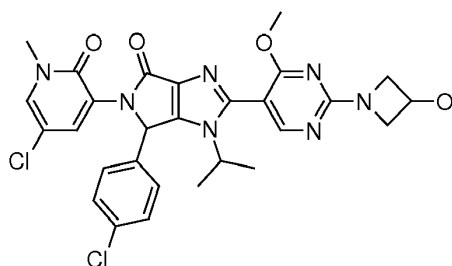
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 79 (Columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. $scCO_2$ /EtOH 70:30). t_R : 4,73 min (Columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. $scCO_2$ /EtOH 70:30).

Ejemplo 200: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



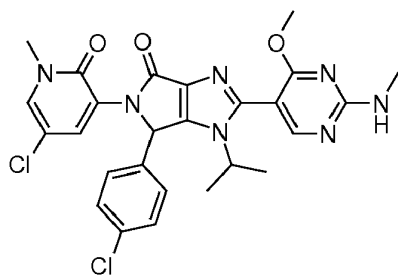
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 101.1 y el intermedio M. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y, a continuación, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 /MeOH, 92,5:7,5). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,99 min (LC-MS 2); ESI-MS: 594,3/596,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f : 0,15 (CH_2Cl_2 /MeOH 92,5:7,5).

Ejemplo 201: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



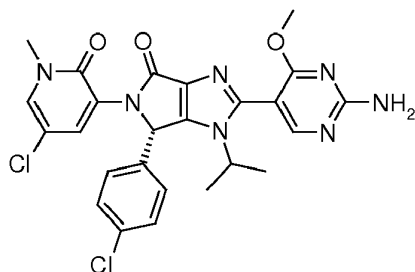
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 101.1 y el intermedio AE. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y, a continuación, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-60% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 596,3/598,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH 92,5:7,5).

Ejemplo 202: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



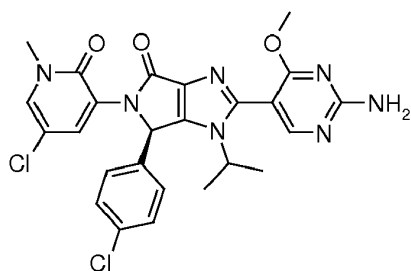
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 101.1 y el intermedio Z. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y, a continuación, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 92,5:7,5). El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 30-60% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,2/556,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f: 0,15 (CH₂Cl₂/MeOH 92,5:7,5).

Ejemplo 203: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



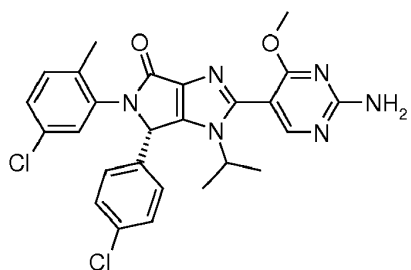
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 159. (Columna: Chiralpak IA, 30 x 250 mm. Flujo de 140 g/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0,1% de IPAm), 60:40). t_R: 4,3 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 1 % IPAm), 65:35).

Ejemplo 204: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



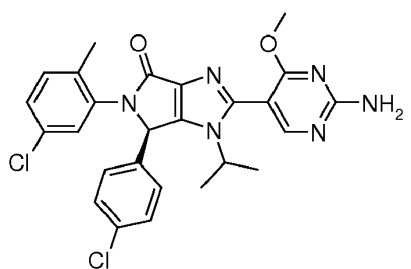
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 159. (Columna: Chiralpak IA, 30 x 250 mm. Flujo de 140 g/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 0,1% de IPAm), 60:40). t_R: 3,1 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/(MeOH/DCM, 9:1 + 1% de IPAm), 65:35).

5 Ejemplo 205: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



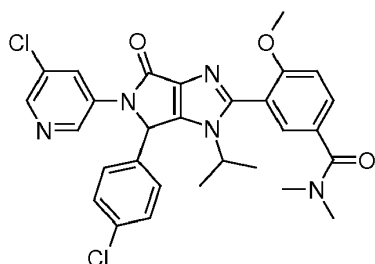
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 37. (Columna: Chiralpak IA, 30 x 250 mm. Flujo de 140 g/min. scCO₂/MeOH, 72:28). t_R: 4,35 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

15 Ejemplo 206: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



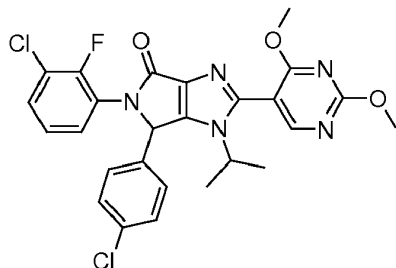
20 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 37. (Columna: Chiralpak IA, 30 x 250 mm. Flujo de 140 g/min. scCO₂/MeOH, 72:28). t_R: 3,22 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

Ejemplo 207: 3-[6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



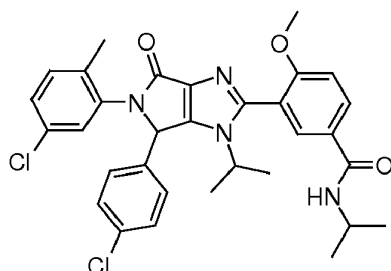
A una solución de intermedio AF (75 mg, 0,16 mmol) en DME/Agua/EtOH (1 mL, 286 μ L, 143 μ L) se añadieron intermedio M (72 mg, 0,32 mmol) y Na_2CO_3 (52 mg, 0,49 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 min y, a continuación, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó con irradiación microondas a 120 $^\circ\text{C}$ durante 20 min. Se añadieron EtOAc y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 564,2/566,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 208: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



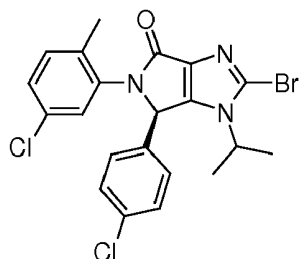
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio G y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 30-70% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,2/544,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 209: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-4-metoxibenzamida



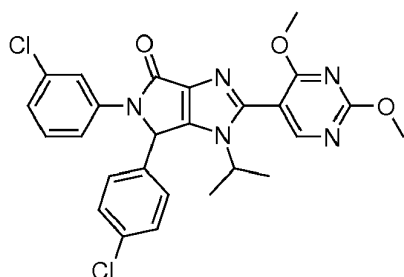
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 209.1 y el intermedio M. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 37. (Columna: Diol, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, gradiente de MeOH de 23-28% en 6 min). para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,1/593,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 209.1: (R)-2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



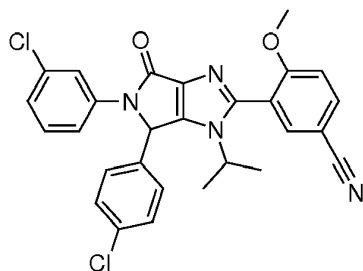
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del intermedio E racémico (Columna: Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 140 g/min. scCO₂/MeOH, 70:30). t_R: 5,1 min (Columna: Chiralcel OD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. scCO₂/MeOH, 70:30).

Ejemplo 210: 5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



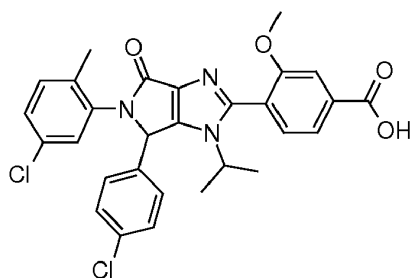
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el intermedio AG y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524,2/526,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 211: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo



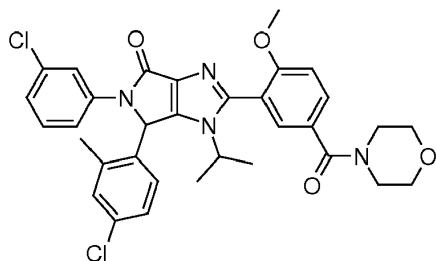
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el intermedio AG y ácido 5-ciano-2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517,2/519,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 212: Ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzoico



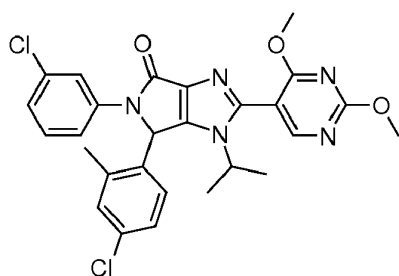
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio E y ácido 4-carboxi-2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-100% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,2/552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 213: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



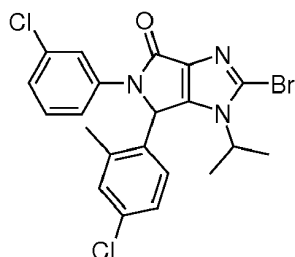
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el intermedio O y el producto del paso 214.1. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 619,3/621,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 214: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



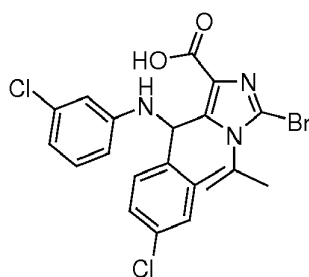
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el producto del paso 214.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,2/540,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 214.1: 2-Bromo-6-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



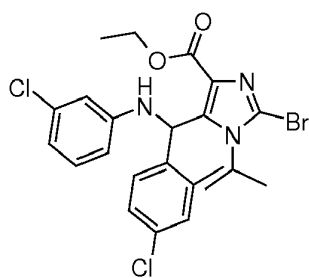
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 64, pero utilizando el producto del paso 214.2. La reacción se desactivó con NaHCO_3 saturado, a continuación, se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 478,2/480,1/482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 214.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(3-clorofenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



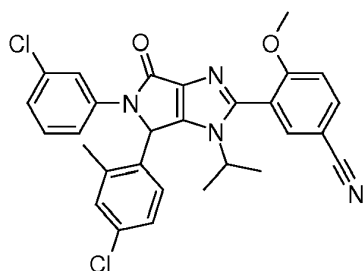
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 214.3. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496,1/498,1/500,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 214.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(3-clorofenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



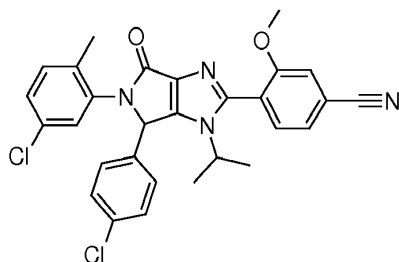
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 con el intermedio C y 3-cloroanilina. La mezcla de reacción se diluyó en DCM/agua y las fases se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 9:1) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 524,0/526,0/528,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 215: 3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo



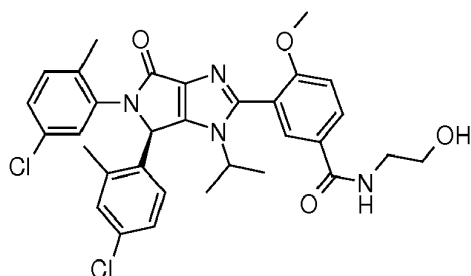
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 207, pero utilizando el producto del paso 214.1 y ácido 5-ciano-2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 35-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,29 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531,3/533,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 216: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo



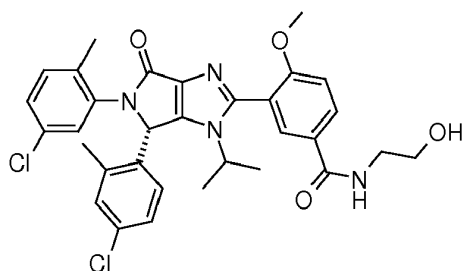
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando los intermedios E y S. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-100% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,23 min (LC-MS 2); ESI-MS: 531,2/533,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 217: 3-[(R)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzamida



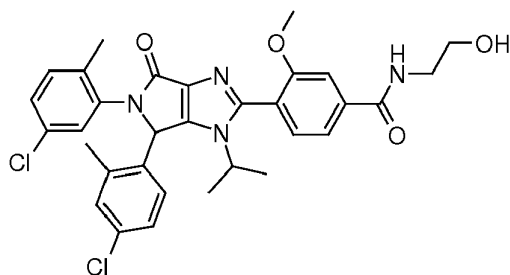
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por cromatografía quiral preparativa del ejemplo 11 racémico. (Columna: Chiralcel OD, 30 x 250 mm, heptano/EtOH, 85:15 + 0,1% de DEA). t_R : 1,10/1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,3/609,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 218: 3-[(S)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzamida



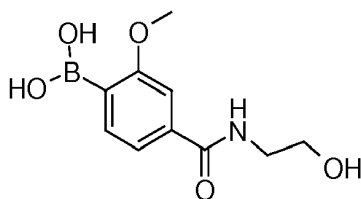
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por cromatografía quiral preparativa del ejemplo 11 racémico. (Columna: Chiralcel OD, 30 x 250 mm, heptano/EtOH, 85:15 + 0,1% de DEA). t_R : 1,10/1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,3/609,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 219: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)-3-metoxibenzamida



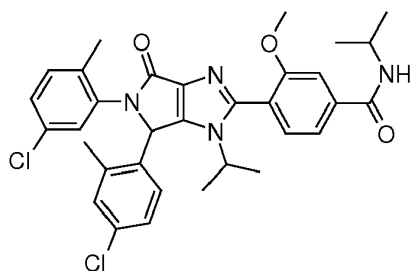
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio F y el producto del paso 219.1. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante SFC (Columna: DEAP, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. $scCO_2$ /MeOH, gradiente de MeOH de 20-25% en 6 min) t_R : 1,09/1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,4/609,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 219.1: Ácido (4-((2-hidroxietil)carbamoil)-2-metoxifenil)borónico



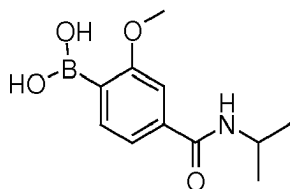
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K a partir de ácido 4-carboxi-2-metoxifenilborónico y etanolamina. El disolvente se eliminó y, a continuación, se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se trituró en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,42 min (LC-MS 2); ESI-MS: 240,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Ejemplo 220: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-3-metoxibenzamida



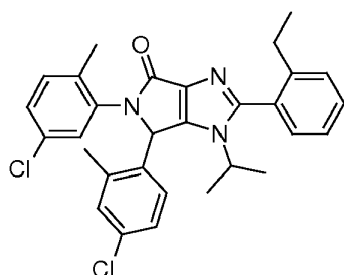
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio F y el producto del paso 220.1. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-100% en 16 min). El residuo se purificó mediante SFC (Columna: DEAP, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, gradiente de MeOH: de un 15 a un 20% en 6 min). para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 605,4/607,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 220.1: Ácido (4-(isopropilcarbamoyl)-2-metoxifenil)borónico



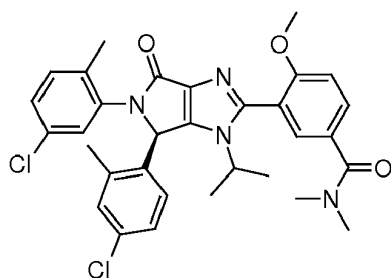
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el Intermedio K a partir de ácido 4-carboxi-2-metoxifenilborónico e isopropilamina. El disolvente se eliminó y, a continuación, se añadieron agua y EtOAc. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se trituró en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,63 min (LC-MS 2); ESI-MS: 238,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 221: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



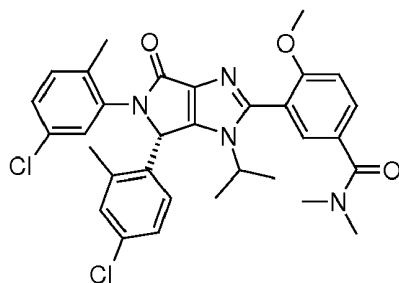
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio F y ácido 2-etilfenilborónico. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 95:5 \rightarrow 1:1). El residuo se purificó mediante SFC (Columna: NH2 Reprosil 70, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{MeOH}$, gradiente de MeOH de 15-20% en 6 min). para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,42/1,47 min (LC-MS 2); ESI-MS: 518,2/520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 222: 3-[(R)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



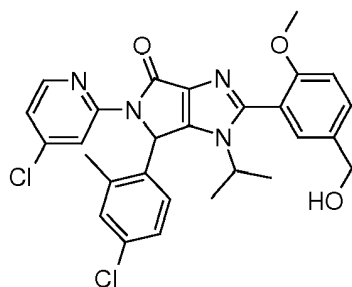
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por cromatografía quiral preparativa del ejemplo 9 racémico. (Columna: Chiralcel OD, 30 x 250 mm, heptano/EtOH, 65:35). t_R : 1,17/1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5 Ejemplo 223: 3-[(S)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida



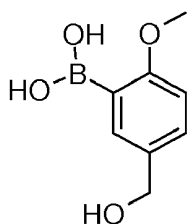
10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por cromatografía quiral preparativa del ejemplo 9 racémico. (Columna: Chiralcel OD, 30 x 250 mm, heptano/EtOH, 65:35). t_R : 1,17/1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 591,3/593,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

15 Ejemplo 224: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropiridin-2-il)-2-(5-hidroxiometil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



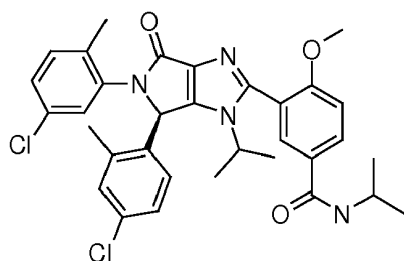
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio I y el producto del paso 224.1. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 50-90% en 16 min). El residuo se purificó mediante SFC (Columna: 2-EP, 30 x 250 mm. Flujo de 100 mL/min. scCO₂/MeOH, gradiente de MeOH: de un 20 a un 25% en 6 min). para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Paso 224.1: Ácido (4-(isopropilcarbamoil)-2-metoxifenil)borónico



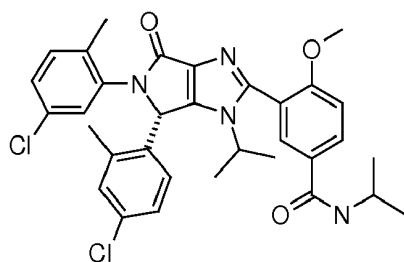
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 18 a partir de ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,49 min (LC-MS2); ESI-MS: 364,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 225: 3-[(R)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-4-metoxibenzamida



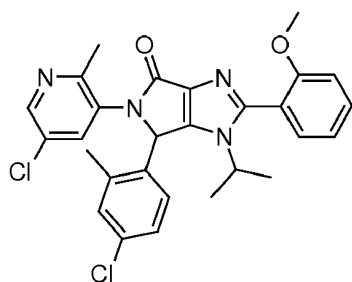
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del ejemplo 12 racémico. (Columna: Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 80 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -propilamina, 75:25:0,25). t_R : 8,06 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -propilamina, 80:20:0,2). ESI-MS: 605,3,3/607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 226: 3-[(S)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-4-metoxibenzamida



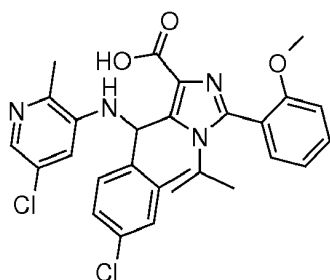
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del ejemplo 12 racémico. (Columna: Chiralcel OD-H, 30 x 250 mm. Flujo de 80 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -propilamina, 75:25:0,25). t_R : 4,67 min (Columna: Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. $\text{scCO}_2/\text{EtOH}/2$ -propilamina, 80:20:0,2). ESI-MS: 605,3,3/607,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 227: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrollo[3,4-d]imidazol-4-ona



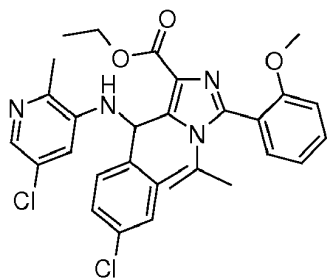
A una solución del producto del paso 227.1 (100 mg, 0,18 mmol) y HATU (106 mg, 0,28 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió DIPEA (66 μ L, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó con irradiación microondas a 105 °C durante 30 min. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,25 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 227.1: Ácido 5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(5-cloro-2-metilpiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



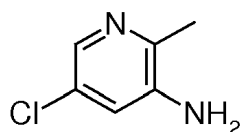
A una solución del producto del paso 227.2 (220 mg, 0,39 mmol) en dioxano/H₂O (3,7 mL, 4:1) se añadió LiOH·H₂O (25 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de ácido cítrico al 10% y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc). t_R : 1,16 min (LC-MS2); ESI-MS: 539,2/541,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 227.2: Éster etílico del ácido 5-[(4-cloro-2-metilfenil)-(5-cloro-2-metilpiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



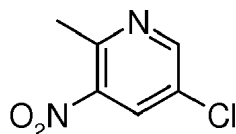
A una solución del producto del paso 227.6 (300 mg, 0,576 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió el producto del paso 227.3 (200 mg, 1,403 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con ácido cítrico (10%). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc). t_R : 1,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 227.3: 5-Cloro-2-metilpiridin-3-ilamina



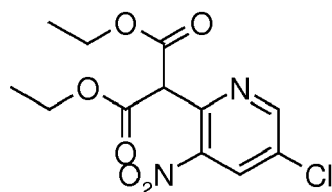
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 100.4, utilizando el producto del paso 227.4. La reacción se llevó a cabo en EtOH a t.a. durante 20 h. Después de la extracción, el producto se utilizó sin purificación. t_R : 0,42 min (LC-MS2); ESI-MS: 143,0/145,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 227.4: 5-Cloro-2-metil-3-nitropiridina



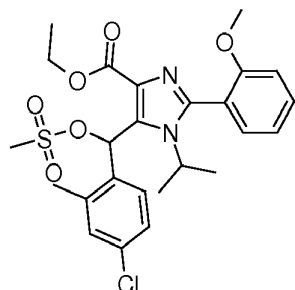
A una suspensión del producto del paso 227.5 (9,9 g, 23,4 mmol) en H₂O (25 mL) se añadió HCl concentrado (25 mL, 304 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta T.A. y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional para el siguiente paso. t_R : 0,80 min (LC-MS 2).

Paso 227.5: Éster dietílico del ácido 2-(5-cloro-3-nitropiridin-2-il)-malónico



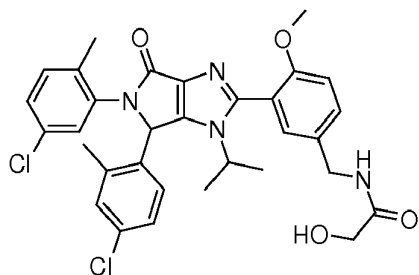
A una solución de NaH (2 g, 50 mmol) en DMF (30 mL) se añadió malonato de dietilo (7,9 mL, 52 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 10 min. Se añadió una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (5 g, 25,9 mmol) en DMF (10 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en H₂O y el pH se ajustó a 7 con HCl 2 M. La solución acuosa se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc). t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 317,2/319,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 227.6: Éster etílico del ácido 5-[(4-cloro-2-metilfenil)-metanosulfoniloximetil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



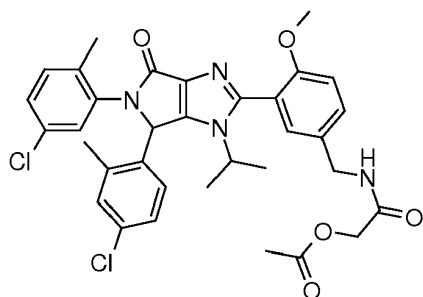
A una solución del intermedio D (3,3 g, 7,6 mmol) y Et₃N (2,6 mL, 18,7 mmol) en CH₂Cl₂ a 0°C se añadió MsCl (1,2 mL, 15,4 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R : 1,44 min (LC-MS 2); ESI-MS: 457 (reacción con MeOH) $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 228: N-[3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil]-2-hidroxiacetamida



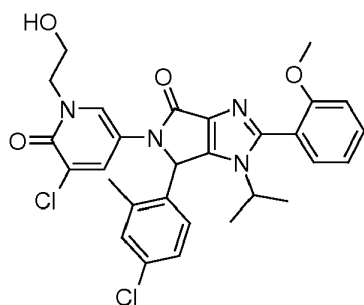
El producto del paso 228.1 (106 mg, 0,16 mmol) se disolvió en MeOH (2,7 mL) con K₂CO₃ (56 mg, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 3 h. Se diluyó en EtOAc/agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se trituro en EtOAc para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 607,3/609,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 228.1: Éster {3-[6-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencilcarbamoi}-metílico del ácido acético



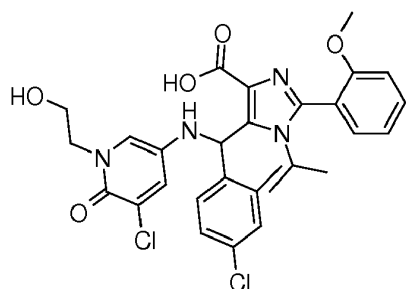
El producto del ejemplo 16 (90 mg, 0,16 mmol) se disolvió en THF (1,6 mL) con TEA (27 µL, 0,20 mmol) y, a continuación, se añadió cloruro de acetoxiacetilo (19 µL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T.A durante 30 min. A continuación, se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 649,3/651,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 229: 5-[5-Cloro-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



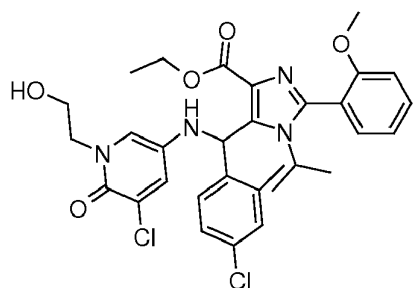
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 227, utilizando el producto del paso 229.1. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 45 min. t_R: 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 567,2/569,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 229.1: Ácido 5-[[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



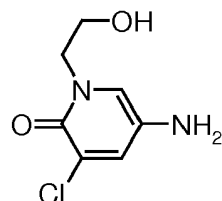
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.1, utilizando el producto del paso 229.2. t_R : 0,93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,2/587,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 5 Paso 229.2: Éster etílico del ácido 5-[[5-cloro-1-(2-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



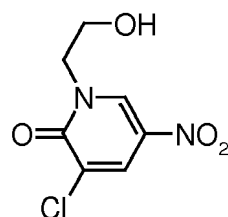
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.2, utilizando los productos de los pasos 227.6 y 229.3. t_R : 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 613,2/615,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 229.3: 5-Amino-3-cloro-1-(2-hidroxietil)-1H-piridin-2-ona



- 15 Una mezcla del compuesto preparado en el paso 229.4 (3,4 g, 18,1 mmol), hierro en polvo (3 g, 54,3 mmol), EtOH (68 mL) y una solución de NH_4Cl acuosa saturada (17 mL) se agitó durante 1 h a reflujo. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriase hasta t.a., se filtró a través de un lecho de celite y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1) para proporcionar el compuesto del título. ESI-MS: 189 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,17 ($CH_2Cl_2/MeOH$, 99:1).

