

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 929 193**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 263/57 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017** **PCT/US2017/067886**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18119224**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017** **E 17835760 (4)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2022** **EP 3558990**

54 Título: **Derivados de tetrahidro imidazo[4,5-c]piridina como inductores de la internalización de PD-L1**

30 Prioridad:

22.12.2016 US 201662437998 P
22.12.2016 US 201662438038 P
22.12.2016 US 201662438020 P
22.12.2016 US 201662438009 P
22.12.2016 US 201662438001 P
19.04.2017 US 201762487356 P
19.04.2017 US 201762487457 P
19.04.2017 US 201762487336 P
19.04.2017 US 201762487362 P
19.04.2017 US 201762487341 P
19.04.2017 US 201762487365 P
28.08.2017 US 201762551011 P
28.08.2017 US 201762551033 P
09.10.2017 US 201762569936 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2022

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

LIU, PHILLIP C.;
VOLGINA, ALLA;
WYNN, RICHARD;
ZOLOTARJOVA, NINA;
WU, LIANGXING;
XIAO, KAIJIONG;
MEI, SONG;
LU, LIANG;
ZHU, WENYU;
YE, YINGDA;
WANG, HAISHENG;
QIAN, DING-QUAN y
YAO, WENQING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 929 193 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahidro imidazo[4,5-c]piridina como inductores de la internalización de PD-L1

5 CAMPO TÉCNICO

La presente solicitud se refiere a compuestos farmacéuticamente activos así como a sus composiciones y métodos de uso. Los compuestos provocan la internalización de PD-L1 desde la superficie celular y son útiles en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo el cáncer.

10 ANTECEDENTES

El sistema inmunitario desempeña un papel importante en el control y erradicación de enfermedades como el cáncer. Sin embargo, las células cancerosas a menudo desarrollan estrategias para evadir o suprimir el sistema inmunitario para favorecer su crecimiento. Uno de estos mecanismos es la alteración de la expresión de moléculas coestimuladoras y coinhibidoras expresadas en células inmunitarias (Postow et al, J. Clinical Oncology 2015, 1-9). El bloqueo de la señalización de un punto de control inmunitario inhibitorio, como la muerte celular programada-1 (PD-1), ha demostrado ser una modalidad de tratamiento prometedora y eficaz.

El PD-1, también conocido como CD279, es un receptor de superficie celular expresado en células T activadas, células T asesinas naturales, células B y macrófagos (Greenwald et al, Annu. Rev. Immunol 2005, 23: 515-548; Okazaki y Honjo, Trends Immunol 2006, (4): 195-201). Funciona como un sistema de retroalimentación negativa intrínseco para prevenir la activación de las células T, lo que a su vez reduce la autoinmunidad y promueve la autotolerancia. Además, también se sabe que PD-1 desempeña un papel crítico en la supresión de la respuesta de células T específicas de antígeno en enfermedades como el cáncer y la infección vírica (Sharpe et al, Nat Immunol 2007 8, 239-245; Postow et al, J.Clinical Oncol 2015, 1-9).

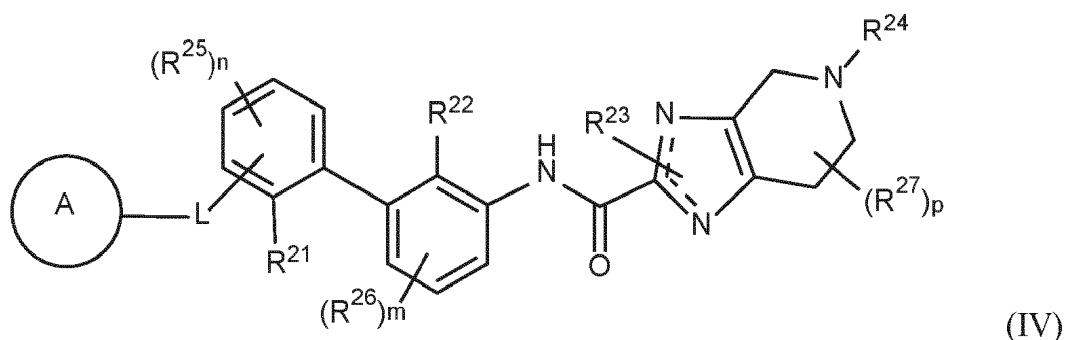
La estructura de PD-1 consiste de un dominio de tipo variable de inmunoglobulina extracelular seguido de una región transmembrana y un dominio intracelular (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). El dominio intracelular contiene dos sitios de fosforilación localizados en un motivo inhibitorio basado en tirosina de inmunorreceptor y un motivo de cambio basado en tirosina de inmunorreceptor, lo que sugiere que PD-1 regula negativamente las señales mediadas por el receptor de células T. PD-1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2 (Parry et al, Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman et al, Nat Immunol 2001, 2, 261-268), y difieren en sus patrones de expresión. La proteína de PD-L1 se regula por incremento en los macrófagos y las células dendríticas en respuesta al tratamiento con lipopolisacáridos y GM-CSF, y en las células T y las células B tras la señalización del receptor de células T y del receptor de células B. PD-L1 también se expresa en gran medida en casi todas las células tumorales, y la expresión aumenta aún más después del tratamiento con IFN- γ (Iwai et al, PNAS 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, Cancer Res 2004, 64(3): 1140-5). De hecho, se ha demostrado que el estado de expresión de PD-L1 en el tumor es un pronóstico en múltiples tipos de tumores (Wang et al, Eur J Surg Oncol 2015; Huang et al, Oncol Rep 2015; Sabatier et al, Oncotarget 2015, 6(7): 5449-5464). La expresión de PD-L2, por el contrario, está más restringida y se expresa principalmente en células dendríticas (Nakae et al, J Immunol 2006, 177:566-73). La ligación de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 en las células T suministra una señal que inhibe la producción de IL-2 e IFN- γ , así como la proliferación celular inducida tras la