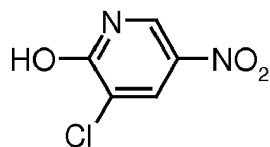
- 20 Paso 229.4: 3-Cloro-1-(2-hidroxietil)-5-nitro-1H-piridin-2-ona



- 25 Se añadió 2-bromoetanol (17,2 g, 138 mmol) gota a gota a una mezcla fría (0 °C) del compuesto preparado en el paso 229.5 (12 g, 69 mmol) y K_2CO_3 (19 g, 138 mmol) en DMF (60 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a.,

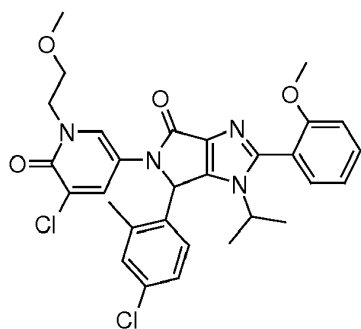
se agitó durante 48 h, se enfrió hasta 0 °C, se desactivó mediante adición lenta de agua enfriada con hielo, y se agitó durante 2 h. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío para proporcionar 11 g del compuesto del título. ESI-MS: 217 [M-H]⁻ (LC-MS 2); R_f = 0,27 (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5).

5 Paso 229.5: 3-Cloro-5-nitropiridin-2-ol



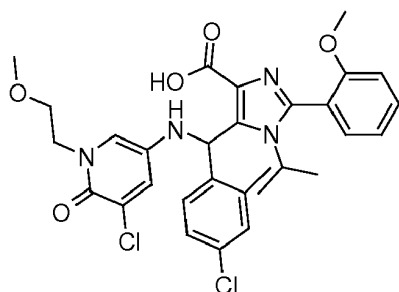
10 A una solución caliente (50 °C) de 2-hidroxi-5-nitropiridina (17 g, 121 mmol) en HCl concentrado (80 mL) se añadió gota a gota NaClO₃ (4,5 g, 42,5 mmol) en agua (70 mL), manteniendo la temperatura interna por debajo de 60 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y, a continuación, se enfrió hasta 0°C. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío y se secó para proporcionar 19,7 g del compuesto del título. ESI-MS: 173 [M-H]⁻ (LC-MS 2); Fr = 0,55 (hexano/EtOAc, 1:1).

15 Ejemplo 230: 5-[5-Cloro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



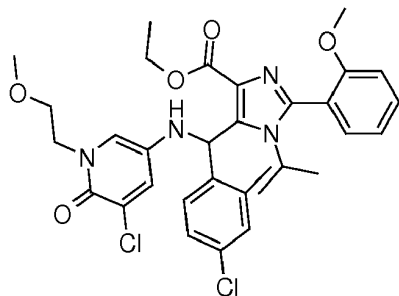
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 227, utilizando el producto del paso 230.1. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 581,2/583,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Paso 230.1: Ácido 5-[[5-cloro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.1, utilizando el producto del paso 230.2. La mezcla de reacción se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (1 eq.) y una gota de MeOH. La mezcla se agitó a t.a. 1 h, a continuación, se concentró. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se filtró. Las aguas madre se concentraron. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 599,3/601,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

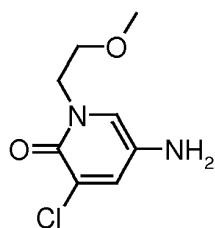
Paso 230.2: Éster etílico del ácido 5-[[5-cloro-1-(2-metoxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino]-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.2, utilizando los productos de los pasos 227.6 y 230.3. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 → 0:100). t_R : 1,28 min (LC-MS 2); ESI-MS: 627,3/629,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 230.3: 5-Amino-3-cloro-1-(2-metoxietil)-1*H*-piridin-2-ona

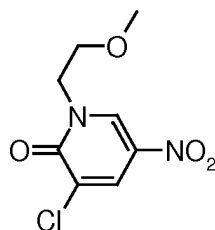
10



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito en el paso 229.4, pero utilizando el compuesto preparado en el paso 230.4. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5) para proporcionar el compuesto del título. ESI-MS: 203 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,28 (CH_2Cl_2 /MeOH, 99,75:0,25).

15

Paso 230.4: 3-Cloro-1-(2-metoxietil)-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona

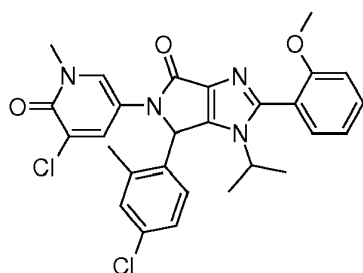


El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito en el paso 229.5, pero utilizando 1-bromo-2-metoxietano. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t.a., se agitó durante 4 h, se calentó hasta 70 °C, se agitó durante 4 h y se desactivó mediante la adición de agua enfriada con hielo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título. t_R (LC-MS 2); R_f = 0,33 (CH_2Cl_2 /MeOH, 95:5).

20

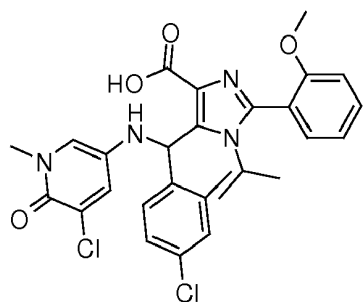
Ejemplo 231: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

25



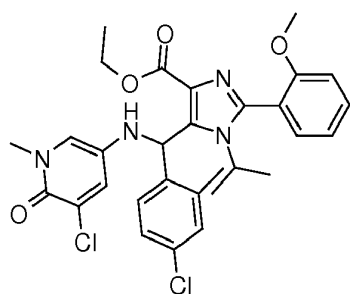
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 227, utilizando el producto del paso 231.1. La reacción se llevó a cabo a 110 °C durante 45 min. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 231.1: Ácido 5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



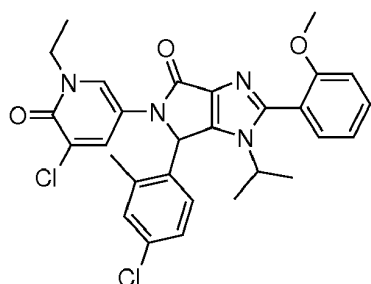
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 230.1, utilizando el producto del paso 231.2. t_R : 0,97 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,2/557,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 231.2: Éster etílico del ácido 5-[(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxílico



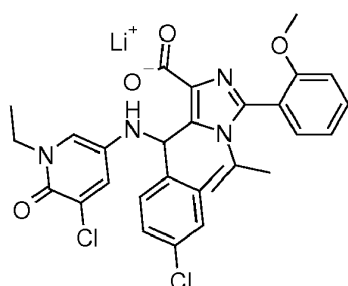
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.2, utilizando los productos de los pasos 227.6 y J3. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 → 0:100). t_R : 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 583,2/585,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 232: 5-(5-Cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrololo[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 227, utilizando el producto del paso 232.1. La reacción se llevó a cabo con irradiación microondas a 100 °C durante 5,5 h y a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de ácido cítrico al 10% y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,2/553,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

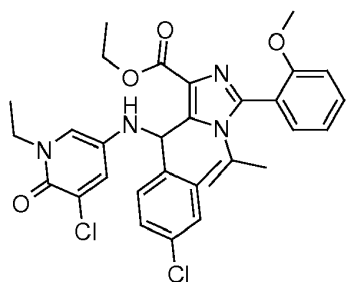
- 5 Paso 232.1: Anión del ácido 5-[(5-cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.1, utilizando el producto del paso 232.2. Después de que se completase, la mezcla de reacción se concentró. La sal de litio resultante se utilizó sin purificación adicional. *t_R*: 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 569,2/571,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 232.2: Éster etílico del ácido 5-[(5-cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico

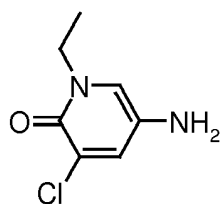
20



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.2, utilizando los productos de los pasos 227.6 y 232.3. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 7:3 → 0:100). *t_R*: 1,30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 597,3/599,3 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

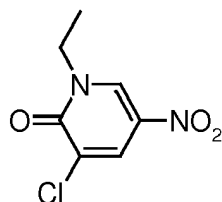
25

Paso 232.3: 5-Amino-3-cloro-1-etil-1*H*-piridin-2-ona



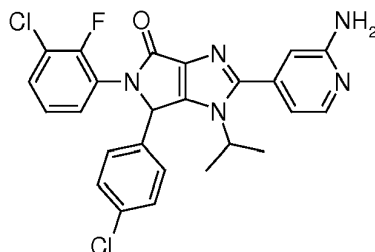
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito en el paso 229.4, pero utilizando el compuesto preparado en el paso 232.4. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 2,39 min (HPLC 3); R_f = 0,14 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1).

Paso 232.4: 3-Cloro-1-etil-5-nitro-1H-piridin-2-ona



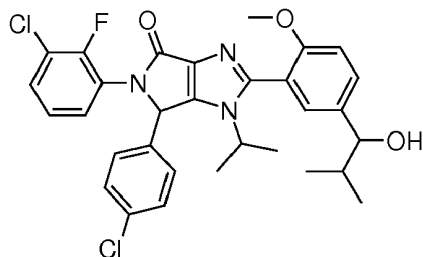
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito en el paso 229.5, pero utilizando yoduro de etilo. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 92:8) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 3,49 min (HPLC 2); ESI-MS: 203 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,49 (hexano/EtOAc, 1:1).

Ejemplo 233: 2-(2-Aminopiridin-4-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio G y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina. Después del tratamiento, el residuo se trituró en Et₂O y hexano para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 496,2/498,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

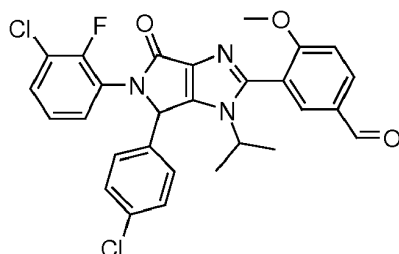
Ejemplo 234: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



A una solución del producto del paso 234.1 (90 mg, 0,17 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C se añadió bromuro de isopropilmagnesio 1 M (1,1 mL, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El

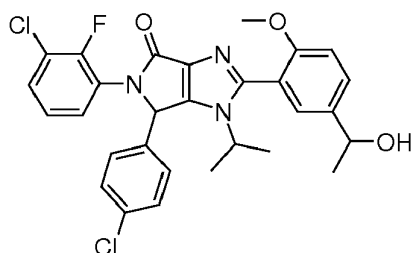
crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 20:80) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 582,3/584,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 234.1: 3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzaldehído



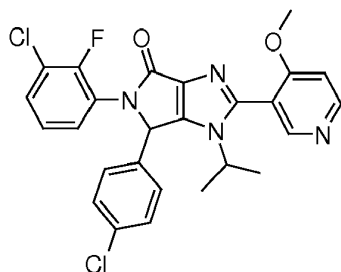
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, utilizando el intermedio G y ácido 5-formil-2-metoxifenilborónico. El crudo se purificó mediante cromatografía flash ($CH_2Cl_2/MeOH$, 100:0 → 90:10), a continuación, se purificó mediante MPLC (Columna: xBridge C18, 30 x 100 mm, Flujo: 30 mL/min. 5-60% de B en 4 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = 0,1% de TFA en CH_3CN) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 538,3/540,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 235: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxietil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



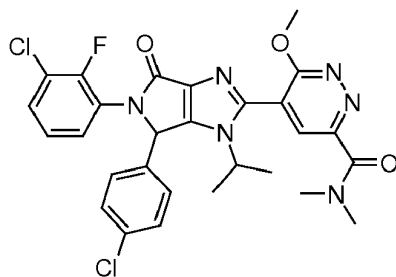
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 234, utilizando bromuro de metilmagnesio. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante MPLC (Columna: xBridge C18, 30 x 100 mm, Flujo: 30 mL/min. 5-60% de B en 4 min a 100% de B en 3 min; A = 0,1% de TFA en agua, B = 0,1% de TFA en CH_3CN) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 554,3/556,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 236: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, utilizando el intermedio G y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-80% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 237: 5-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il)-6-metoxi-N,N-dimetilpiridazino-3-carboxamida



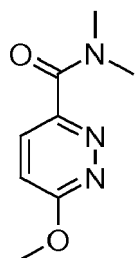
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, utilizando el intermedio G y el producto del paso 237.1. La reacción se llevó a cabo a 90 °C. Después de la extracción, el producto se purificó mediante MPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-80% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 583,1/585,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 237.1: (6-(dimetilcarbamoyl)-3-metoxipiridazin-4-il)zinc



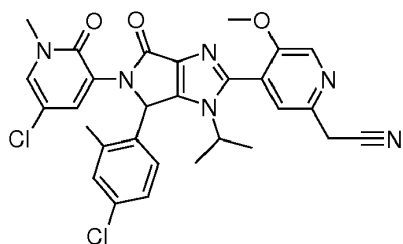
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.2, utilizando el producto del paso 237.2.

Paso 237.2: 6-metoxi-N,N-dimetilpiridazin-3-carboxamida



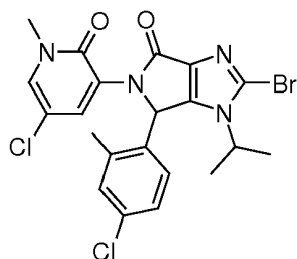
A una solución de ácido 6-metoxipiridazin-3-carboxílico (1,56 g, 10,12 mmol) en THF (21 mL) a 5°C se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (1,87 mL, 14,17 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió dimetilamina 2 M en THF (20,2 mL, 40,5 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H₂O. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 182,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 238: 2-(4-(5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d)imidazol-2-il)-5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo



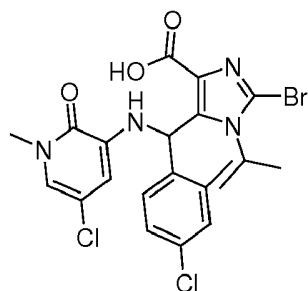
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando los productos de los pasos 238.1 y 238.4. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO₃ saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 40:60). t_R: 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 577,1/579,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 238.1: 2-bromo-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-yl)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidropirrol-3,4-dimidazol-4(1H)-ona



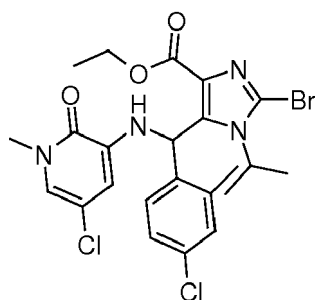
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 238.2. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO₃ saturada. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509,0/511,0/513,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 238.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



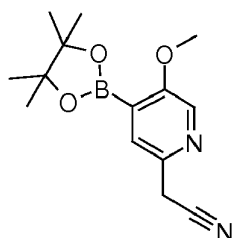
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 227.1, pero utilizando el producto del paso 238.3. La reacción se llevó a cabo a t.a. t_R: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 527,0/529,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 238.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-(4-cloro-2-metilfenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



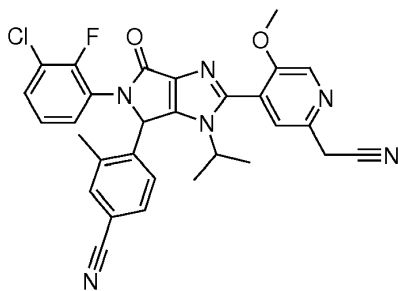
5 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 100.4 y el intermedio C. La mezcla de reacción se extrajo con H₂O. Las fases orgánicas se lavaron con una solución de NaHCO₃ saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 → 0:100). t_R: 1,26 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,0/557,0,559,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 238.4: 2-(5-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il)-acetronitrilo



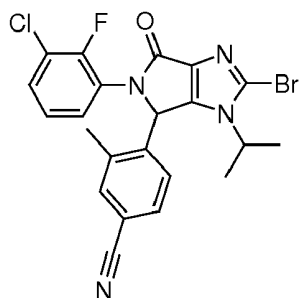
10 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio S utilizando 2-(4-cloro-5-metoxipiridin-2-il)acetronitrilo. La reacción se llevó a cabo a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se filtró sobre Hyflo para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 239: 4-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



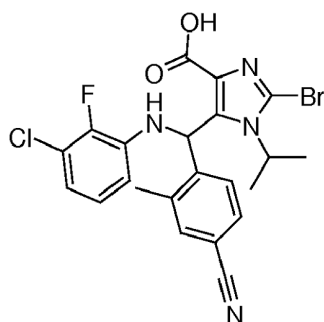
20 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando los productos de los pasos 239.1 y 238.4. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9,5:0,5 → 15:81:4). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min). El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 90:10) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,01min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,2/557,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25 Paso 239.1: 4-(2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo



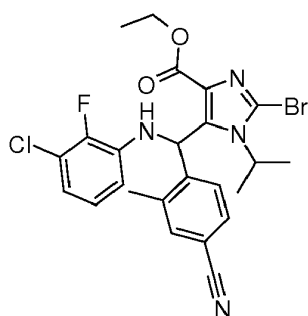
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 239.2. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 saturada. Las fases orgánicas se lavaron con agua, a continuación, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró en hexano para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 487,0/489,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 239.2: Ácido 2-bromo-5-((3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-ciano-2-metilfenil)metil)-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



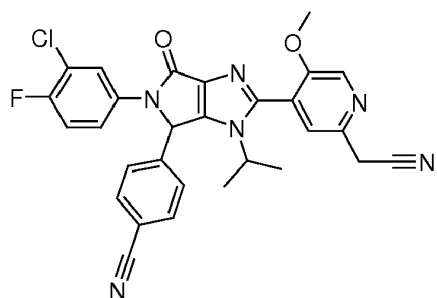
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 239.3. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 505,0/507,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Paso 239.3: 2-bromo-5-((3-cloro-2-fluorofenilamino)(4-ciano-2-metilfenil)metil)-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo



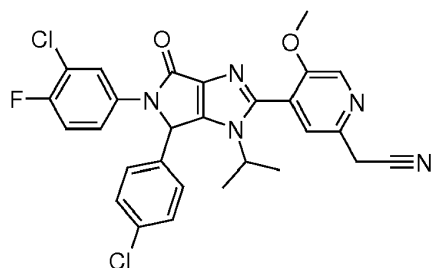
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 182.4 y 3-cloro-2-fluoroanilina. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 90:10 \rightarrow 0:100). t_R : 1,30 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,0/535,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 240: 4-(5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il)-benzonitrilo



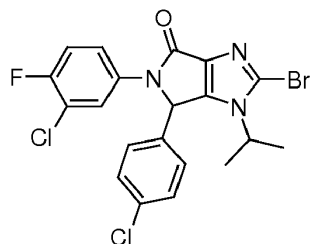
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto de los pasos 238.4 y el intermedio AC. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9,5:0,5 → 15:81:4). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18, 30 x 100mm, 5 μm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min). t_R: 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

Ejemplo 241: {4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo



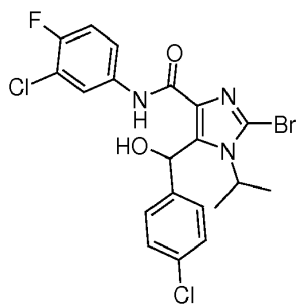
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando los productos de los pasos 241.1 y 238.4. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/CH₂Cl₂/MeOH, 90:9,5:0,5 → 15:81:4). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters SunFire C18, 30 x 100 mm, 5 μm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 5-100% en 20 min). t_R: 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,2/552,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,21 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Paso 241.1: 2-Bromo-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



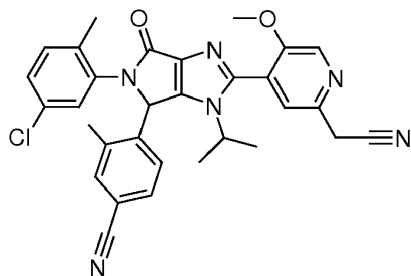
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo AK, pero utilizando el producto del paso 241.2. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 2:1). t_R: 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 482,1/484,1/486,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

Paso 241.2: 2-Bromo-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-((4-clorofenil)(hidroxi)metil)-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxamida



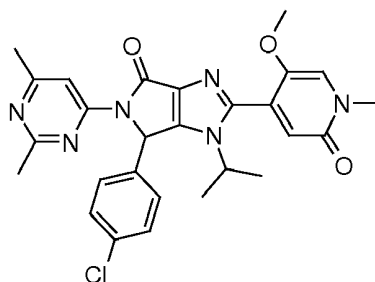
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso AK1, pero utilizando el intermedio B y 3-cloro-4-fluoroanilina. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con una solución de ácido cítrico 1 M. Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂). t_R: 1,43 min (LC-MS 2); ESI-MS: 500,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2)

Ejemplo 242: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo



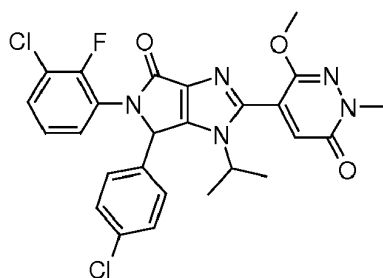
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando los productos de los pasos 186.1 y 238.4. La reacción se llevó a cabo a 80 °C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH, 100:0 → 97:3). El residuo se trituró en CH₂Cl₂/TBME para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,05 min (LC-MS 2); ESI-MS: 551,2/553,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 243: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



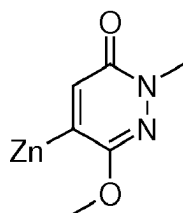
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando los productos de los pasos 262.1 y 105.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-40% en 16 min). A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna DEAP, 250 x 30 mm, 5 μm, flujo de 100 mL/min, grad. de 10-15% durante 6 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519,2/521,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 244: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona



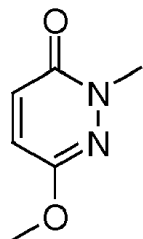
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso 244.1. La reacción se llevó a cabo a 90 °C durante 1,5 h. Después de una purificación mediante HPLC preparativa, el residuo se purificó mediante cromatografía SFC (Columna: Reprosil 70 NH₂, 250 x 30 mm, 5 µm, flujo de 100 mL/min, grad. de 5-50%) para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 542,1/544,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 244.1: (3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)zinc



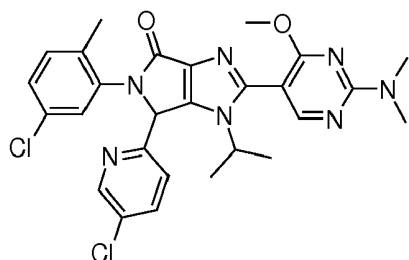
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.2, utilizando el producto del paso 244.2.

Paso 244.2: 6-metoxi-2-metil-1H-piridazin-3-ona



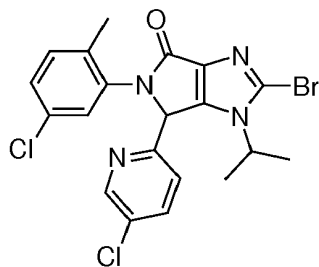
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 105.2, pero utilizando 3-cloro-6-metoxipiridazina. La reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 2 h. Se añadió solución de NaOH 1 M y la mezcla se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R: 0,48 min (LC-MS 2); ESI-MS: 141,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 245: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



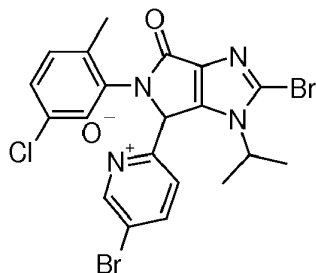
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 29, pero utilizando el producto del paso 245.1 y el intermedio W. Después de la extracción, el crudo se purificó mediante HPLC preparativa. El residuo se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 552,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 245.1: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



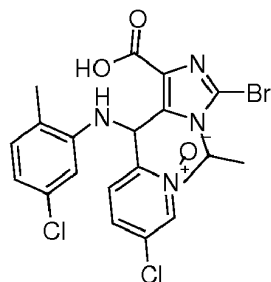
10 A una solución del producto del paso 245.2 (440 mg, 638 mmol) en EtOH (15 mL) se añadió $Mo(CO)_6$ (253 mg, 958 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se concentró, a continuación, se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 479,0/481,1/483,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 245.2: 2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloro-1-oxi-piridin-2-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol-3,4-dimidazol-4-ona



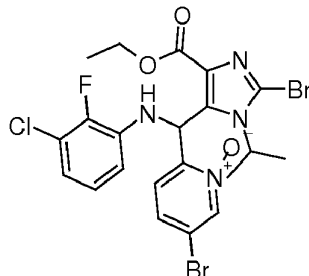
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 245.3. Después de que se completase, la mezcla de reacción se desactivó con MeOH y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,96 min (LC-MS 2); ESI-MS: 494,9/497,0/499,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

25 Paso 245.3: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(5-cloro-1-oxi-piridin-2-il)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



30 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 245.4. Después de que el pH se ajustase a 5, la mezcla se concentró y la suspensión resultante se filtró. El sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 513,0/515,0/517,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 245.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(5-cloro-1-oxi-piridin-2-il)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

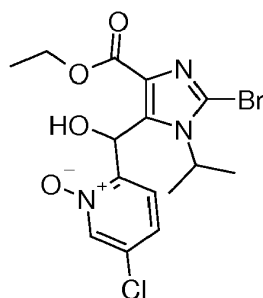


5

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 245.5 y 5-cloro-2-metilanilina. La mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,24 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,0/543,1/545,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

10

Paso 245.5: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-1-oxi-piridin-2-il)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

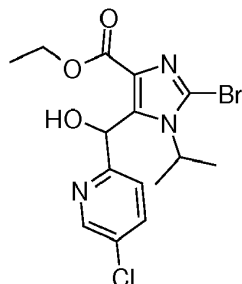


15

A una solución del producto del paso 245.6 (12,7 g, 31,5 mmol) en CHCl_3 a 0°C se añadió m-CPBA (17,7 g, 103 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y extracción con una solución de Na_2CO_3 saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional para el siguiente paso. t_R : 0,78 min (LC-MS 2); ESI-MS: 418,0/420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

20

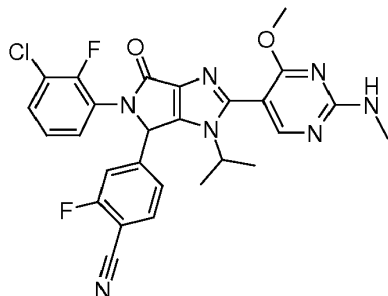
Paso 245.6: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloropiridin-2-il)-hidroximetil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



25

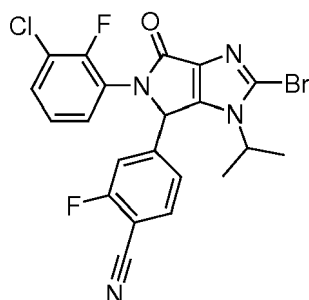
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando 5-cloro-2-formilpiridina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con una solución de NaHCO_3 saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,00 min (LC-MS 2); ESI-MS: 402,0/404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 246: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



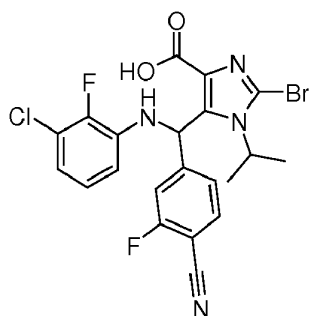
- 5 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 246.1 y el intermedio Z. La reacción se llevó a cabo a 100 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 15-65% en 20 min) y, a continuación, mediante CCF preparativa (EtOAc/MeOH, 85:15) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,03 (LC-MS 2); ESI-MS: 550,1/552,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,32 (EtOAc/MeOH, 85:15).

Paso 246.1: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



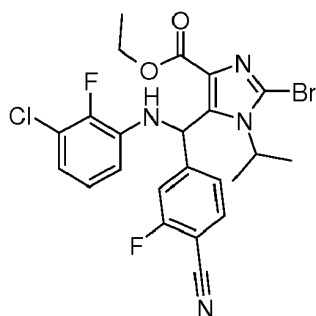
- 15 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto del paso 246.2. Después de la extracción, el residuo se trituró en MeOH y se filtró para proporcionar el compuesto del título. El resto de las aguas madre se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 30-80% en 20 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,07 (LC-MS 2); ESI-MS: 491,1/493,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 246.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-ciano-3-fluorofenil)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



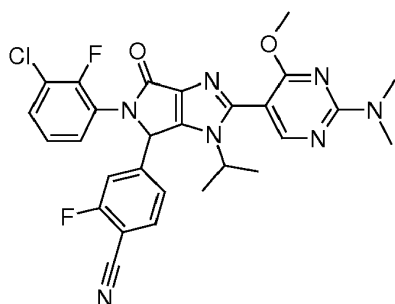
- 25 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 246.3. t_R : 1,13 min (LC-MS 2); ESI-MS: 509,3/511,1/513,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 246.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-ciano-3-fluorofenil)-metil]-1-isopropil-1*H*-imidazol-4-carboxílico



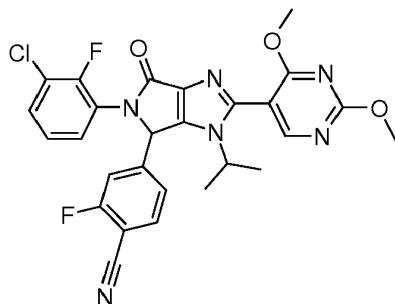
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 167.4 y 3-cloro-2-fluoroanilina. La mezcla se extrajo con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía flash (hexano/EtOAc, 100:0 → 0:100). t_R: 1,31 min (LC-MS 2); ESI-MS: 537,2/539,2/541,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10 Ejemplo 247: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



- 15 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 246.1 y el intermedio W. La reacción se llevó a cabo a 100 °C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 38-60% en 20 min) y, a continuación, se trituró en éter diisopropílico para proporcionar el compuesto del título. t_R: 1,13 (LC-MS 2); ESI-MS: 564,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

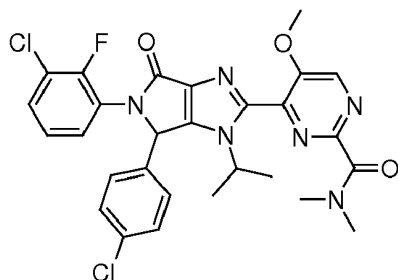
20 Ejemplo 248: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo



- 25 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 246.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilbórico. La reacción se llevó a cabo a 100°C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100mm, 5 µm; 0,1% de

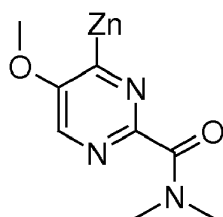
TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-65% en 20 min) y, a continuación, mediante CCF preparativa (EtOAc/EtOH, 85:15) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,06 (LC-MS 2); ESI-MS: 551,1/553,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,41 (EtOAc/EtOH, 85:15).

- 5 Ejemplo 249: Dimetilamida del ácido 4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carboxílico



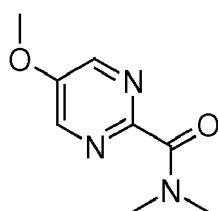
- 10 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.1, pero utilizando el intermedio G y el producto del paso y el producto del paso 249.1. La reacción se llevó a cabo a 90°C. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,06 (LC-MS 2); ESI-MS: 583,1/585,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 15 Paso 249.1: (2-(dimetilcarbamoyl)-5-metoxipirimidin-4-il)zinc



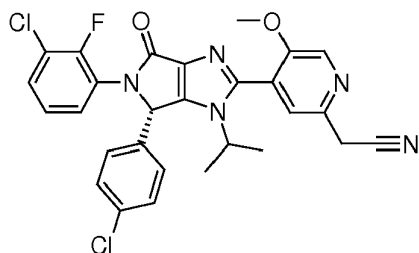
- 20 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 96.2, pero utilizando el producto del paso 249.2. La reacción se agitó a t.a. durante 16 h.

- Paso 249.2: Dimetilamida del ácido 5-metoxipirimidin-2-carboxílico



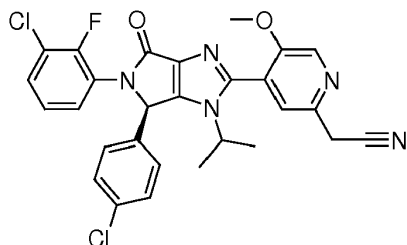
- 25 El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 237.2, pero utilizando ácido 5-metoxi-2-pirimidinocarboxílico. Después de que se completase, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo con H_2O . Se añadió NaCl a la fase acuosa y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,44 min (LC-MS 2); ESI-MS: 182,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

- 30 Ejemplo 250: {4-[(S)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo



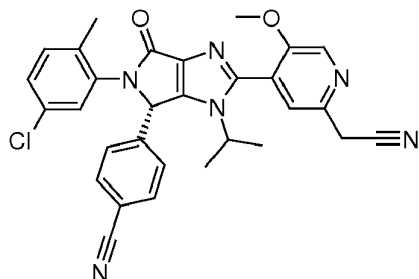
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa (Columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm, Flujo de 140 g/min, CO₂/EtOH 75:25, Detección: UV 210 nm, tiempo del ciclo 12 min) del producto racémico del ejemplo 136. t_R: 4,25 min (Columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. CO₂/EtOH 7:3, Detección: UV 210 nm). t_R: 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,1/552,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 7H), 6,58 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 0,50 (d, 3H).

Ejemplo 251: 4-[(R)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetonitrilo



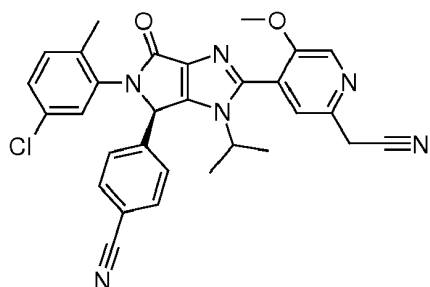
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa (Columna: Chiralpak AD-H, 30 x 250 mm, Flujo de 140 g/min, CO₂/EtOH 75:25, Detección: UV 210 nm, tiempo del ciclo 12 min) del producto racémico del ejemplo 136. t_R: 5,27 min (Columna: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3 mL/min. CO₂/EtOH 7:3, Detección: UV 210 nm). t_R: 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 550,1/552,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,20 (m, 7H), 6,58 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 0,50 (d, 3H).

Ejemplo 252: 4-[(S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



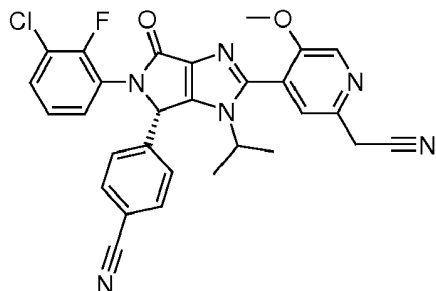
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa (Columna: IA 20 μm, 30 x 500 mm, Flujo de 60 mL/min, heptano/EtOH/MeOH 66:17:17, Detección: UV 210 nm) del producto racémico del ejemplo 135. t_R: 13,01 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, Flujo de 1 mL/min. heptano/EtOH/MeOH 70:15:15, Detección: UV 220 nm). t_R: 1,01 min (LC-MS 2). ESI-MS: 537,2/538,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,88-7,76 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,55-0,43 (m, 3H).

Ejemplo 253: 4-[(R)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



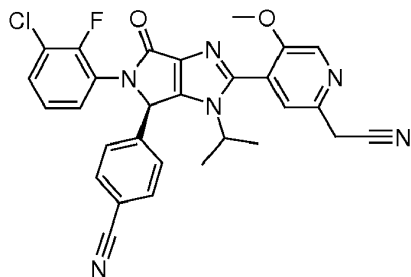
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa (Columna: IA 20 μ m, 30 x 500 mm, Flujo de 60 mL/min, heptano/EtOH/MeOH 66:17:17, Detección: UV 210 nm) del producto racémico del ejemplo 135. t_R : 25,19 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, Flujo de 1 mL/min. heptano/EtOH/MeOH 70:15:15, Detección: UV 220 nm). t_R : 1,01 min (LC-MS 2). ESI-MS: 537,2/538,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,88-7,76 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,33 (d, 3H), 0,55-0,43 (m, 3H).

Ejemplo 254: 4-[(S)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



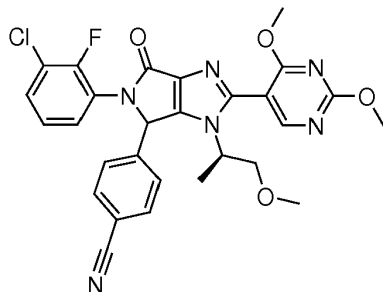
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa (Columna: Chiralpak AS-H 5 μ m, 20 x 250 mm, Flujo de 15 mL/min, heptano/EtOH/MeOH 80:10:10, Detección: UV 210/254 nm) del producto racémico del ejemplo 134. t_R : 17,82 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, Flujo de 1 mL/min. heptano/EtOH/MeOH 80:10:10, Detección: UV 210 nm). t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 0,52 (d, 3H).

Ejemplo 255: 4-[(R)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



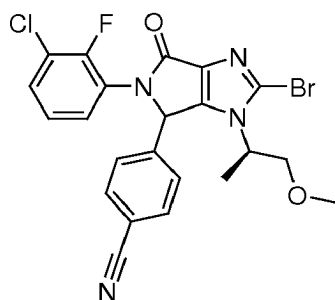
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por HPLC quiral preparativa (Columna: Chiralpak AS-H 5 μ m, 20 x 250 mm, Flujo de 15 mL/min, heptano/EtOH/MeOH 80:10:10, Detección: UV 210/254 nm) del producto racémico del ejemplo 134. t_R : 23,77 min (Columna: Chiralpak AS-H, 4,6 x 250 mm, Flujo de 1 mL/min. heptano/EtOH/MeOH 80:10:10, Detección: UV 210 nm). t_R : 0,98 min (LC-MS 2); ESI-MS: 541,1/543,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); ¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm 8,35 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 0,52 (d, 3H).

Ejemplo 256: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



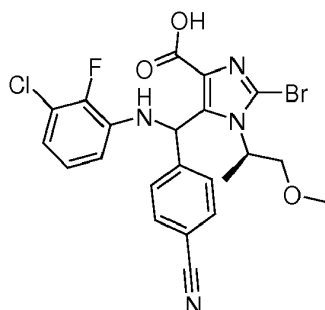
5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 256.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 → 0:100). t_R : 1,00/1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 563,2/565,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,07 (heptano/EtOAc, 1:4).

10 Paso 256.1: 4-[2-Bromo-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



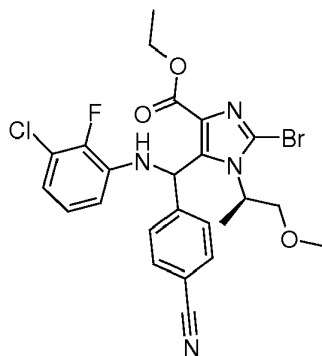
15 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto del paso 256.2. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). t_R : 1,00/1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 503,0/505,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,14 (heptano/EtOAc, 1:2).

20 Paso 256.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



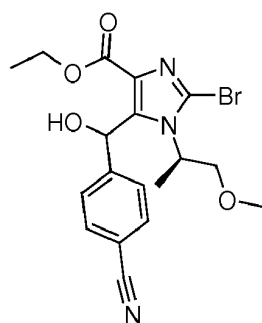
25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 256.3. El producto se utilizó sin purificación adicional después de la extracción. t_R : 1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519,0/521,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 256.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



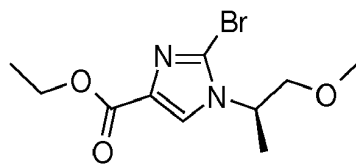
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 256.4 y 3-cloro-2-fluoroanilina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con H₂O y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 52:48). t_R: 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549,1/551,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,31 (heptano/EtOAc, 1:1).

Paso 256.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-cianofenil)-hidroximetil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



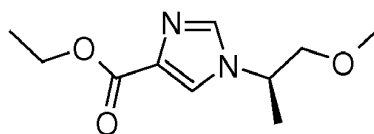
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 111.6, pero utilizando el producto del paso 256.5. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 20:80). t_R: 0,92 min (LC-MS 2); ESI-MS: 422,0/424,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,33 (heptano/EtOAc, 1:2).

Paso 256.5: Éster etílico del ácido 2-bromo-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



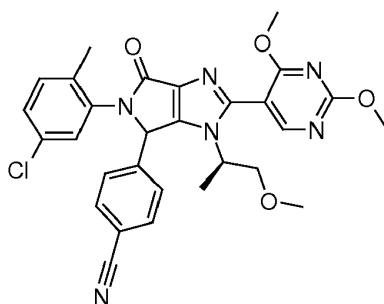
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio A, pero utilizando el producto del paso 256.6. La reacción se llevó a cabo a t.a. durante 6 días. El producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 100:0 → 40:60). t_R: 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 291,0/293,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); R_f = 0,041 (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1).

Paso 256.6: Éster etílico del ácido 1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



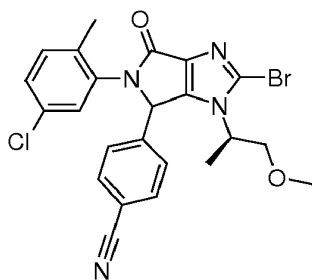
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el paso 100.5, pero utilizando el producto del paso 111.9. Después de la extracción, el residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/CH₂Cl₂/MeOH, 100:0:0 → 85:14:1) para proporcionar el compuesto del título. *t_R*: 0,60 (LC-MS 2); ESI-MS: 213,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 257: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



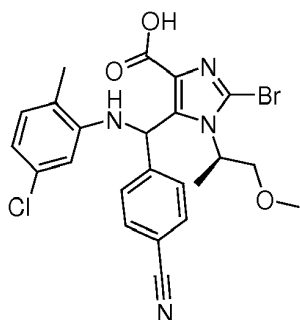
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 257.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 → 0:100). *t_R*: 1,02/1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 559,1/561,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,09 (heptano/EtOAc, 1:4).

Paso 257.1: 4-[2-Bromo-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo



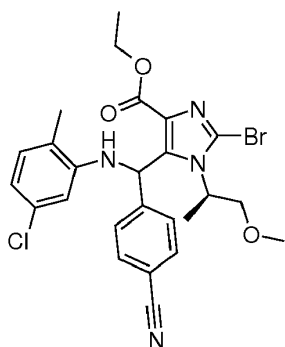
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto del paso 257.2. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 0:100). *t_R*: 1,03/1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 499,0/501,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2); *R_f* = 0,18 (heptano/EtOAc, 1:2).

Paso 257.2: Ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico



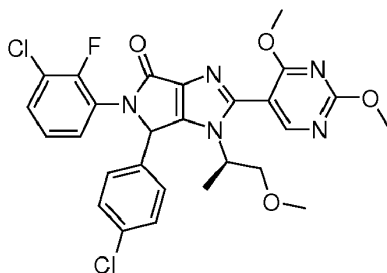
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 257.3. El producto se utilizó sin purificación adicional después de la extracción. t_R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 517,0/519,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 257.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(5-cloro-2-metilfenilamino)-(4-cianofenil)-metil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



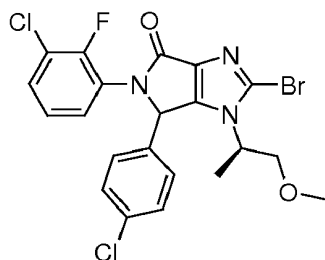
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 256.4 y 5-cloro-2-metilanilina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con H_2O y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 \rightarrow 1:1). t_R : 1,30/1,32 min (LC-MS 2); ESI-MS: 545,1/547,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,30 (heptano/EtOAc, 1:1).

15 Ejemplo 258: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



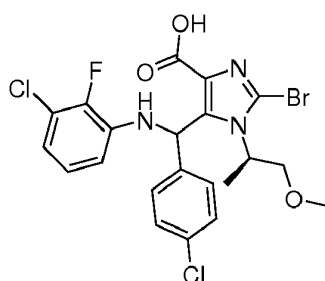
20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 258.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 \rightarrow 5:95). t_R : 1,14/1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572,1/574,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,09 (heptano/EtOAc, 1:4).

25 Paso 258.1: 2-Bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



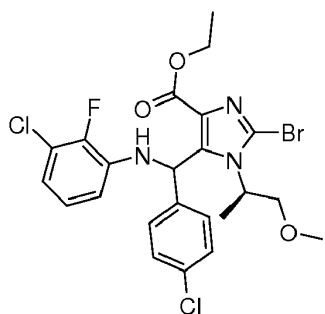
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto del paso 258.2. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 → 25:75). t_R : 1,15/1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 512,0/514,0/516,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,09 (heptano/EtOAc, 1:1).

Paso 258.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



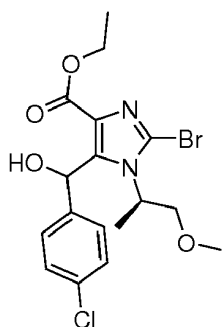
- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 258.3. El producto se utilizó sin purificación después de la extracción. t_R : 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530,1/531,9/534,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

15 Paso 258.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-2-fluorofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



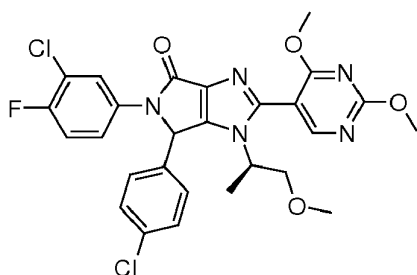
- 20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 258.4 y 3-cloro-2-fluoroanilina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 saturada y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 90:10 → 0:100). t_R : 1,40/1,46 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558,0/560,0/562,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,37 (heptano/EtOAc, 1:1).

25 Paso 258.4: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



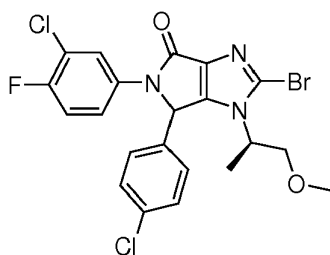
El compuesto del título se obtuvo por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio B, pero utilizando 4-clorobenzaldehído y el producto del paso 256.5. Después de que se completase, la mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 \rightarrow 20:80) para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 431,1/433,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 259: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



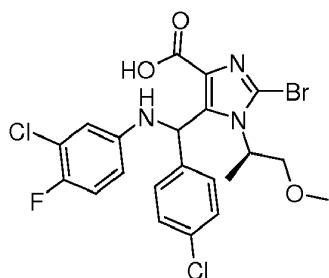
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 97.1, pero utilizando el producto del paso 259.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 1:1 \rightarrow 0:100). t_R : 1,16/1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572,1/574,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,10 (heptano/EtOAc, 1:4).

Paso 259.1: 2-Bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



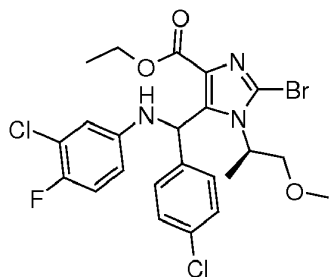
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.1, pero utilizando el producto del paso 259.2. Después de la extracción, el producto se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 80:20 \rightarrow 25:75). t_R : 1,17/1,20 min (LC-MS 2); ESI-MS: 511,9/514,0/516,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,11 (heptano/EtOAc, 1:1).

Paso 259.2: Ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



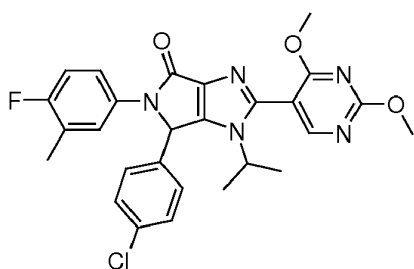
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 93.2, pero utilizando el producto del paso 259.3. El producto se utilizó sin purificación después de la extracción. t_R : 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 530,0/532,0/534,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

5 Paso 259.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(3-cloro-4-fluorofenilamino)-(4-clorofenil)-metil]-1-((R)-2-metoxi-1-metiletil)-1H-imidazol-4-carboxílico



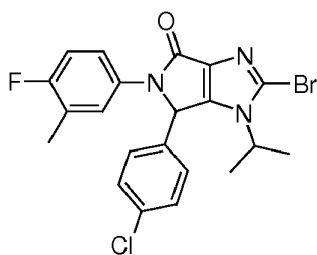
10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el producto del paso 258.4 y 3-cloro-4-fluoroanilina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con una solución de NaHCO_3 saturada y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/EtOAc, 90:10 \rightarrow 0:100). t_R : 1,37/1,41 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558,0/560,0/562,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 2); R_f = 0,37 (heptano/EtOAc, 1:1).

15 Ejemplo 260: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 260.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μm ; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min). t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 522,2/524,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

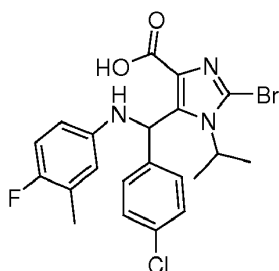
25 Paso 260.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrólo[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 260.2. La extracción se llevó a cabo en CH_2Cl_2 . El producto se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,18 min (LC-MS 2); ESI-MS: 462,1/464,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

5

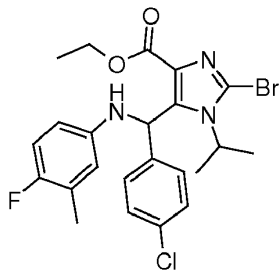
Paso 260.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 260.3. t_R : 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 480,0/482,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

10

Paso 260.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

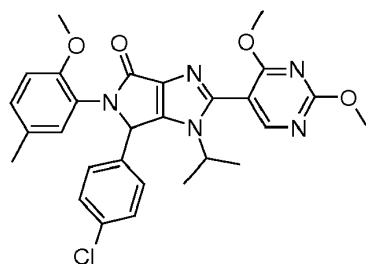


15

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 4-fluoro-3-metilfenilamina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con HCl y se lavó con una solución de NaHCO_3 saturada. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R : 1,37 min (LC-MS 2); ESI-MS: 508,1/510,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 2).

20

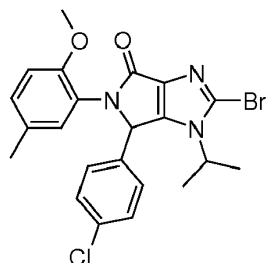
Ejemplo 261: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 261.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min). t_R : 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 534,2/536,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

5

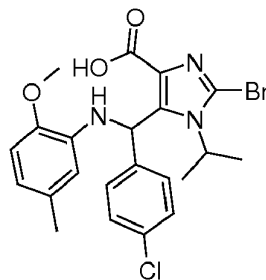
Paso 261.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 261.2. La extracción se llevó a cabo en CH₂Cl₂. El producto se trituroó en Et₂O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,16 min (LC-MS 2); ESI-MS: 474,0/476,0 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

10

Paso 261.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2-metoxi-5-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

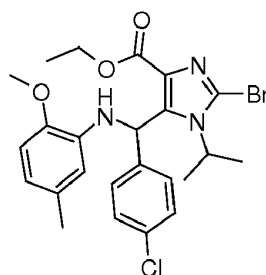


15

El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 261.3. t_R : 1,21 min (LC-MS 2); ESI-MS: 492,0/494,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Paso 261.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2-metoxi-5-metilfenilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

20

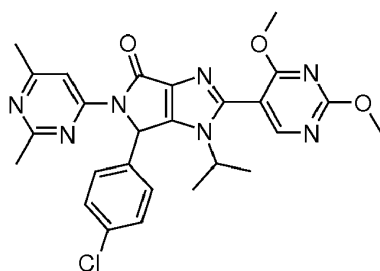


El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 2-metoxi-5-metilfenilamina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con HCl y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R : 1,40 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520,1/522,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

25

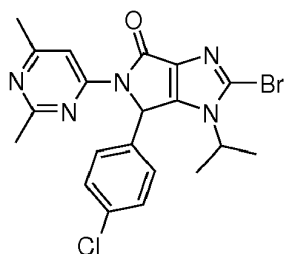
Ejemplo 262: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

30



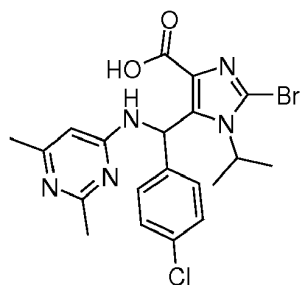
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando el producto del paso 262.1 y ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 20-40% en 16 min). t_R : 1,07 min (LC-MS 2); ESI-MS: 520,2/522,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 262.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



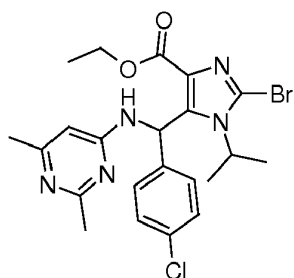
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso 91.1, pero utilizando el producto del paso 262.2. La extracción se llevó a cabo en CH_2Cl_2 . El producto se trituro en Et_2O para proporcionar el compuesto del título. t_R : 1,10 min (LC-MS 2); ESI-MS: 460,0/462,0/464,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 262.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



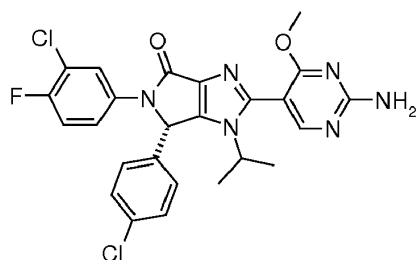
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, pero utilizando el producto del paso 262.3. Después del tratamiento ácido, el producto se encontraba en la fase acuosa. Se añadió una solución de $NaHCO_3$ saturada a la fase acuosa y se extrajo con $EtOAc$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título. t_R : 0,76 min (LC-MS 2); ESI-MS: 478,1/480,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Paso 262.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



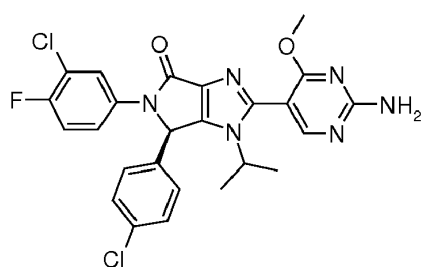
- 5 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2, pero utilizando el intermedio B y 4-amino-2,6-dimetilpirimidina. Después de que se completase, la mezcla de reacción se extrajo con HCl 1 M y se lavó con una solución de NaHCO₃ saturada. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional. t_R: 0,82 min (LC-MS 2); ESI-MS: 506,0/508,1 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 263: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



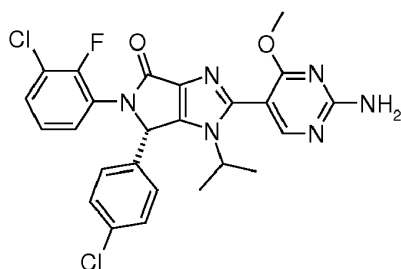
- 10 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 193 (Columna: IC 20 µm, 50 x 106 mm, Flujo de 50 mL/min, heptano/EtOH/MeOH, 60:20:20, Detección UV 210 nm). t_R: 7,15 min (Columna: Chiralpak IC, 20 µm, 4,6 x 250 mm. Flujo: 2 mL/min. heptano/EtOH/MeOH, 75:15:15, Detección UV 220 nm).

15 Ejemplo 264: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



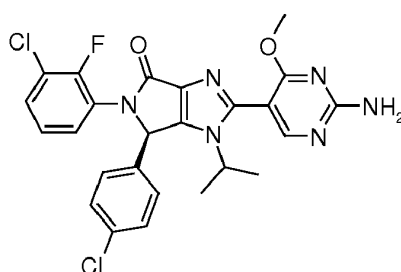
- 20 El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 193 (Columna: IC 20 µm, 50 x 106 mm, Flujo de 50 mL/min, heptano/EtOH/MeOH, 60:20:20, Detección UV 210 nm). t_R: 18,22 min (Columna: Chiralpak IC, 20 µm, 4,6 x 250 mm. Flujo: 2 mL/min. heptano/EtOH/MeOH, 75:15:15, Detección UV 220 nm).

25 Ejemplo 265: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



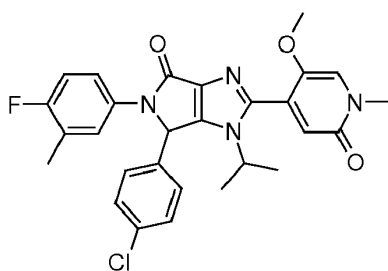
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 192 (Columna: IC 20 μ m, 50 x 106 mm, Flujo de 30 mL/min, heptano/EtOH/MeOH, 50:25:25, Detección UV 210 nm). t_R : 5,67 min (Columna: Chiralpak IC, 20 μ m, 4,6 x 250 mm. Flujo: 2 mL/min. heptano/EtOH/MeOH, 50:25:25, Detección UV 220 nm).

Ejemplo 266: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



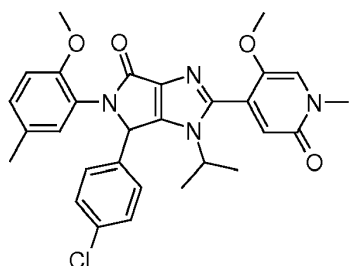
El compuesto del título se obtuvo tras una separación por SFC quiral preparativa del producto racémico del ejemplo 192 (Columna: IC 20 μ m, 50 x 106 mm, Flujo de 30 mL/min, heptano/EtOH/MeOH, 50:25:25, Detección UV 210 nm). t_R : 15,35 min (Columna: Chiralpak IC, 20 μ m, 4,6 x 250 mm. Flujo: 2 mL/min. heptano/EtOH/MeOH, 50:25:25, Detección UV 220 nm).

Ejemplo 267: 6-(4-Clorofenil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



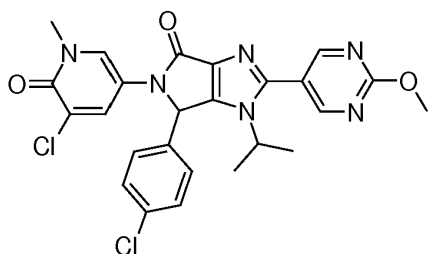
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando los productos de los pasos 260.1 y 105.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 μ m; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min). t_R : 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 521,2/523,2 [M+H]⁺ (LC-MS 2).

Ejemplo 268: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



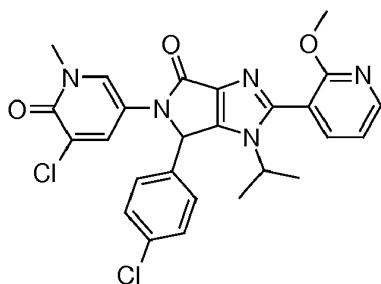
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero utilizando los productos de los pasos 261.1 y 105.1. Después de la extracción, el producto se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sun Fire C18, 30 x 100 mm, 5 µm; 0,1% de TFA-agua/acetonitrilo; gradiente de acetonitrilo de 40-60% en 16 min). El residuo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho Stratosphere SPE (PL-Thiol MP SPE) para eliminar el paladio. t_R : 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 533,2/535,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 2).

Ejemplo 269: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



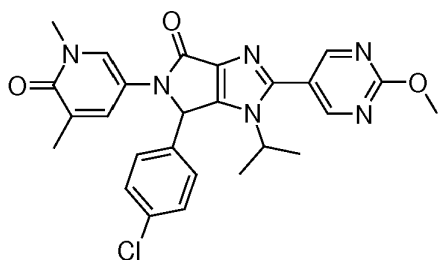
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del Intermedio J y ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico como materiales de partida. La reacción se llevó a cabo en presencia de $PdCl_2(dppf)$ (15% en moles) como catalizador. t_R : 0,90 min (LC-MS 4); ESI-MS: 527,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 4). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 8,85 (s, 2H), 7,93 (d, J = 6,60 Hz, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,09 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,42 (quin, J = 6,66 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,72 Hz, 3H), 0,67 (d, J = 6,72 Hz, 3H).

Ejemplo 270: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



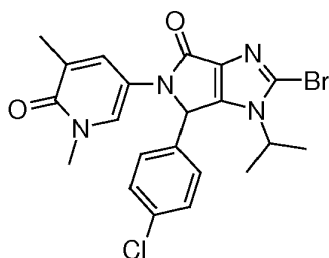
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del Intermedio J y ácido(2-metoxipiridin-3-il)borónico como materiales de partida. La reacción se llevó a cabo en presencia de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (20% en moles) como catalizador. t_R : 0,98 min (LC-MS 4); ESI-MS: 526,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

Ejemplo 271: 6-(4-Cloro-2-fenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona



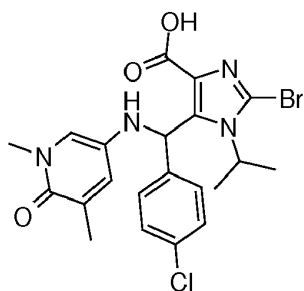
El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del paso 271.1 y ácido (2-metoxipirimidin-5-il)borónico como materiales de partida. La reacción se llevó a cabo en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15% en moles) como catalizador. t_R : 0,87 min (LC-MS 4); ESI-MS: 505,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

5 Paso 271.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolol[3,4-d]imidazol-4-ona



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F utilizando el producto del paso 271.2 como material de partida. t_R : 0,92 min (LC-MS 4); ESI-MS: 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4); ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 7,35 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 2,73$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,58 (quin, $J = 6,83$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H); 2,05 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 7,03$ Hz, 3H).

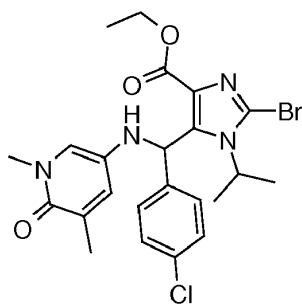
15 Paso 271.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, utilizando el producto del paso 271.3. t_R : 0,91 min (LC-MS 4); ESI-MS: 495,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

Paso 271.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-metil]-1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico

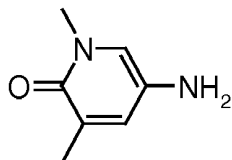
25



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico (producto del paso AK2) y el producto del paso 271.4 como materiales de partida. t_R : 1,09 min (LC-MS 4); ESI-MS: 523,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

5

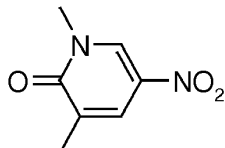
Paso 271.4: 5-Amino-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona



El compuesto preparado en el paso 271.5 (15,6 g, 93 mmol), se disolvió en THF/MeOH (1:1, 400 mL) y se hidrogenó sobre Pd-C (10% de BASF 4505 D/R; 2,0 g, 18 mmol) a t.a. durante 4,5 h. El catalizador se eliminó mediante 2 filtraciones consecutivas sobre celite y un lecho de sílice. El filtrado se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. t_R : 0,23 min (LC-MS 4); ESI-MS: 139,1 $[M+H]^+$ (LC-MS 4). 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 6,94 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

10

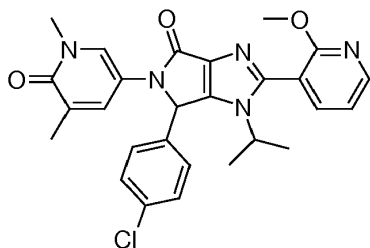
Paso 271.5: 1,3-Dimetil-5-nitro-1H-piridin-2-ona



Se añadió yoduro de metilo (9,1 mL, 146 mmol) a una mezcla fría (0°C) de 3-cloro-2-hidroxi-5-nitropiridina (15 g, 97 mmol) y K_2CO_3 (26,9 g, 195 mmol) en DMF (100 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta t.a., se agitó durante 12 h, se desactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. t_R : 0,58 min (LC-MS 4); 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 9,05 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

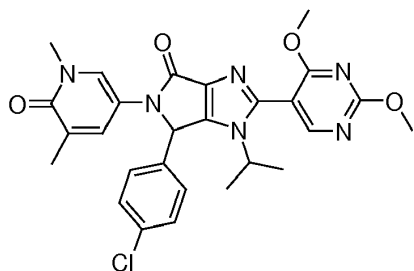
20

Ejemplo 272: 6-(4-Clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del paso 271.1 y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico como materiales de partida. La reacción se llevó a cabo en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (15% en moles) como catalizador. t_R : 0,95 min (LC-MS 4); ESI-MS: 504,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

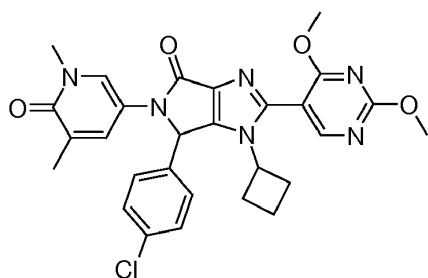
5 Ejemplo 273: 6-(4-Cloro-2-fenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del paso 271.1 y ácido (2,4-dimetoxipirimidin-5-il)borónico como materiales de partida. t_R : 0,92 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

Ejemplo 274: 6-(4-Cloro-2-fenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

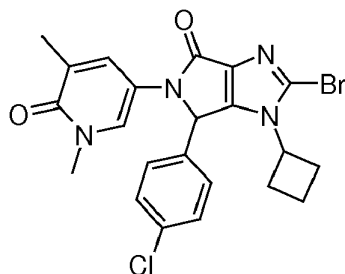
15



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el ejemplo 1 utilizando el producto del paso 274.1 y ácido (2,4-metoxipirimidin-5-il)borónico como materiales de partida. t_R : 0,96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

20

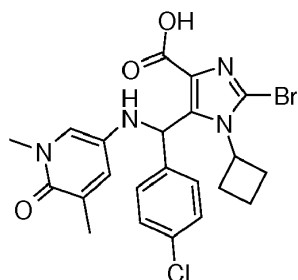
Paso 274.1: 2-Bromo-6-(4-clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-ciclobutil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona



25 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el intermedio F utilizando el producto del paso 274.2 como material de partida. t_R : 0,96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (LC-MS 4).

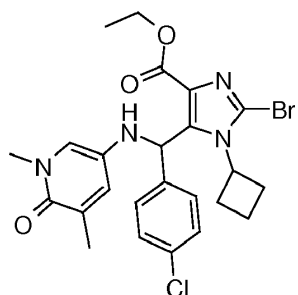
Paso 274.2: Ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-metil]-1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico

30



El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E1, utilizando el producto del paso 274.3. t_R : 0,94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 507,0 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

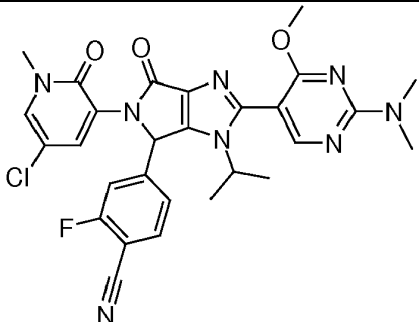
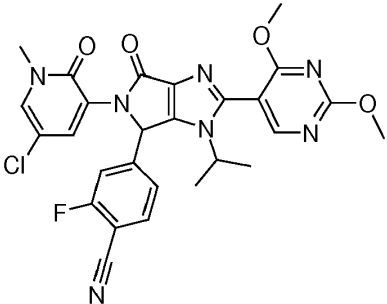
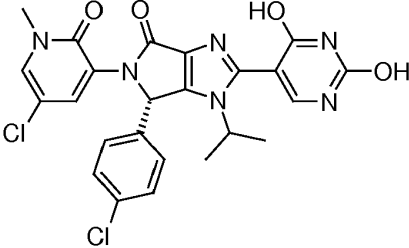
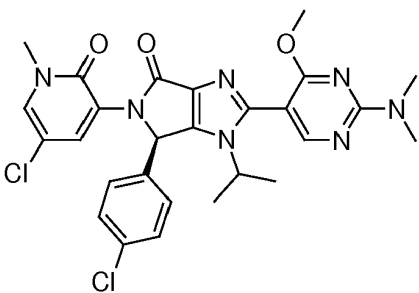
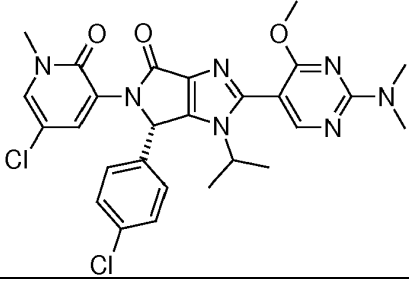
- 5 Paso 274.3: Éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilamino)-metil]-1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico

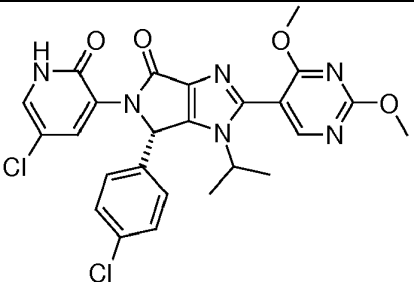
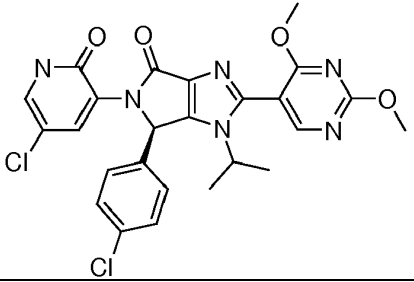
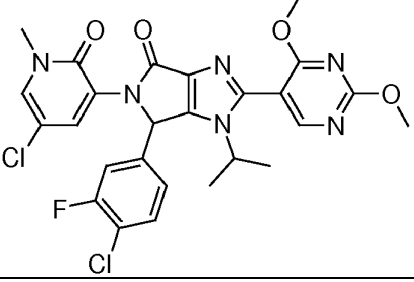
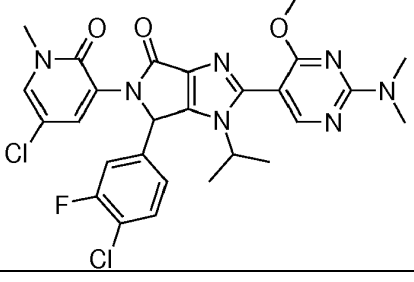
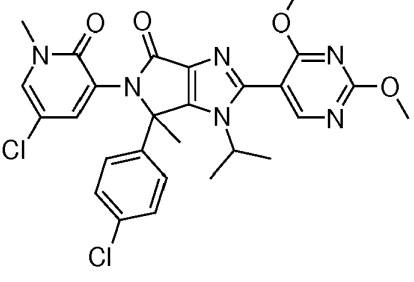


- 10 El compuesto del título se preparó por analogía con el procedimiento descrito para el paso E2 utilizando el éster etílico del ácido 2-bromo-5-[(4-clorofenil)-hidroximetil]-1-ciclobutil-1H-imidazol-4-carboxílico (producto del paso AK2) y el producto del paso 271.4 como materiales de partida. t_R : 1,13 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4).

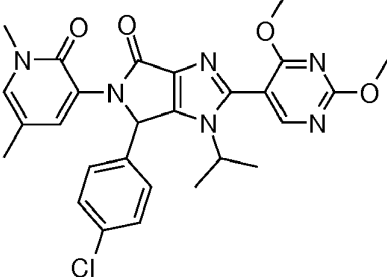
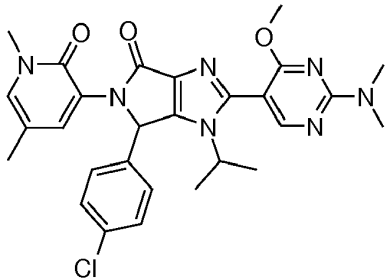
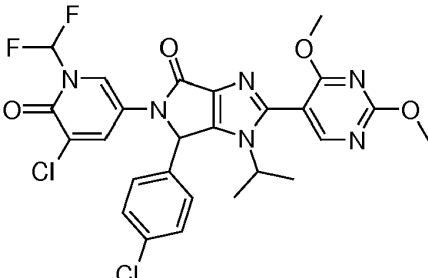
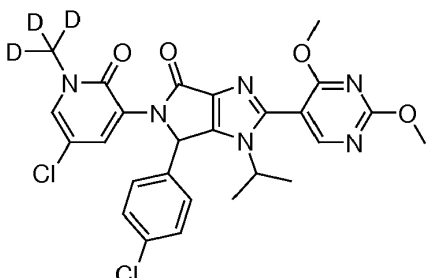
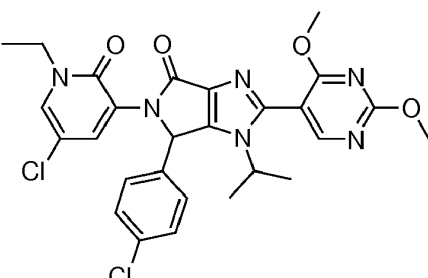
- 15 Los siguientes ejemplos se han sintetizado de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente o métodos conocidos en la bibliografía utilizando los materiales de partida apropiados y métodos conocidos para el experto en la técnica:

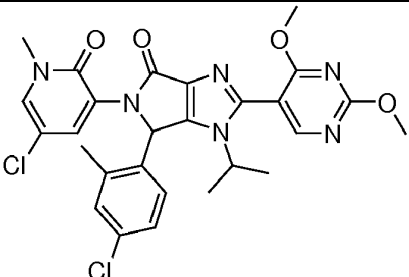
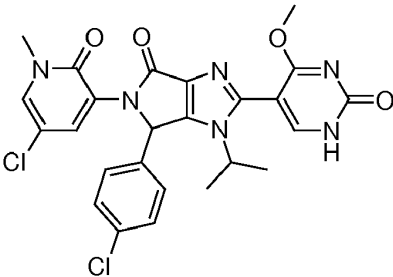
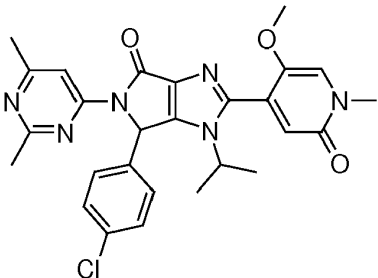
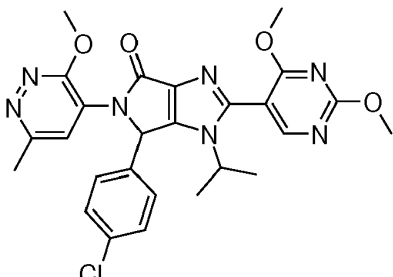
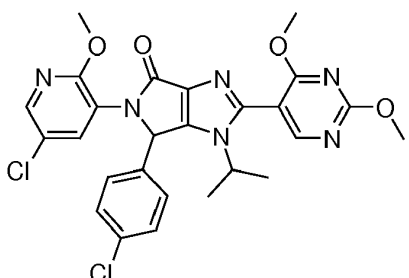
<p>ejemplo 275: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona</p>		<p>t_R: 1,19 min (LC-MS 4); ESI-MS: 552,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)</p>
<p>ejemplo 276: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona</p>		<p>t_R: 1,11 min (LC-MS 4); ESI-MS: 539,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); 1H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (a, 1H), 8,50 (a, 1H), 7,95 (a, 1H), 7,80 (a, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 2H), 6,75-6,64 (m, 1H), 4,6-4,2 (m, 1H), 4,10-4,05 (2s, 6H), 2,00 (s, 3H), 0,75-0,50 (m, 6H)</p>
<p>ejemplo 277: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-</p>		<p>t_R: 0,99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,55 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 1,34 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H) 3,19</p>

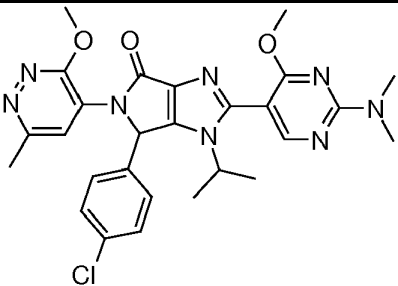
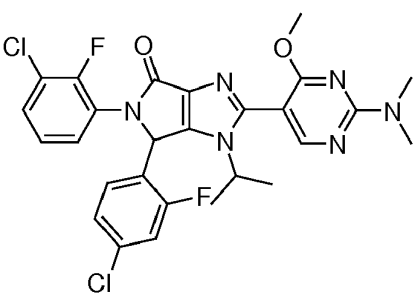
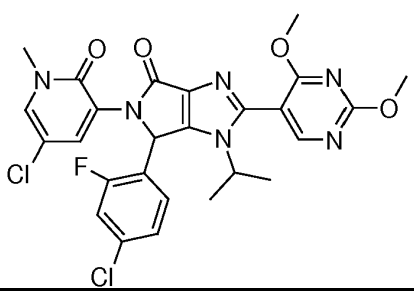
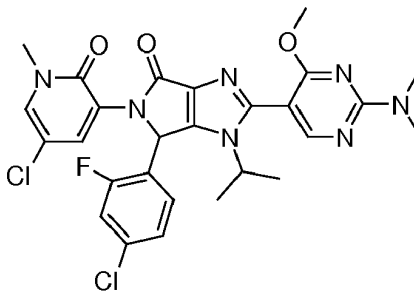
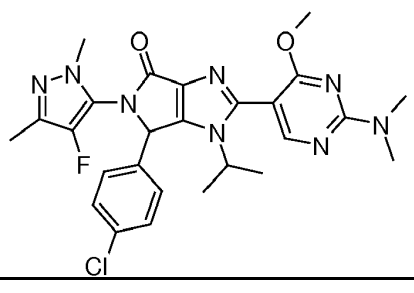
isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluoro-benzonitrilo		(s, 6 H) 3,44 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,61 (d, $J=2,89$ Hz, 2 H) 7,95 (m, $J=2,80$ Hz, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
ejemplo 278: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo		t_R : 0,90 min (LC-MS 4); ESI-MS: 564,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4); 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,55 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H) 1,34 (d, $J=6,78$ Hz, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,09 - 4,20 (m, 1 H) 6,79 (s, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 7,62 (s, 2 H) 7,96 (s, 2 H) 8,50 (s, 1 H)
ejemplo 279: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dihidroxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		t_R : 0,80 min (LC-MS 4); ESI-MS: 527,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
ejemplo 280: (R)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		separación quiral del ejemplo 196: t_R : 1,10 min (LC-MS 4); ESI-MS: 568,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
ejemplo 281: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		separación quiral del ejemplo 196: t_R : 1,10 min (LC-MS 4); ESI-MS: 568,3 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)
ejemplo 282: (S)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		separación quiral del ejemplo 122: t_R : 0,94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541,2 $[M+H]^+$ (LC-MS 4)

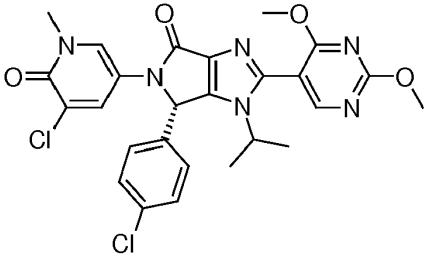
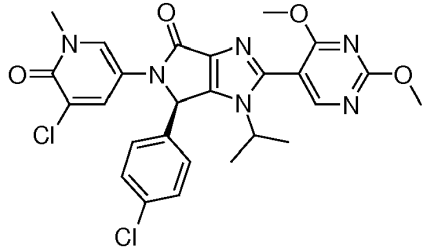
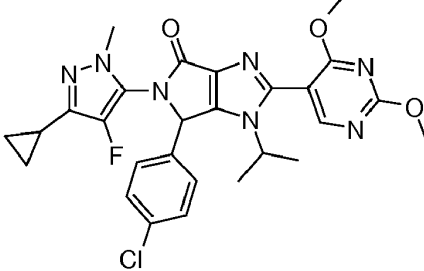
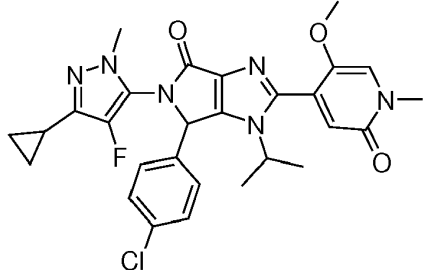
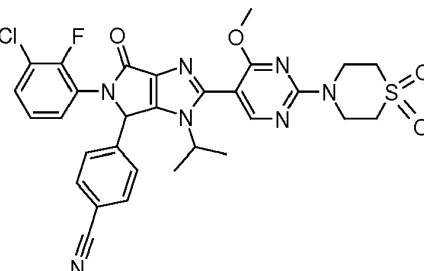
		
ejemplo 283: (<i>R</i>)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		separación quiral del ejemplo 122: tr: 0,94 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 284: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		tr: 1,02 min (LC-MS 4); ESI-MS: 573,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 285: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		tr: 1,12 min (LC-MS 4); ESI-MS: 586,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 286: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		El Ejemplo 103 se disolvió en THF (2 mL) y se sumergió en un baño de hielo seco. A continuación, se añadieron 1,2 eq. de KHMDS (1 M en THF, Aldrich) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78°C. Se añadieron 3 eq. de MeI (Aldrich) a -78°C. El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. tr: 1,00 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 287: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-		tr: 1,06 min (LC-MS 4); ESI-MS: 586,1 / 588,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,57 (d, J=6,53 Hz, 3 H) 1,35 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 3,19 (s, 6 H) 3,46 (s, 3

isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		H) 3,89 (s, 3 H) 4,03 - 4,19 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 1 H) 7,40 - 7,53 (m, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 1 H) 7,85 - 8,01 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H)
ejemplo 288: 4-[(<i>R</i>)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo		separación quiral del ejemplo 277: tr: 0,99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,48 - 0,60 (m, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 3 H) 3,19 (s, 6 H) 3,44 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,05 - 4,16 (m, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,90 - 7,99 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
ejemplo 289: 4-[(<i>S</i>)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo		separación quiral del ejemplo 277: tr: 0,99 min (LC-MS 4); ESI-MS: 577,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,48 - 0,60 (m, 3 H) 1,29 - 1,38 (m, 3 H) 3,19 (s, 6 H) 3,44 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 4,05 - 4,16 (m, 1 H) 6,73 - 6,80 (m, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,90 - 7,99 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H)
ejemplo 290: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		tr: 0,96 min (LC-MS 4); ESI-MS: 573,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,57 (d, <i>J</i> =6,78 Hz, 3 H) 1,36 (d, <i>J</i> =6,78 Hz, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,08 - 4,21 (m, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 1 H) 7,87 - 7,92 (m, 1 H) 7,93 - 7,99 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H)
ejemplo 291: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		tr: 0,95 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 292: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		tr: 0,97 min (LC-MS 4); ESI-MS: 535,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); 1H-RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,11 (m, 1H),

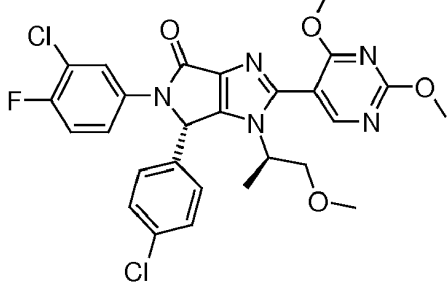
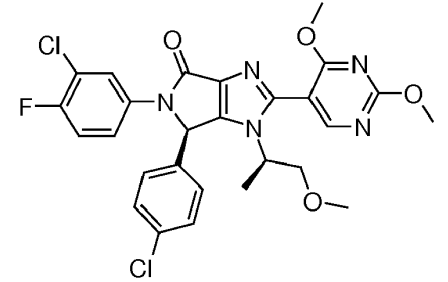
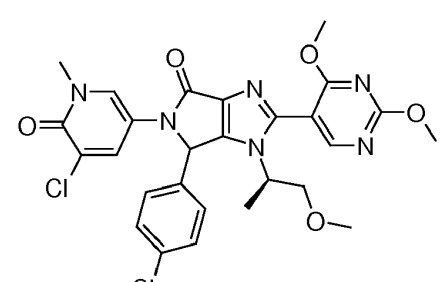
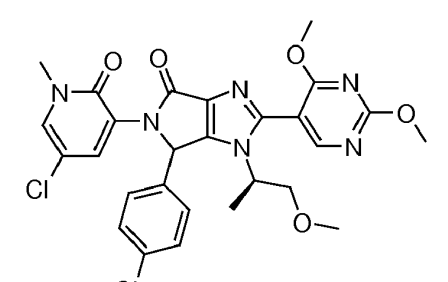
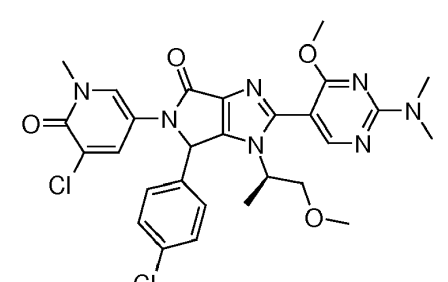
		4,00-3,92 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,36-0,49 (m, 6H)
ejemplo 293: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,06 min (LC-MS 4); ESI-MS: 548,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 294: 5-(5-Cloro-1-difluorometil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,07 min (LC-MS 4); ESI-MS: 591,1 / 593,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 295: 5-(5-Cloro-1-metil-d3-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,03 min (LC-MS 4); ESI-MS: 558,2 / 560,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 296: 5-(5-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,09 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2 / 571,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 297: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,08 min (LC-MS 4); ESI-MS: 569,2 / 571,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

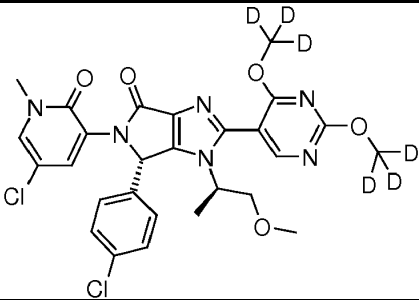
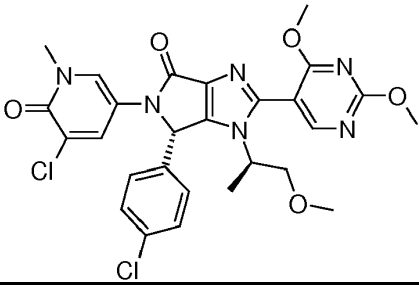
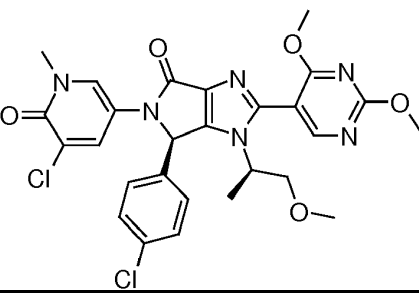
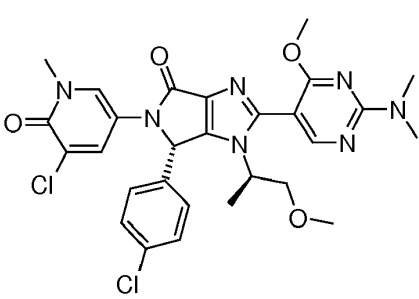
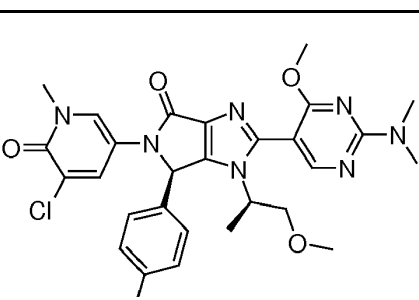
		
ejemplo 298: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 0,84 min (LC-MS 4); ESI-MS: 541,4,2 / 543,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4); ¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,87 (s, NH, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,30 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 1,34 / 0,53 (2d, 6H)
ejemplo 299: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 0,89 min (LC-MS 2); ESI-MS: 519,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 300: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 536,3/538,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 301: 5-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,15 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,1/557,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 302: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-		tr: 1,06 min (LC-MS 2); ESI-MS: 549,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		
ejemplo 303: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		<i>t</i> _R : 1,27 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573,3/575,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 304: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		<i>t</i> _R : 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 573,1/575,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 305: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		<i>t</i> _R : 1,12 min (LC-MS 2); ESI-MS: 586,1/588,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 306: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-2,5-dimetil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		<i>t</i> _R : 1,14 min (LC-MS 2); ESI-MS: 539,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 307: (<i>S</i>)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>d</i>]imidazol-4-ona		<i>t</i> _R : 0,95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,2/557,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); <i>t</i> _R : 2,32 min (Columna: Chiralpak OD H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3,0 mL/min. scCO ₂ /MeOH 65:35). Detección: UV 210 nM); > 99% de ee

		
ejemplo 308: (R)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 0,95 min (LC-MS 2); ESI-MS: 555,1/557,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); tr: 5,13 min (Columna: Chiralpak OD H, 4,6 x 250 mm. Flujo de 3,0 mL/min. scCO ₂ /MeOH 65:35). Detección: UV 210 nM); > 99% de ee
ejemplo 309: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 1,13 min (LC-MS 4); ESI-MS: 552,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 310: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona		tr: 0,98 min (LC-MS 4); ESI-MS: 551,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 311: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il}-benzonitrilo		tr: 1,00 min (LC-MS 4); ESI-MS: 636,2, 638,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)
ejemplo 312: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il}-benzonitrilo		tr: 1,02 min (LC-MS 4); ESI-MS: 602,2, 604,3 [M+H] ⁺ (LC-MS 4)

ejemplo 313: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,06/1,08 min (LC-MS 2); ESI-MS: 557,1 / 559,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,19 (EtOAc-MeOH, 20:1).
ejemplo 314: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,07/1,09 min (LC-MS 2); ESI-MS: 553,1 / 555,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,09 (EtOAc-MeOH, 98:2).
ejemplo 315: (<i>R</i>)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-hidroxiopropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558,1 / 560,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 316: (<i>S</i>)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-hidroxiopropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,04 min (LC-MS 2); ESI-MS: 558,1 / 560,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 317: (<i>S</i>)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,19 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572,0 / 574,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); Rf = 0,10 (heptano - EtOAc, 1:4); ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,97 (s, 3H),

		3,91 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 0,52 (d, 3H).
ejemplo 318: (<i>R</i>)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,17 min (LC-MS 2); ESI-MS: 572,0 / 574,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); R _f = 0,10 (heptano - EtOAc, 1:4).
ejemplo 319: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 0,91 / 0,93 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0 / 587,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); R _f = 0,07 / 0,10 (DCM - MeOH, 20:1).
ejemplo 320: 5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 0,99 / 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,0 / 587,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); R _f = 0,07 / 0,10 (DCM - MeOH, 20:1).
ejemplo 321: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 0,99 / 1,02 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598,1 / 600,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); R _f = 0,18 / 0,23 (EtOAc - MeOH, 10:1).
ejemplo 322: (<i>S</i>)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((<i>R</i>)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1 <i>H</i>)-ona		tr: 1,01 min (LC-MS 2); ESI-MS: 561,2 / 563,2 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,34 (d, 3H), 0,52 (d, 3H).

		
ejemplo 323: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona		tr: 0,94 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,1 / 587,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (s a, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 0,55 (d, 3H)
ejemplo 324: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona		tr: 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 585,1 / 587,1 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)
ejemplo 325: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona		tr: 1,03 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598,0 / 600,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2); ¹ H-RMN (DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ ppm 8,17 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (s a, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (6H, s), 0,55 (d, 3H)
ejemplo 326: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona		tr: 0,91 min (LC-MS 2); ESI-MS: 598,0 / 600,0 [M+H] ⁺ (LC-MS 2)

Se han cristalizado y caracterizado adicionalmente los compuestos seleccionados. Los procedimientos experimentales y la descripción del método y el instrumento se describen a continuación:

5 Nombre del instrumento: Difractómetro de rayos X

Modelo: D8 Advance

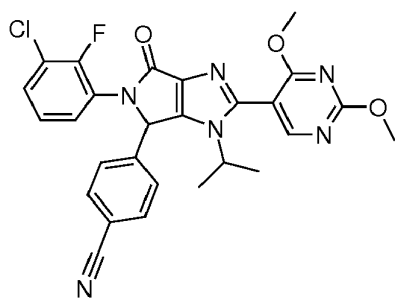
Fabricante: Bruker AXS GMBH
 Longitud de onda: 1,5406 Å (Cu)
 Ajuste del generador: 30 kV; 40 mA
 Monocromador
 Detector: PSD-Lynx Eye

Método experimental:

2-Theta de inicio: 2,0 grados
 2-Theta de fin: 40,0 grados
 Tamaño de paso de integración: 0,0157 grados
 Tiempo del análisis: 13,02 min
 Temperatura: temperatura ambiente

Los siguientes métodos A a G a continuación divulgan métodos para obtener determinadas formas cristalinas de los Compuestos de ejemplo descritos en la presente.

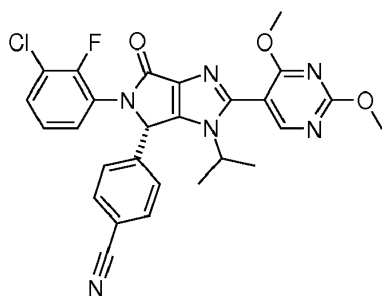
A. Forma cristalina A de 4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo (Ejemplo 79)



El compuesto del Ejemplo 79 se trituroó en éter diisopropílico y se agitó durante la noche a t.a. La suspensión se filtró y el sólido incoloro se secó a alto vacío durante la noche a t.a. para proporcionar la Forma A del material cristalino.

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
6,54	13,50	Media
10,00	8,83	Baja
10,88	8,13	Baja
14,29	6,19	Media
15,72	5,63	Media
16,78	5,28	Alta
17,82	4,97	Media
19,41	4,57	Alta
20,10	4,41	Media
20,67	4,29	Media
23,65	3,76	Alta
25,82	3,44	Alta

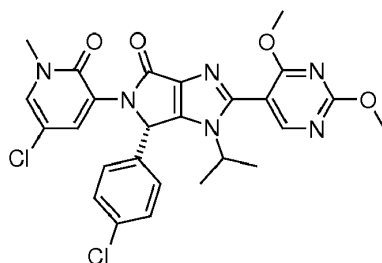
B. Forma cristalina A de 4-[(S)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo (Ejemplo 199)



5 El compuesto del Ejemplo 199 (2,20 g) se disolvió en 25 mL de acetato de etilo con agitación. Se formó de nuevo un sólido incoloro y la suspensión se agitó durante una hora adicional. Se añadieron 25 mL de éter diisopropílico con agitación y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con éter diisopropílico (dos veces 10 mL). El sólido incoloro se secó en la bomba de alto vacío durante la noche a 50 °C para obtener 2,03 g de cristales incoloros de la Forma A.

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
6,25	14,13	Media
9,44	9,36	Baja
10,34	8,55	Media
14,02	6,31	Baja
14,83	5,97	Media
15,33	5,77	Media
15,84	5,59	Media
16,96	5,22	Alta
19,16	4,63	Media
19,50	4,55	Media
20,94	4,24	Media
22,32	3,98	Media
25,05	3,55	Media
25,74	3,46	Media
27,33	3,26	Baja

10 C. Forma cristalina A (solvato en etanol) de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona (Ejemplo de referencia 102)



15 El compuesto del Ejemplo de referencia 102 (2,02 g, ee de un 99,8%) se recogió en etanol y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación para obtener una solución transparente (cantidad total de etanol utilizada: 48 mL). La solución transparente amarillenta se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación durante la noche. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para obtener 1,78 g de sólido incoloro del solvato en etanol de la Forma A. El sólido contiene un 7,5% de etanol (1 equivalente); observado por 1H-RMN.

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
9,44	9,36	Baja
9,89	8,94	Alta
10,69	8,27	Baja
12,33	7,17	Media
14,61	6,06	Media
16,21	5,46	Media
16,66	5,32	Media
17,50	5,07	Media
17,78	4,98	Media
19,83	4,47	Media
20,56	4,32	Media
22,35	3,97	Media
22,98	3,87	Media
25,81	3,44897	Media

- D. Forma cristalina B (cocrystal de ácido succínico) de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona (Ejemplo de referencia 102)

5

El compuesto del Ejemplo de referencia 102 (100 mg) se disolvió en 2 mL de acetato de etilo y se calentó hasta 55 °C. Se añadieron 25,5 mg (1,2 equivalentes) de ácido succínico a la solución y la mezcla se enfrió hasta 5 °C y se calentó de nuevo hasta 55 °C durante 4 veces en un día. El precipitado formado se filtró y se secó a 40 °C al vacío durante 4 horas para proporcionar el producto de la forma de ácido succínico Forma B como un polvo incoloro (estequiometría por RMN, 1,04 de ácido succínico respecto a la forma libre de I).

10

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
9,037	9,78	Alta
11,64	7,60	Baja
14,55	6,08	Baja
15,14	5,85	Baja
15,60	5,68	Baja
16,55	5,35	Baja
17,27	5,13	Alta
19,52	4,54	Media
19,87	4,46	Baja
20,85	4,26	Media
21,14	4,20	Media
23,42	3,80	Media
23,67	3,76	Media
24,54	3,62	Media
26,95	3,31	Media

- E. Forma cristalina C (hidrato) de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona (Ejemplo de referencia 102)

15

El compuesto del Ejemplo de referencia 102 (10 mg) se disolvió en 0,1 mL de IPA (alcohol isopropílico) con agitación o calentamiento a 50 °C. Se formó un sólido blanco tras la sonicación durante 5 segundos y la suspensión se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El sólido se separó mediante centrifugación y se secó a 40 °C al vacío durante 2 días para obtener un solvato de IPA. Dicho solvato de IPA (8 mg) se suspendió en 0,2 mL de MeOH: H₂O (1: 9, v/v)

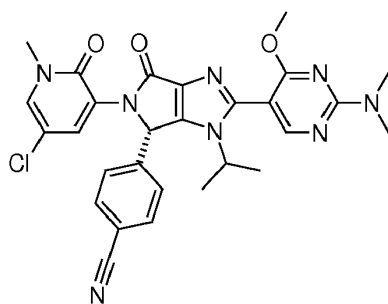
20

con agitación durante 2 días a temperatura ambiente. El sólido resultante se separó mediante centrifugación y se secó al aire durante 2 horas para proporcionar el hidrato de la Forma C como un polvo blanco.

- 5 Como alternativa, el solvato de etanol del Método C anterior se disolvió en metanol y se obtuvo una solución transparente después de 10 min con agitación continua a temperatura ambiente. Se añadió agua y se observó precipitación después de 10 min a temperatura ambiente, a continuación, se añadió más agua mientras se agitaba durante hasta 24 horas. El sólido resultante se separó mediante centrifugación, a continuación, se secó a temperatura ambiente para proporcionar el hidrato de la Forma C.

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
8,14	10,86	Baja
10,09	8,76	Media
11,92	7,42	Baja
14,52	6,10	Media
14,88	5,95	Media
16,93	5,23	Media
17,56	5,05	Media
17,98	4,93	Baja
19,18	4,62	Media
20,46	4,34	Alta
20,87	4,25	Media
21,86	4,06	Media
25,00	3,56	Alta
25,68	3,47	Media
25,95	3,43	Baja
28,57	3,12	Media
32,17	2,78	Media

- 10 F. Forma cristalina A de 4-[(S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo (Ejemplo 160)



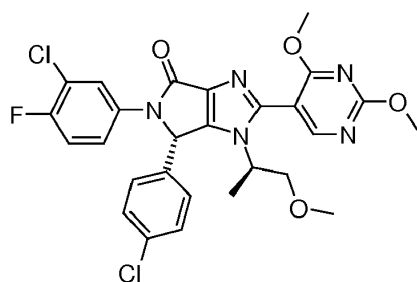
- 15 El compuesto del Ejemplo 160 (473 mg) se trituró en éter dietílico y se agitó. Después de 1 hora, el sólido se filtró y se secó para proporcionar la Forma A del material incoloro cristalino.

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
7,57	11,67	Media
9,11	9,70	Media
10,25	8,62	Alta
11,16	7,92	Alta
12,18	7,26	Media
14,47	6,12	Media

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
17,38	5,10	Alta
18,37	4,83	Alta
19,03	4,66	Media
20,78	4,27	Alta
21,94	4,05	Media
23,53	3,78	Media
24,09	3,69	Media

G. Forma cristalina A de (S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona (Ejemplo 137)

5



El compuesto del Ejemplo 317 (486 mg, 0,849 mmol) se trituro durante 2 horas en 24 mL de una mezcla de agua/etanol (95/5), a continuación, se sonicó y después se agitó a t.a. durante 4 días. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío a 50 °C durante 24 horas para proporcionar 416 mg de sólido incoloro de la Forma A.

10

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad
6,76	13,07	Baja
8,48	10,42	Baja
9,98	8,85	Media
12,56	7,04	Media
14,58	6,07	Alta
14,95	5,92	Media
15,55	5,70	Media
16,62	5,33	Baja
17,08	5,19	Alta
17,44	5,08	Alta
19,72	4,50	Media
23,83	3,73	Media
25,78	3,45	Media
26,26	3,39	Media

Descripción de las figuras:

La Figura 1 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo 79 utilizando el método A en la presente.

La Figura 2 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo 199 utilizando el método B en la presente.

La Figura 3 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo de referencia 102 utilizando el método C en la presente.

La Figura 4 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo de

referencia 102 utilizando el método D en la presente.

La Figura 5 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo de referencia 102 utilizando el método E en la presente.

La Figura 6 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo 160 utilizando el método F en la presente.

La Figura 7 divulga los datos de difracción de rayos X de polvos para la forma sólida obtenida a partir del Ejemplo 317 utilizando el método G en la presente.

También se describen más adelante una serie de realizaciones (EX) del primer aspecto de la invención.

EX1 En una realización de la invención o en esta divulgación se proporciona una forma cristalina de cualquiera de:

4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo

4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo

Referencia: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

4-[(S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo

(S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona

EX2 Una forma cristalina de acuerdo con EX1, que consta esencialmente de dicha forma, tal como se describe en la presente.

EX3 Una forma cristalina de acuerdo con EX1, donde dicha forma, tal como se describe en la presente, se encuentra en forma sustancialmente pura.

EX4 La forma cristalina A de 4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo, de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $6,54 \pm 0,2$, $14,29 \pm 0,2$, $15,72 \pm 0,2$, $16,78 \pm 0,2$, $17,82 \pm 0,2$, $19,41 \pm 0,2$, $20,10 \pm 0,2^\circ$, $20,67 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$ y $25,82 \pm 0,2$, a una temperatura de aproximadamente 22°C , en particular $16,78 \pm 0,2$, $19,41 \pm 0,2$, $23,65 \pm 0,2$ y $25,82 \pm 0,2$.

EX5 La forma cristalina A de 4-[(S)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo, de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $6,25 \pm 0,2$, $10,34 \pm 0,2$, $14,83 \pm 0,2$, $15,33 \pm 0,2$, $15,84 \pm 0,2$, $19,16 \pm 0,2$, $19,50 \pm 0,2^\circ$, $20,94 \pm 0,2$, $22,32 \pm 0,2$, $25,05 \pm 0,2$ y $25,74 \pm 0,2$, a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Referencia EX6 La forma cristalina A de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $9,89 \pm 0,2$, $12,33 \pm 0,2$, $14,61 \pm 0,2$, $16,21 \pm 0,2$, $16,66 \pm 0,2$, $17,50 \pm 0,2$, $17,78 \pm 0,2$, $19,83 \pm 0,2$, $20,56 \pm 0,2$, $22,35 \pm 0,2$, $22,98 \pm 0,2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Referencia EX7 La forma cristalina B de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $9,04 \pm 0,2$, $17,27 \pm 0,2$, $19,52 \pm 0,2$, $20,85 \pm 0,2$, $21,14 \pm 0,2$, $23,42 \pm 0,2$, $23,67 \pm 0,2$, $24,54 \pm 0,2$, $26,95 \pm 0,2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

Referencia EX8 La forma cristalina C de (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $10,09 \pm 0,2$, $14,52 \pm 0,2$, $14,88 \pm 0,2$, $16,93 \pm 0,2$, $17,56 \pm 0,2$, $19,18 \pm 0,2$, $20,46 \pm 0,2$, $20,87 \pm 0,2$, $21,86 \pm 0,2$, $25,00 \pm 0,2$, $25,68 \pm 0,2$, $28,57 \pm 0,2$, $32,17 \pm 0,2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

EX9 La forma cristalina A de 4-[(S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $7,57 \pm 0,2$, $9,11 \pm 0,2$, $10,25 \pm 0,2$, $11,16 \pm 0,2$, $12,18 \pm 0,2$, $14,47$

$\pm 0,2$, $17,38 \pm 0,2$, $18,37 \pm 0,2$, $19,03 \pm 0,2$, $20,78 \pm 0,2$, $21,94 \pm 0,2$, $23,53 \pm 0,2$ y $24,09 \pm 0,2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C .

EX10 La forma cristalina A de (S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrol[3,4-d]imidazol-4(1H)-ona de acuerdo con cualquiera de EX1 a EX3, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos que comprende 4 o más valores 2 theta seleccionados del grupo compuesto por $9,98 \pm 0,2$, $12,56 \pm 0,2$, $14,58 \pm 0,2$, $14,95 \pm 0,2$, $15,55 \pm 0,2$, $17,08 \pm 0,2$, $17,44 \pm 0,2$, $19,72 \pm 0,2$, $23,83 \pm 0,2$, $25,78 \pm 0,2$, $26,26 \pm 0,2^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 22°C , en particular, $14,58 \pm 0,2$, $17,08 \pm 0,2$ y $17,44 \pm 0,2$.

En otro aspecto de la invención, se proporciona cualquier compuesto, sal o forma sólida de este, tal como se define en la presente.

Datos biológicos:

Ensayo de transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)

La inhibición de las interacciones p53-MDM2 y p53-MDM4 se mide por transferencia de energía por fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). La transferencia de energía por fluorescencia (o transferencia de energía por resonancia de Foerster) describe una transferencia de energía entre moléculas fluorescentes dadoras yceptoras. Para este ensayo, se utilizan proteína MDM2 humana (aminoácidos 2-188) y proteína MDM4 humana (aminoácidos 2-185), etiquetados con un resto de biotina C terminal, combinados con una estreptavidina marcada con Europio (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, EE. UU.) que sirve como el fluoróforo dador. El péptido Cy5-TFSDLWKLL marcado con Cy5 derivado de p53 (aa18-26 de p53) es el aceptor de energía. Tras la excitación de la molécula dadora a 340 nm, la interacción de unión entre MDM2 o MDM4 y el péptido p53 induce una transferencia de energía y una respuesta aumentada a la longitud de onda de emisión del aceptor a 665 nm. La alteración de la formación del complejo p53-MDM2 o p53-MDM4 debido a la unión de una molécula de inhibidor al sitio de unión a p53 de MDM2 o MDM4 da como resultado una emisión del dador mayor a 620 nm. La lectura del ensayo de FRET radiométrico se calcula a partir de los datos no procesados de las dos señales de fluorescencia diferentes medidas en un modo resuelto en el tiempo (fluorescencia a 665 nm/fluorescencia a 620 nm x 1000).

La prueba se lleva a cabo en placas de 384 pocillos blancas (Greiner Bio-One, referencia 781207) en un volumen total de 60 μL añadiendo 1 μL de los compuestos evaluados con diferentes concentraciones diluidos en DMSO al 100% (concentración de DMSO final de un 1,7%) en tampón de reacción (PBS, 125 mM NaCl, 0,001% de Novexin (constituido por polímeros de carbohidratos), diseñado para aumentar la solubilidad y la estabilidad de las proteínas; Expediton Ltd., condado de Cambridge, Reino Unido), 0,01% de Gelatin, 0,01% 0,2%, Pluronic F-127 (copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno), 1 mM DTT). Después de la adición de MDM2 biotinilado 0,1 nM o MDM4 biotinilado 2,5 nM (preparados internos, tanto MDM2 como MDM4 se biotinilan en el extremo C del constructo peptídico), y estreptavidina marcada con Europio (Perkin Elmer) 0,1 nM (ensayo de p53-MDM2) o 0,625 nM (ensayo de p53-MDM4) respectivamente, la solución se preincuba durante 15 minutos a temperatura ambiente, a continuación se añade péptido Cy5-p53 10 nM (preparado interno, el tinte Cy5 está unido directamente a la parte N terminal del constructo peptídico de p53) antes de una incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de leer la placa. Para la medición de muestras, se utiliza un lector de microplacas Victor II (Perkin Elmer) con los siguientes ajustes en el ensayo de p53-MDM4: Excitación 340 nm, Emisión del dador 620 nm y Emisión del aceptor 665 nm. Se utiliza un Tecan genios Pro como lector de microplacas para las mediciones de fluorescencia en el ensayo de p53-MDM2. Los valores de CI_{50} se calculan mediante un ajuste de la curva utilizando XLfit. Si no se especifica, los reactivos se adquieren de Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Buchs, Suiza.

Ejemplo	CI_{50}	
	p53-MDM2 (nM)	p53-MDM4 (μM)
1	0,17	0,468
2	0,17	0,411
3	0,65	0,703
4	0,14	0,175
5	0,25	0,534
6	n.d.	7,09
7	0,17	0,530
8	2,27	n.d.
9	0,07	0,229
10	0,20	0,179
11	0,15	0,120
12	0,15	0,217
13	0,18	n.d.
14	0,18	n.d.

ES 2 743 962 T3

15	0,22	0,79
16	0,09	n.d.
17	0,07	n.d.
18	0,14	0,34
19	0,15	n.d.
20	0,17	0,76
21	0,12	n.d.
22	0,13	n.d.
23	0,13	n.d.
24	0,20	n.d.
25	0,16	n.d.
26	0,23	n.d.
27	0,137	n.d.
28	0,62	n.d.
29	0,22	n.d.
30	0,37	n.d.
31	0,19	n.d.
32	0,19	n.d.
33	0,47	n.d.
34	0,65	n.d.
35	0,16	n.d.
36	0,13	n.d.
37	0,27	n.d.
38	0,19	n.d.
39	0,17	n.d.
40	0,74	n.d.
41	0,15	n.d.
42	0,11	n.d.
43	0,27	3,38
44	0,60	7,8
45	2,95	31,5
46	0,16	n.d.
47	0,40	n.d.
48	0,34	n.d.
49	0,42	n.d.
50	0,39	n.d.
51	0,16	n.d.
52	0,17	n.d.
53	1,03	n.d.
54	0,31	n.d.
55	0,19	n.d.
56	1,21	n.d.
57	0,28	n.d.
58	0,20	n.d.
59	0,20	n.d.
60	0,18	n.d.
61	0,13	n.d.
62	0,21	n.d.
63	0,17	n.d.
64	0,41	0,71
65	3,58	n.d.
66	0,23	n.d.
67	1,15	n.d.
68	0,71	n.d.
69	0,18	0,49
70	0,14	n.d.
71	n.d.	11,42
72	1,02	n.d.
73	0,42	n.d.
74	0,34	n.d.
75	0,07	n.d.
76	14,7	n.d.

ES 2 743 962 T3

77	0,19	n.d.
78	2,07	n.d.
79	0,36	n.d.
80	0,27	n.d.
81	0,35	n.d.
82	0,4	n.d.
83	1,47	n.d.
84	1,54	n.d.
85	11,8	n.d.
86	4,6	n.d.
87	31,7	n.d.
88	3,6	n.d.
89	0,04	n.d.
90	1,10	n.d.
91	0,45	n.d.
92	1,64	n.d.
93	0,36	n.d.
94	0,32	n.d.
95	1,31	n.d.
96	0,62	n.d.
97	n.d.	n.d.
98	15,1	n.d.
99	11,8	n.d.
100	0,64	n.d.
101 (Referencia)	0,34	n.d.
102 (Referencia)	0,23	n.d.
103	299,7	n.d.
104	5,61	n.d.
105	0,31	n.d.
106	0,28	n.d.
107	0,32	n.d.
108	1,10	n.d.
109	0,35	n.d.
110	0,23	n.d.
111	0,25	n.d.
112	0,56	n.d.
113	0,11	n.d.
114	0,70	n.d.
115	0,62	n.d.
116	2,3	n.d.
117	0,09	n.d.
118	4,29	n.d.
119	4,97	n.d.
120	0,57	n.d.
121	0,26	n.d.
122	0,25	n.d.
123	3,44	n.d.
124	2,33	n.d.
125	4,99	n.d.
126	0,24	n.d.
127	0,14	n.d.
128	3,79	n.d.
129	0,41	n.d.
130	0,18	n.d.
131	1,65	n.d.
132	1,93	n.d.
133	0,65	n.d.
134	0,69	n.d.
135	0,27	n.d.
136	0,20	n.d.
137	1,62	n.d.
138	4,74	n.d.

ES 2 743 962 T3

139	0,66	n.d.
140	1,32	n.d.
141	0,20	n.d.
142	0,36	n.d.
143	105,6	n.d.
144	1,70	n.d.
145	2,80	n.d.
146	2,4	n.d.
147	0,66	n.d.
148	1,83	n.d.
149	1,74	n.d.
150	2,18	n.d.
151	1,95	n.d.
152	1,01	n.d.
153	0,38	n.d.
154	0,17	n.d.
155	0,17	n.d.
156	1,27	n.d.
157	0,27	n.d.
158	0,14	n.d.
159	1,35	n.d.
160	0,33	n.d.
161	153,2	n.d.
162	0,32	n.d.
163	39,6	n.d.
164	0,10	n.d.
165	0,32	n.d.
166	214,3	n.d.
167	0,44	n.d.
168	15,8	n.d.
169	0,11	n.d.
170	0,16	n.d.
171	0,52	n.d.
172	0,29	n.d.
173	0,08	n.d.
174	0,11	n.d.
175	0,10	n.d.
176	0,68	n.d.
177	0,19	n.d.
178	43,4	n.d.
179	6,83	n.d.
180	102,7	n.d.
181	1,32	n.d.
182	0,18	n.d.
183	0,38	n.d.
184	0,31	n.d.
185	0,36	n.d.
186	0,27	n.d.
187	0,57	n.d.
188	0,33	n.d.
189	70,5	n.d.
190	0,13	n.d.
191	0,27	n.d.
192	0,42	n.d.
193	0,49	n.d.
194	0,17	n.d.
195	0,15	n.d.
196	0,16	n.d.
197	0,11	n.d.
198	0,20	n.d.
199	0,16	n.d.
200	0,29	n.d.

ES 2 743 962 T3

201	0,26	n.d.
202	0,19	n.d.
203	0,68	n.d.
204	68,6	n.d.
205	0,11	n.d.
206	82,5	n.d.
207	1,05	n.d.
208	0,15	n.d.
209	0,09	n.d.
210	0,63	n.d.
211	0,39	n.d.
212	n.d.	n.d.
213	0,54	n.d.
214	0,50	n.d.
215	0,43	n.d.
216	0,29	n.d.
217	13,4	n.d.
218	0,05	n.d.
219	0,25	n.d.
220	0,24	n.d.
221	0,24	n.d.
222	36,8	n.d.
223	0,09	n.d.
224	5,81	n.d.
225	5,39	n.d.
226	0,08	n.d.
227	0,37	n.d.
228	0,08	n.d.
229	0,77	n.d.
230	0,56	n.d.
231	0,77	n.d.
232	0,97	n.d.
233	6,60	n.d.
234	0,29	n.d.
235	0,21	n.d.
236	n.d.	n.d.
237	2,22	n.d.
238	1,09	n.d.
239	0,54	n.d.
240	1,2	n.d.
241	0,41	n.d.
242	0,27	n.d.
243	142,6	n.d.
244	21,5	n.d.
245	0,12	n.d.
246	0,15	n.d.
247	0,08	n.d.
248	n.d.	n.d.
249	n.d.	n.d.
250	0,13	n.d.
251	4,4	n.d.
252	0,20	n.d.
253	57,7	n.d.
254	0,27	n.d.
255	60,4	n.d.
256	0,28	n.d.
257	0,17	n.d.
258	0,15	n.d.
259	0,15	n.d.
260	0,85	n.d.
261	0,63	n.d.
262	92,7	n.d.

ES 2 743 962 T3

263	0,2	n.d.
264	284,2	n.d.
265	0,18	n.d.
266	505,7	n.d.
267	1,18	n.d.
268	1,16	n.d.
269	n.d.	n.d.
270	n.d.	n.d.
271	n.d.	n.d.
272	n.d.	n.d.
273	n.d.	n.d.
274	n.d.	n.d.
275	0,122	n.d.
276	2,813	n.d.
277	0,35	n.d.
278	0,99	n.d.
279	17,244	n.d.
280	417,076	n.d.
281	0,081	n.d.
282	0,1015	n.d.
283	76,542	n.d.
284	0,525	n.d.
285	0,19	n.d.
286	0,71	n.d.
287	0,117	n.d.
288	51,102	n.d.
289	0,152	n.d.
290	0,252	n.d.
291	2,406	n.d.
292	1,16	n.d.
293	0,253	n.d.
294	0,396	n.d.
295	0,318	n.d.
296	0,32	n.d.
297	0,417	n.d.
298	10,194	n.d.
299	142,5	n.d.
300	5,926	n.d.
301	0,243	n.d.
302	1,268	n.d.
303	0,352	n.d.
304	1,065	n.d.
305	0,313	n.d.
306	0,204	n.d.
307	0,124	n.d.
308	125,333	n.d.
309	1,77	n.d.
310	3,224	n.d.
311	0,631	n.d.
312	0,319	n.d.
313	0,371	n.d.
314	0,213	n.d.
315	40,946	n.d.
316	0,107	n.d.
317	0,089	0,95
318	43,728	n.d.
319	0,414	n.d.
320	0,81	n.d.
321	0,144	n.d.
322	0,161	n.d.
323	0,135	n.d.
324	21,715	n.d.

325	0,059	n.d.
326	6,133	n.d.

n.d. = no determinado

También hay ensayos que se podrían utilizar para demostrar el efecto de los compuestos de esta invención en un contexto celular.

Ensayo de proliferación celular en células SJSA-1 y SAOS-2 basado en tinción con yoduro YO-PRO®-1

El efecto de los inhibidores de PPI (interacción proteína-proteína) en el crecimiento celular de las células con p53 de origen natural o mutantes se evalúa en un ensayo de proliferación basado en la tinción con yoduro YO-PRO®-1 (*J Immunol Methods*. 1995; 185(2):249-58). Lo principal de este ensayo es el uso del tinte de yoduro YO-PRO®-1 intercalante de ADN, el cual tras la unión al ADN emite una señal de fluorescencia intensa. Además, el tinte no atraviesa la membrana y, por tanto, las células apoptóticas se pueden distinguir de la población de células viables durante el mismo ensayo. En ausencia de permeabilización celular, el tinte solamente entra en las células que están comenzando a experimentar apoptosis. Después del tratamiento de las células con un tampón de lisis, se puede estimar el número de células totales.

Para evaluar los inhibidores de PPI en el crecimiento celular, las células SJSA-1 (células con p53 de origen natural) y células SAOS-2 (células sin p53) se colocan en placas de microvaloración de 96 pocillos y se tratan con concentraciones decrecientes de los compuestos. Después de un periodo de incubación de 72 horas, se añade directamente yoduro YO-PRO®-1 2,5 μ M a las células y se lleva a cabo una primera lectura utilizando un lector de placas de fluorescencia estándar (ajuste de filtros 485/530 nm) que revela el número relativo de células apoptóticas. Posteriormente, las células se permeabilizan añadiendo directamente tampón de lisis que contiene el detergente NP40, EDTA y EGTA para obtener unas concentraciones finales de un 0,01% y 5 mM, respectivamente. Después de la permeabilización completa, el número de células total se cuantifica durante una segunda lectura utilizando el lector de placas de fluorescencia con los mismos ajustes.

La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la que se utilice un producto intermedio que se puede obtener en cualquier etapa de estos como material de partida y se lleven a cabo los pasos restantes o en la que los materiales de partida se formen *in situ* en las condiciones de reacción, o en la que los componentes de reacción se utilicen en forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención y no se debe interpretar que suponen limitaciones de la misma. Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se llevan a cabo a presión reducida, habitualmente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, p. ej., microanálisis y características espectroscópicas, p. ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de partida, componentes, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercializados o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica tal como se muestran en los siguientes ejemplos.

Experimentos *in vivo*

También hay experimentos que pueden demostrar la actividad antitumoral de los compuestos de fórmula (I) *in vivo*.

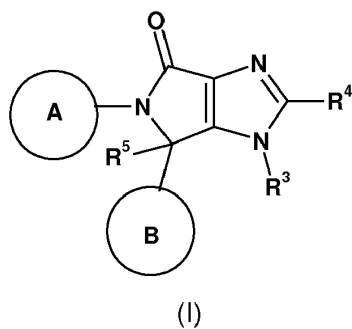
Por ejemplo, se pueden utilizar ratones nu/nu atímicos hembra Harlan (Indianapolis, Indiana, EE. UU.) con tumores SJSA-1 de osteosarcoma humano trasplantados s.c. para determinar la actividad antitumoral de los inhibidores de la interacción p53/MDM2. En el día 0, con los animales sometidos a narcosis con Forene® (éter 1-cloro-2,2,2-trifluoroetilfluormetilico, Abbot, Wiesbaden, Alemania) peroral, se inyectan 3×10^6 células bajo la piel en el flanco izquierdo de los animales. Cuando los tumores alcanzan un volumen de 100 mm³, los ratones se dividen al azar en grupos de 6-8 animales y comienza el tratamiento. El tratamiento se lleva a cabo durante un periodo de 2-3 semanas con administración peroral, intravenosa o intraperitoneal dos veces al día (o con menos frecuencia) de un compuesto de la fórmula (I) en un vehículo adecuado en dosis definidas. Los tumores se miden dos veces a la semana con un calibre deslizante y se calcula el volumen de los tumores.

Como alternativa a la línea celular SJSA-1, también se pueden utilizar otras líneas celulares de la misma manera, por ejemplo,

- 5
- la línea celular de carcinoma de colon HCT116 (N.º ATCC CCL-247);
 - la línea celular de carcinoma de próstata LNCaP, clon FGC (N.º ATCC CRL-1740);
 - la línea celular de carcinoma de colon RKO (N.º ATCC CRL-2577);
 - la línea celular de fibrosarcoma HT1080 (N.º ATCC CCL-121);
 - la línea celular de melanoma maligno A375 (N.º ATCC CRL-1619);
 - la línea celular de carcinoma pulmonar macrocítico NCI-H460 (N.º ATCC HTB-177);
 - el coriocarcinoma JEG-3 (N.º ATCC HTB-36)
 - El carcinoma ductal de mama ZR-75-1 (N.º ATCC CRL-1500)

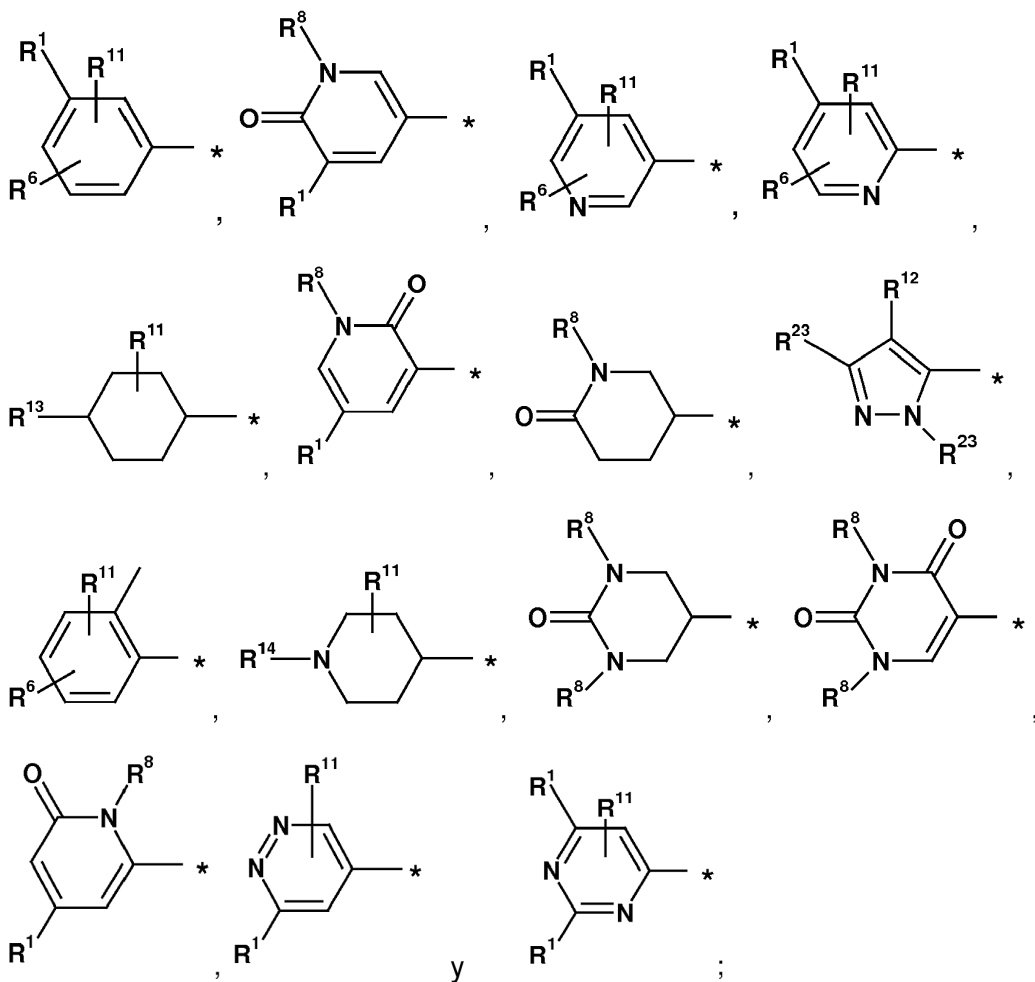
REIVINDICACIONES

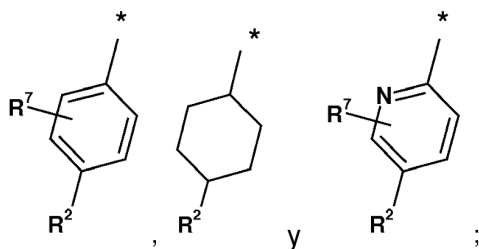
1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este,



- 5 donde

A se selecciona entre:



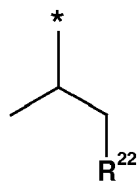


B se selecciona entre:

cada R^1 se selecciona independientemente entre halo y metilo;

5 R^2 se selecciona entre cloro, fluoro, trifluorometilo, metilo y ciano;

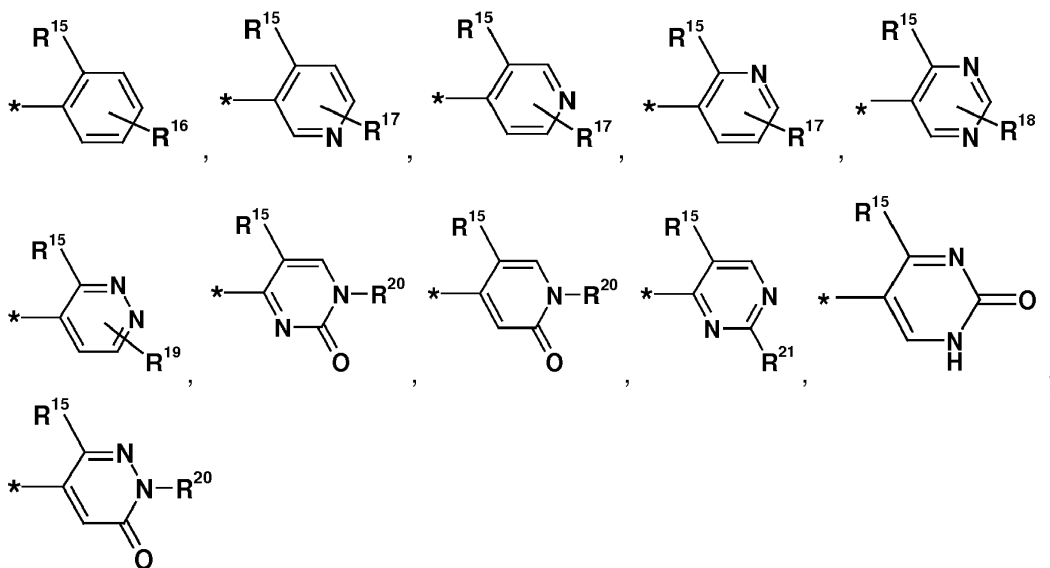
R^3 se selecciona entre isopropilo, ciclopropilo, isobutilo, ciclobutilo y ciclopentilo, o R^3 es:



donde R^{22} se selecciona entre OH, OCH₃, NH₂, NHMe, NMe₂, NHCOMe y NHCOH;

10

R^4 se selecciona entre:



15

donde

R^{15} se selecciona independientemente entre OCH₃, CH₂CH₃, OH, OCF₃ y H;

20

R^{16} se selecciona entre H, -O-alquilo (C₁-C₄), halo, OCF₃, CN, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)-morfolinil-4-ilo, hidroxiazetidin-1-ilcarbonilo, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹-C(O)R¹⁰, CH₂CN, metilimidazolil-, -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)OH, -C(O)OH, -CH₂C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰ y alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 o 2 OH;

25

R^{17} se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂C(O)OH, -NR⁹R¹⁰, -C(O)NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, -C(O)OCH₃ y -CH₂CN;

R^{18} se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), OH, CH₂NR⁹R¹⁰, -NR⁹R¹⁰ y azetidin-1-ilo, estando dicho azetidin-1-ilo sustituido con OH o tanto con CH₃ como OH,

30

R^{19} se selecciona entre H, O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), -NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)-C(O)-alquilo (C₁-C₄) y -C(O)NR⁹R¹⁰;

R²⁰ se selecciona entre H, CH₃ y -CH₂CH₃;

R²¹ se selecciona entre -NR⁹R¹⁰, -CH₂NR⁹R¹⁰, C(O)NR⁹R¹⁰ y CN;

R⁵ se selecciona entre:

- H,
- heterociclicl¹-C(O)-(CH₂)_n-,
- alquil (C₁-C₄)-, estando dicho alquil (C₁-C₄)- sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, =O,
- heterociclicl¹-alquil (C₁-C₄)-, donde dicho alquilo de heterociclicl¹-alquil (C₁-C₄)- está sustituido opcionalmente con 1 o 2 OH, y dicho heterociclicl¹ puede estar sustituido opcionalmente con metilo o etilo,
- alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-(CH₂)_m-, y
- ciano;

R⁶ se selecciona entre:

- H,
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄), sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄),
- alcoxi (C₁-C₄)alcoxi (C₁-C₄)alquil (C₁-C₄)-,
- halo,
- R⁹(R¹⁰)N-C(O)-(CH₂)_m-,
- ciano,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- R⁹(R¹⁰)N-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-,
- alquil (C₁-C₄)-C(O)-(R¹⁰)N-(CH₂)_m-,
- -O-(CH₂)_p-heteroarilo²;

R⁷ se selecciona entre:

- H,
- halo, y
- alquil (C₁-C₄)-, sustituido opcionalmente con alcoxi (C₁-C₄);

cada R⁸ se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, hidroxietilo y metoxietil-, donde dicho metilo o etilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes fluoro;

cada R⁹ se selecciona independientemente entre H, metilo o etilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre H y alquilo (C₁-C₄), donde dicho alquilo (C₁-C₄) está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre metoxi, etoxi, hidroxi y halo;

o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de N al que están unidos, se pueden unir para formar un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros saturado que comprenda además átomos de carbono anulares y opcionalmente un heteroátomo anular seleccionado independientemente entre N, O y S, y en el que cuando el anillo contiene un átomo de S, dicho S está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes oxo;

R¹¹ es H, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o halo;

R¹² es H o halo;

R¹³ se selecciona entre NH₂, -C(O)OH, -NH(C(O)-CH₃) y -C(O)-NH(CH₃);

R¹⁴ se selecciona entre -C(O)-NR⁹(R¹⁰), alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

cada R²³ se selecciona independientemente entre H, halo, ciclopropilo y alquilo (C₁-C₄);

n es 1, 2 o 3;
p es 0, 1, 2 o 3;

5 heterociclilo¹ es un grupo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros totalmente saturado o parcialmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1 o 2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S;

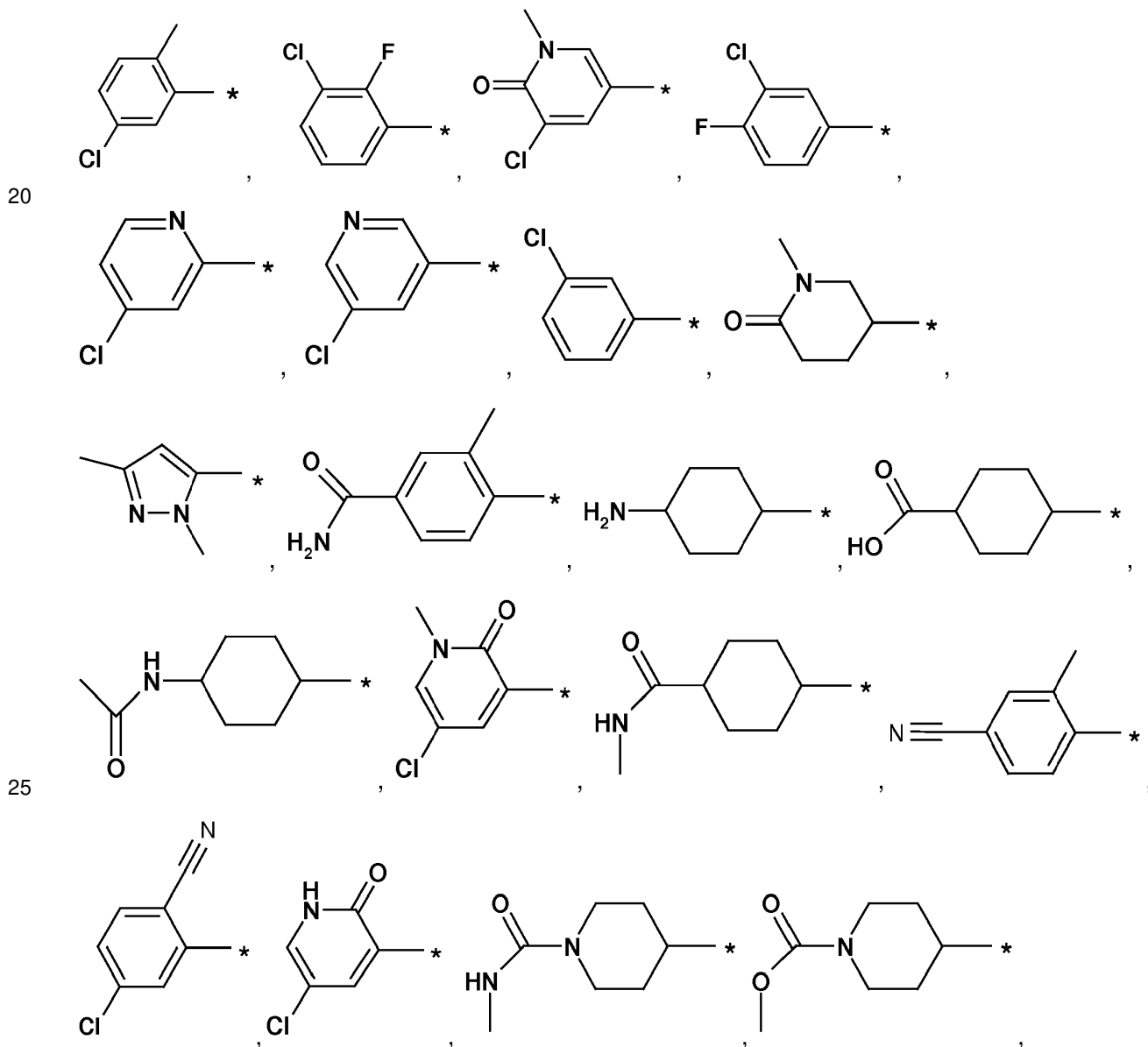
10 heteroarilo² es un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros totalmente insaturado que comprende átomos de carbono anulares y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el número total de átomos de S anulares no excede de 1, y el número total de átomos de O anulares no excede de 1;

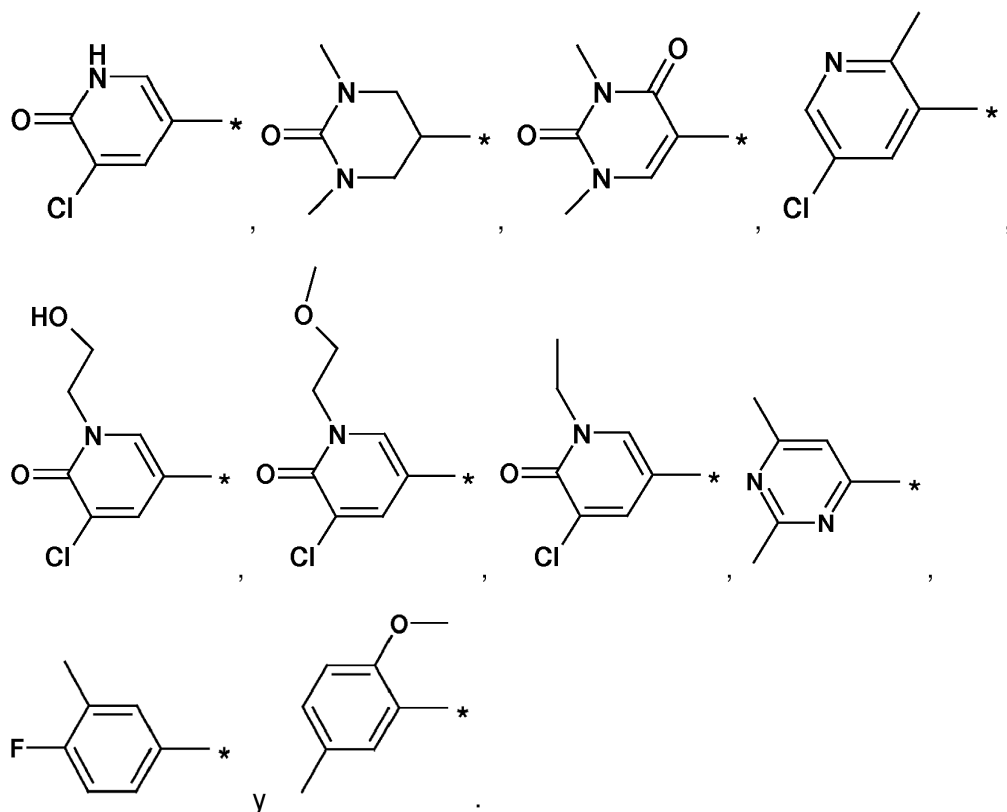
y

15 m es 0, 1 o 2.

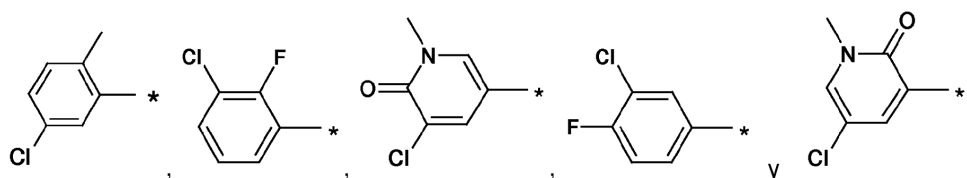
* indica el punto de unión al resto de la molécula.

2. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, donde A se selecciona entre:

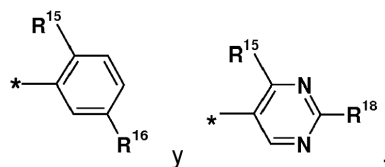




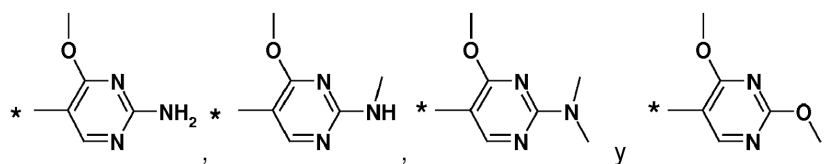
3. Un compuesto o sal de este de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde A se selecciona entre:



4. Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R⁴ se selecciona entre:

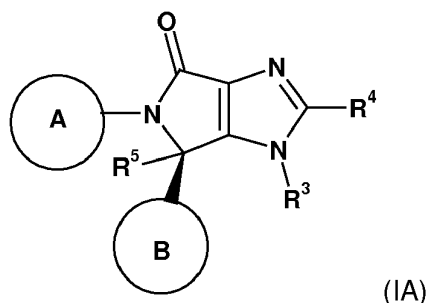


5. Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R⁴ se selecciona entre

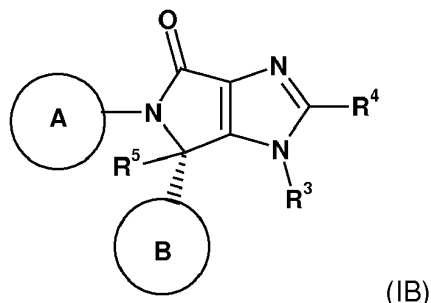


6. Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁵ es H.

7. Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IA):

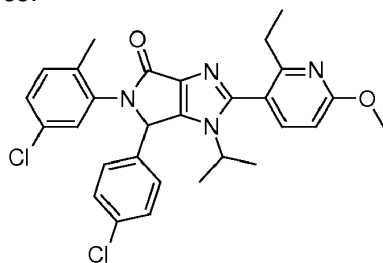


8. Un compuesto o sal de este de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica mostrada en la fórmula (IB):



9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal de este de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:
- 1: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 2: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(6-fluoro-2-metoxifenil)-1-isopropil-4-oxo-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 3: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-trifluorometoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 4: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
 - 5: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 6: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 7: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 8: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 9: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida
 - 10: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-N-metilbenzamida
 - 11: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-N-(2-hidroxietil)-4-metoxibenzamida
 - 12: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-N-isopropil-4-metoxibenzamida
 - 13: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 14: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[5-(3-hidroxiazetidino-1-carbonil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 15: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
 - 16: 2-(5-Aminometil-2-metoxifenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 17: *N*-{3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil}-acetamida
- 18: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 19: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 21: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 22: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(4-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 23: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 15 24: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 25: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 26: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo
- 20 27: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 28: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(3,6-piridazin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 29: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 31: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 32: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 33:

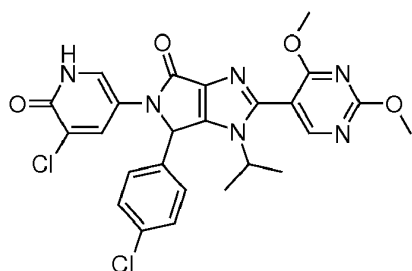


- 35 34: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-etilbenzonitrilo
- 35: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 36: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 37: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona
- 38: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(2-hidroxietil)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 45 39: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(2-hidroxietilamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 41: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 50 42: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 43: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 55 44: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo

- 45: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 46: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 47: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etil-6-metoxipiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 48: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazole-4-ona
- 49: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-etilbenzonitrilo
- 10 50: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 51: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-{2-[(2-hidroxietil)-metilamino]-4-metoxipirimidin-5-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 15 52: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(2-hidroxietilamino)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 53: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 54: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 20 55: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 56: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 25 57: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 58: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 59: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 60: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 61: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 62: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-[2-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 63: 2-(4-Aminometil-2-metoxifenil-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 64: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 65: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 66: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 45 67: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 68: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 69: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 70: 3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 71: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropiridin-2-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 72: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 73: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 74: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 60 75: (*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 76: (*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 77: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 78: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 5 79: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 80: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 81: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 10 82: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 83: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 15 84: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 85: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 86: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 87: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-3-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 88: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 89: (*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 90: (*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 91: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2 *H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 92: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,5-dimetil-2 *H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 93: {4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetnitrilo
- 35 94: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida
- 95: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-3-metilbenzamida
- 96: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 97: 5-(4-Aminociclohexil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 98: Ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico
- 45 99: *N*-{4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexil}-acetamida
- 100: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 103: (*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 104: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-5-il]-ciclohexanocarboxílico
- 105: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 106: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetnitrilo
- 107: {4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetnitrilo
- 108: {4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il]-acetnitrilo
- 60 109: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona
- 110: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrol-3,4-d]imidazol-4-ona

- 111: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 112: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietyl)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 5 113: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 114: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietyl)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 115: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-(4-metilciclohexil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 10 116: Éster etílico del ácido 4-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-carboxílico
- 117: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 15 118: 4-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo
- 119: 4-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-3-metilbenzonitrilo
- 120: 4-Cloro-2-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-benzonitrilo
- 20 121: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-{2-[(2-hidroxietyl)-metilamino]-5-metoxipirimidin-4-il}-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 122: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 25 123: Metilamida del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico
- 124: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 125: Éster metílico del ácido 4-[6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-5-il]-piperidino-1-carboxílico
- 30 126: 2-{4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-*N*-metilacetamida
- 127: 5-(5-Cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 35 128: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 129: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 130: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxifenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 40 131: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 132: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(5-cianometil-2-metoxipiridin-3-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45 133: {5-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acetonitrilo
- 134: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 135: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-cianometil-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 50 136: {4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 137: Éster etílico del ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 55 138: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 139: Amida del ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-carboxílico
- 140: Ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 60 141:



- 142: 4-[(*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 143: 4-[(*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]benzonitrilo
- 144: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[3-(2-metil-3*H*-imidazol-4-il)-fenil]-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 145: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,3-dimetil-2-oxo-hexahidropirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 146: Ácido {5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 147: 2-{5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-*N*-metilacetamida
- 148: 2-{5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-*N*-metilacetamida
- 149: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*S*)-2-hidroxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 150: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 151: 2-{5-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-cianofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-*N*-metilacetamida
- 152: Éster etílico del ácido {5-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-6-metoxipiridin-3-il}-acético
- 153: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 154: 2-{3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N*-metilacetamida
- 155: 2-{3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N,N*-dimetilacetamida
- 156: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*S*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 157: 2-{3-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-*N*-metilacetamida
- 158: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 159: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 160: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 161: 4-[(*R*)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 162: Ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético
- 163: (*R*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 164: (*S*)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 165: Éster metílico del ácido {3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxifenil}-acético
- 166: 4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 167: 4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 168: (*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

- 169: (S)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 170: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carbonitrilo
- 5 171: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 172: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-5-metoxipirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 173: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 10 174: 3-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 175: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 15 176: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzamida
- 177: 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 178: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 20 179: 5-[6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 180: 5-[2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-4,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-5-il]-1,3-dimetil-1 *H*-pirimidin-2,4-diona
- 25 181: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 182: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 183: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 30 184: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 185: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 186: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-ciano-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 187: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(1-etil-5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 188: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 40 189: 3-[(*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 190: 3-[(*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 45 191: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-isopropil-2-(2-metoxifenil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 192: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 193: 2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 50 194: 3-[5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 195: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 196: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 197: 3-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 198: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 199: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 200: 3-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida

- 201: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 202: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 203: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 204: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 205: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 206: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 207: 3-[6-(4-Clorofenil)-5-(5-cloropiridin-3-il)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 15 208: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 209: 3-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 210: 5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 211: 3-[5-(3-Clorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 212: Ácido 4-[5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzoico
- 25 213: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-2-[2-metoxi-5-(morfolino-4-carbonil)fenil]-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 214: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 215: 3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(3-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibenzonitrilo
- 30 216: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-3-metoxibenzonitrilo
- 217: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxietyl)-4-metoxibenzamida
- 35 218: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxietyl)-4-metoxibenzamida
- 219: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-(2-hidroxietyl)-3-metoxibenzamida
- 220: 4-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-3-metoxibenzamida
- 40 221: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2-etilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 222: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 45 223: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida
- 224: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(4-cloropiridin-2-il)-2-(5-hidroxietyl-2-metoxifenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 225: 3-[(*R*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 50 226: 3-[(*S*)-6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-*N*-isopropil-4-metoxibenzamida
- 227: 6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilpiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 228: *N*-[3-[6-(4-Cloro-2-metilfenil)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-4-metoxibencil]-2-hidroxiacetamida
- 229: 5-[5-Cloro-1-(2-hidroxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 230: 5-[5-Cloro-1-(2-metoxietyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 231: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 232: 5-(5-Cloro-1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxifenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 233: 2-(2-Aminopiridin-4-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 234: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 235: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-[5-(1-hidroxietil)-2-metoxifenil]-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 236: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 237: 5-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il)-6-metoxi-*N,N*-dimetilpiridazino-3-carboxamida
- 10 238: 2-(4-(5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il)-5-metoxipiridin-2-il)acetonitrilo
- 239: 4-(5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il)-3-metilbenzonitrilo
- 15 240: 4-(5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il)-benzonitrilo
- 241: {4-[5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 242: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-3-metilbenzonitrilo
- 20 243: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 244: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 245: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 246: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-3-isopropil-2-(4-metoxi-2-metilaminopirimidin-5-il)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 247: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 30 248: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 249: Dimetilamida del ácido 4-[5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipirimidin-2-carboxílico
- 35 250: {4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 251: {4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-4-oxo-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-2-il]-5-metoxipiridin-2-il}-acetonitrilo
- 252: 4-[(*S*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 40 253: 4-[(*R*)-5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 254: 4-[(*S*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 45 255: 4-[(*R*)-5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2-(cianometil)-5-metoxipiridin-4-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 256: 4-[5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 257: 4-[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-d]imidazol-4-il]-benzonitrilo
- 50 258: 5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 259: 5-(3-Cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((*R*)-2-metoxi-1-metiletil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 260: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 261: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 262: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 263: (*S*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona
- 264: (*R*)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1 *H*-pirrolo[3,4-d]imidazol-4-ona

- 265: (S)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 266: (R)-2-(2-Amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 5 267: 6-(4-Clorofenil)-5-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona, y
- 268: 6-(4-Clorofenil)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(2-metoxi-5-metilfenil)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona.
- 269: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 10 270: 5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 271: 6-(4-Cloro-2-fenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 15 272: 6-(4-Clorofenil)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-2-(2-metoxipiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 273: 6-(4-Cloro-2-fenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 274: 6-(4-Cloro-2-fenil)-1-ciclobutil-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 20 275: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 276: 5-(5-Cloro-2-metilfenil)-6-(5-cloropiridin-2-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 25 277: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 278: 4-[5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 279: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dihidroxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 30 280: (R)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 281: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 35 282: (S)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 283: (R)-5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 284: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 40 285: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 286: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-6-metil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 45 287: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 288: 4-[(R)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 289: 4-[(S)-5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-d]imidazol-4-il]-2-fluorobenzonitrilo
- 50 290: 6-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 291: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,4-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 55 292: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 293: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(1,5-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 294: 5-(5-Cloro-1-difluorometil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 60 295: 5-(5-Cloro-1-metil-d3-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona
- 296: 5-(5-Cloro-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-d]imidazol-4-ona

- 297: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-cloro-2-metilfenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 298: 5-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-1-isopropil-2-(4-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-5-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 5 299: 6-(4-Clorofenil)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 300: 6-(4-Clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 301: 5-(5-Cloro-2-metoxipiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 10 302: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5-(3-metoxi-6-metilpiridazin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 303: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 15 304: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 305: 6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 20 306: 6-(4-Clorofenil)-2-(2-dimetilamino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(4-fluoro-2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 307: (S)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 308: (R)-5-(5-Cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 25 309: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-isopropil-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 310: 6-(4-Clorofenil)-5-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-1-isopropil-2-(5-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,6-dihidro-1*H*-pirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-ona
- 311: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il}-benzonitrilo
- 30 312: 4-{5-(3-Cloro-2-fluorofenil)-2-[2-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il]-3-isopropil-6-oxo-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4-il}-benzonitrilo
- 313: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 35 314: 2-(2-amino-4-metoxipirimidin-5-il)-5-(5-cloro-2-metilfenil)-6-(4-clorofenil)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 315: (R)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 316: (S)-5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-hidroxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 40 317: (S)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 318: (R)-5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 45 319: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 320: 5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 50 321: 5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 322: (S)-5-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxi-d6-pirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 323: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 55 324: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona
- 325: (S)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona y
- 60 326: (R)-5-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-6-(4-clorofenil)-2-(2-(dimetilamino)-4-metoxipirimidin-5-il)-1-((R)-1-metoxipropan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[3,4-*d*]imidazol-4(1*H*)-ona

10. Un compuesto de la fórmula (I) o sal de este tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un producto farmacéutico.

11. Un compuesto de la fórmula (I) o sal de este tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4.
12. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 11, donde el trastorno o enfermedad mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4 es cáncer.
13. Un compuesto para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 11, donde el trastorno o enfermedad mediada por la actividad de MDM2 y/o MDM4 son tumores benignos o malignos, un sarcoma de tejido blando tal como liposarcoma, rabdomiosarcoma o cáncer de hueso, un carcinoma tal como del riñón, hígado, glándula adrenal, vejiga, mama, gástrico, ovario, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina o tiroides, mesotelioma, un mieloma múltiple, un cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal, un tumor de la cabeza y el cuello, un melanoma, una hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, una leucemia tal como leucemia mieloide aguda o leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, un linfoma tal como de origen en linfocitos B o T, y metástasis en otros órganos.
14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o sal de este tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto de la fórmula (I) o sal de este tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, combinado con uno o más agentes terapéuticamente activos.

FIGURA 1

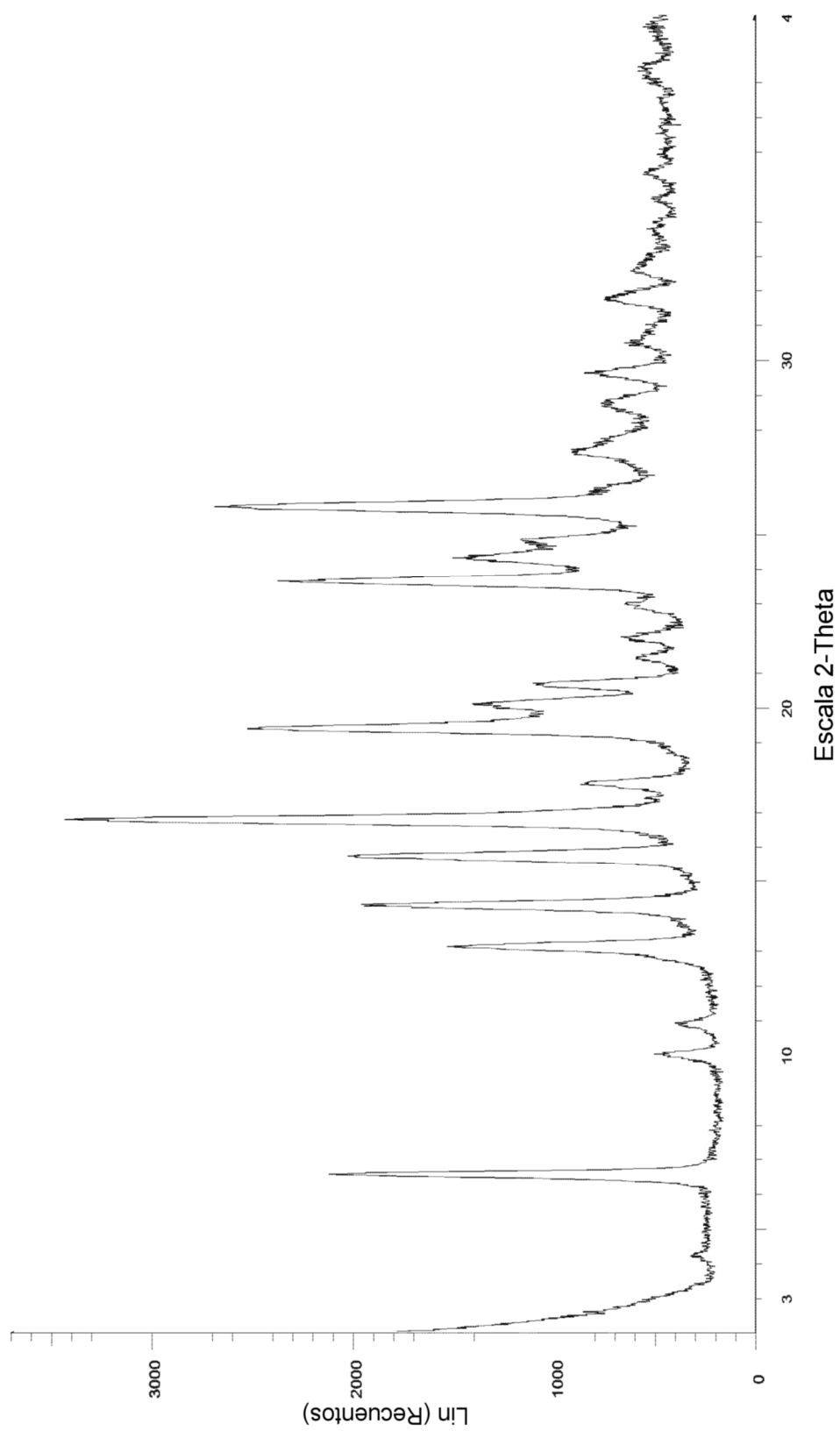


FIGURA 2

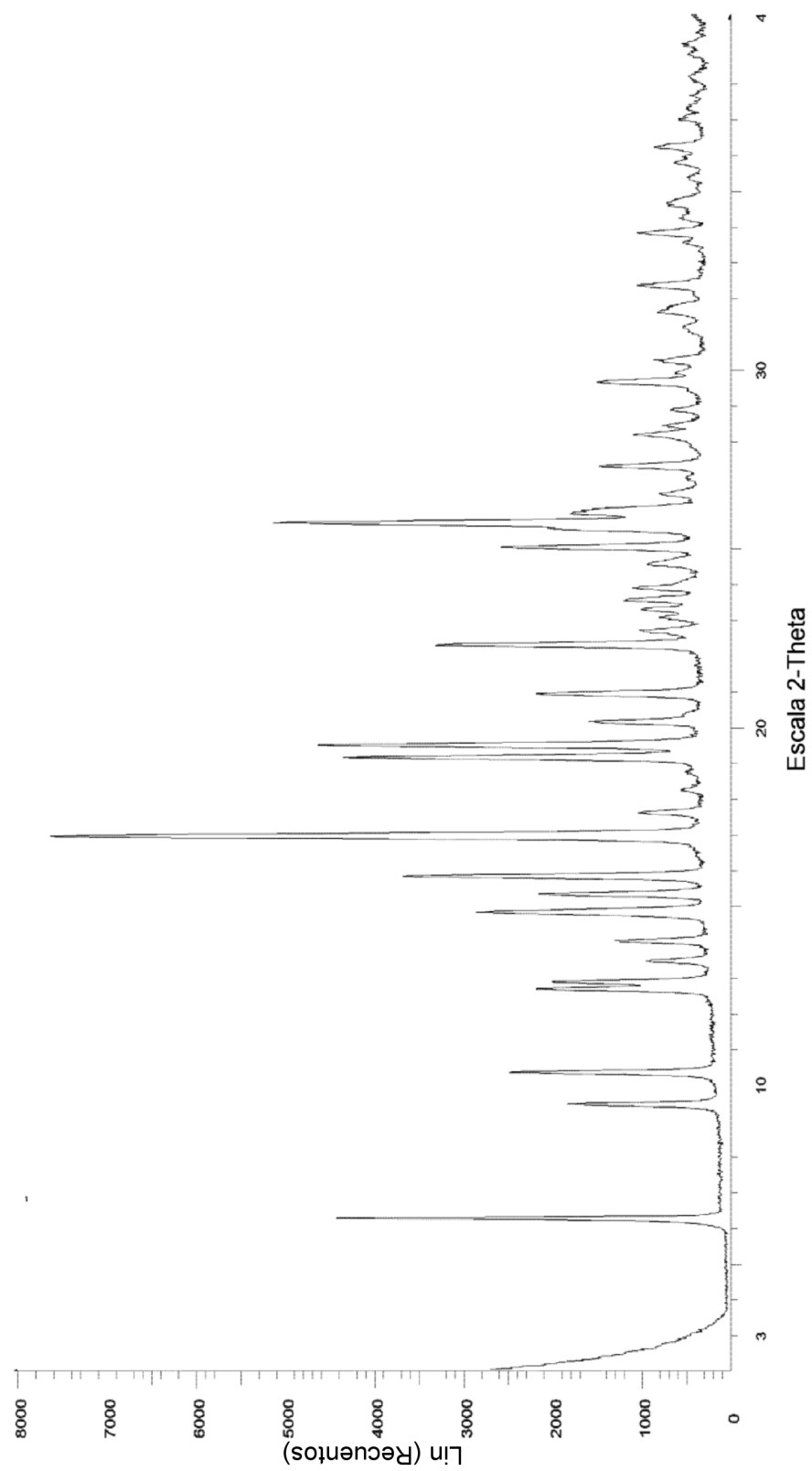


FIGURA 3

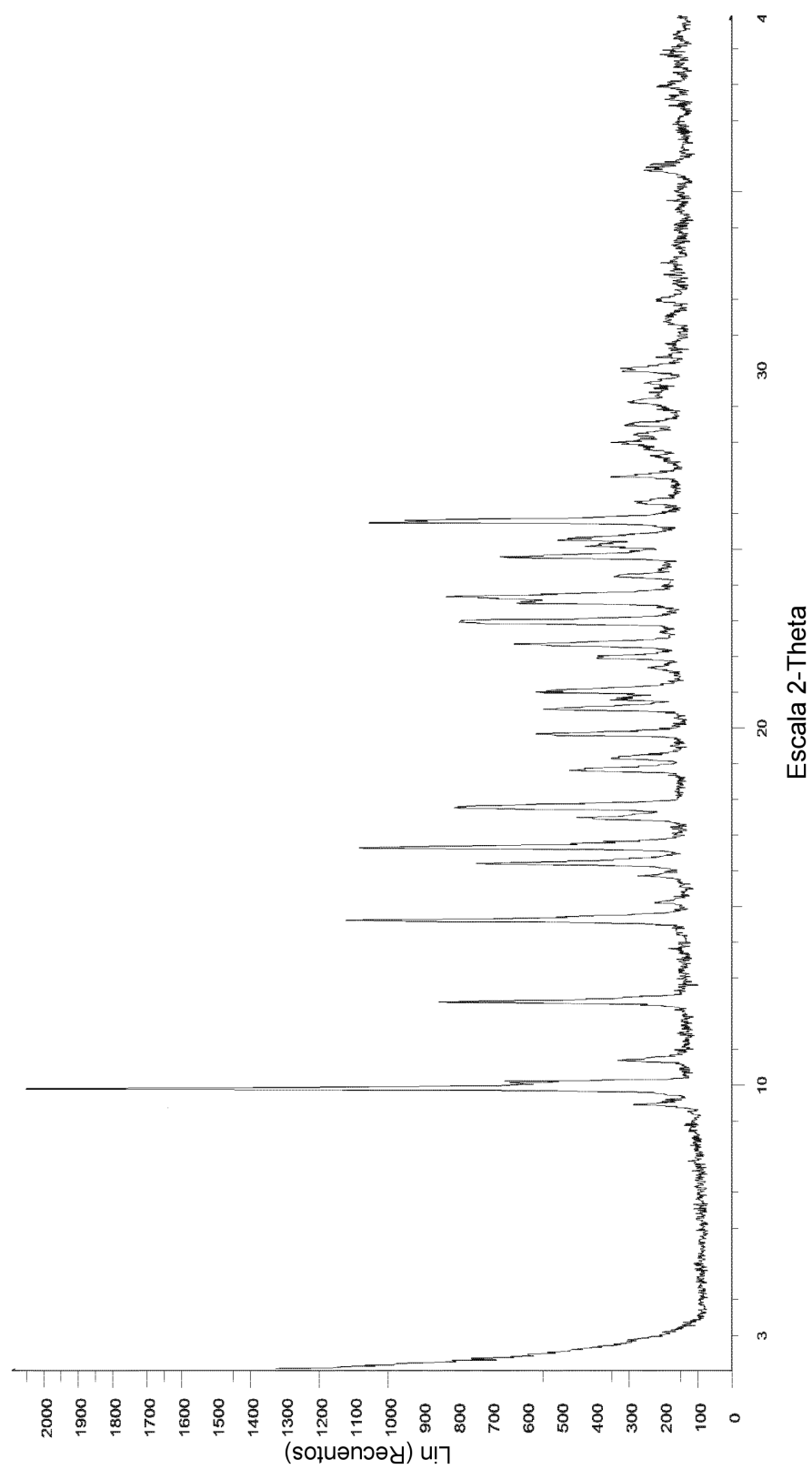


FIGURA 4

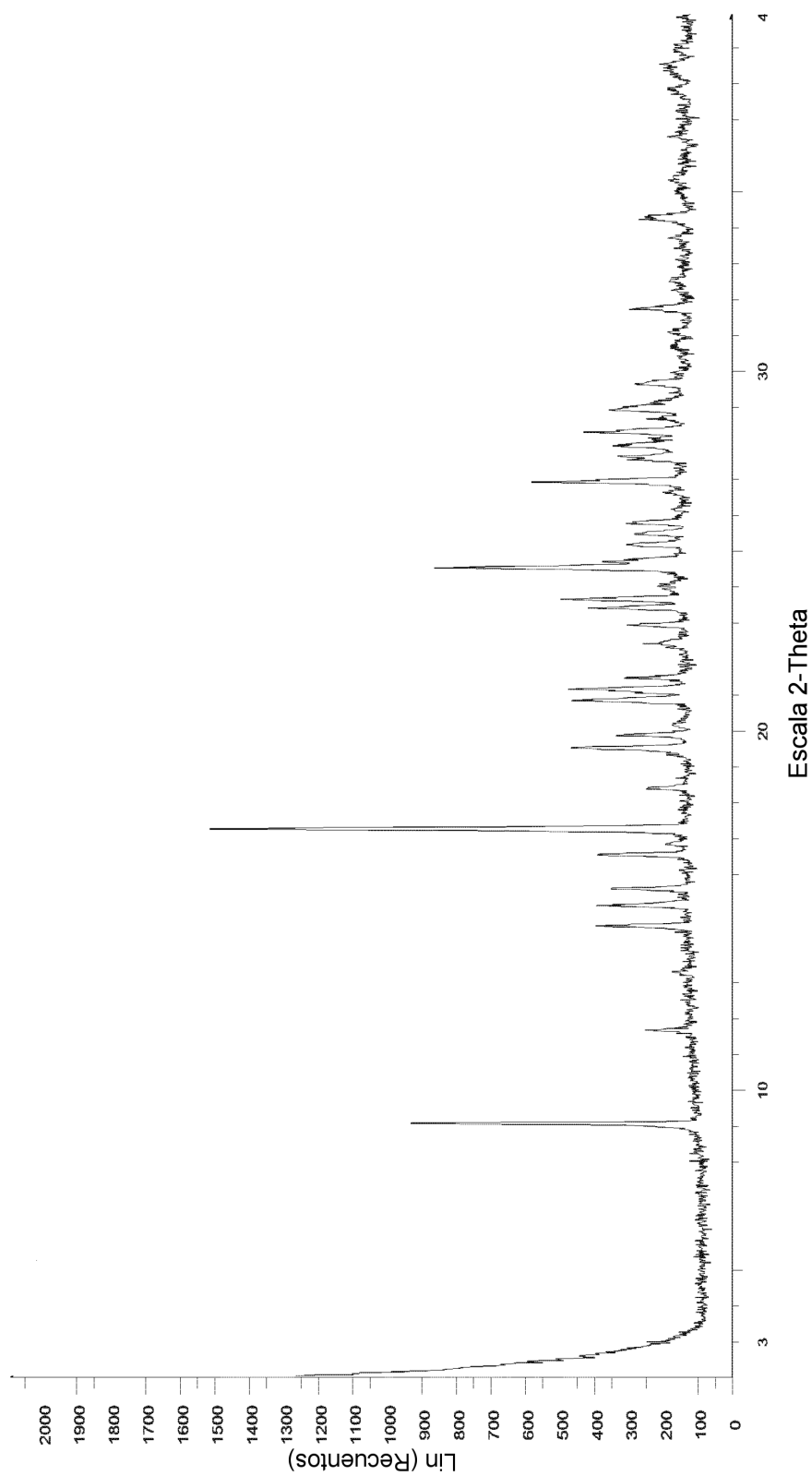


FIGURA 5

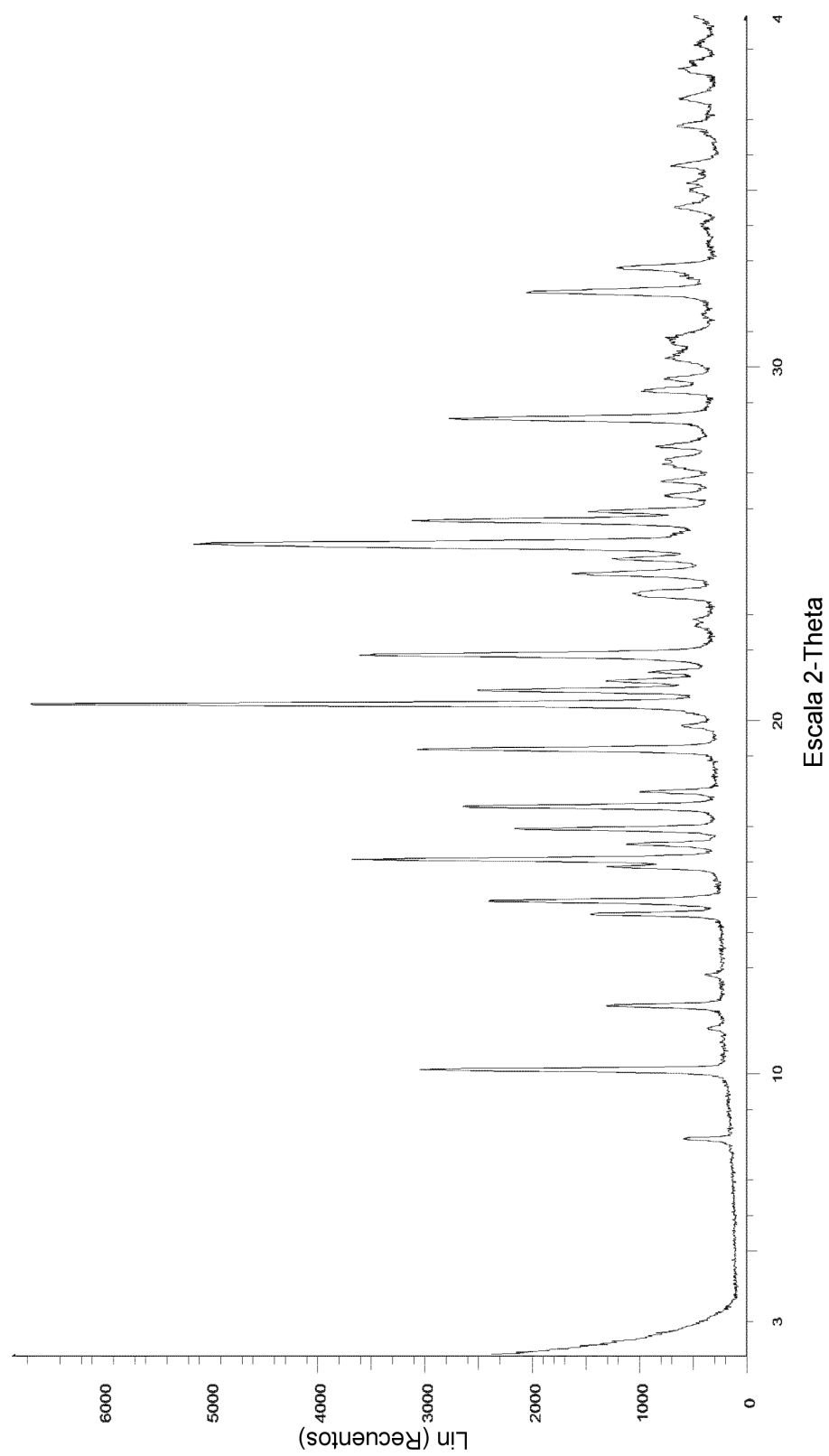


FIGURA 6

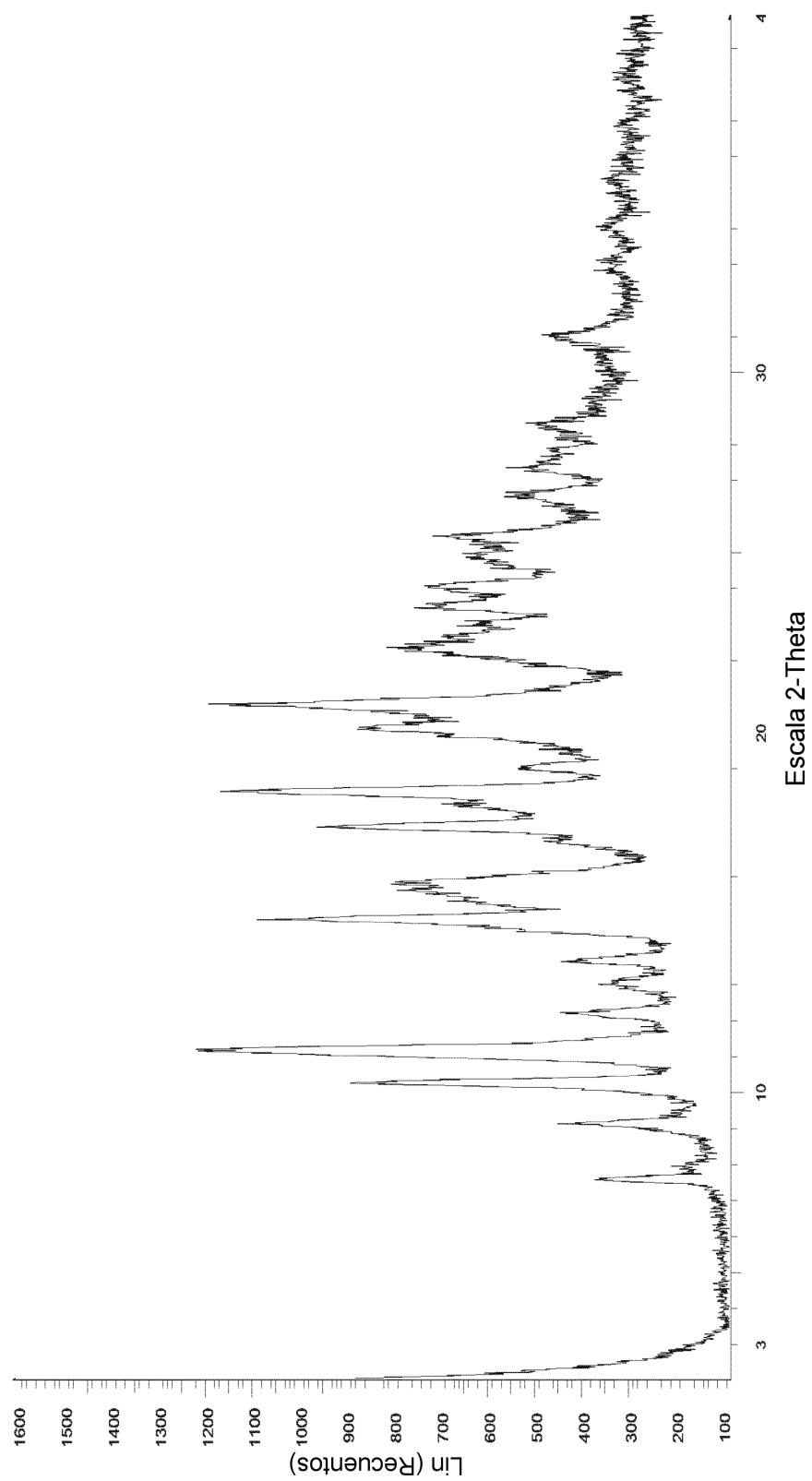


FIGURA 7

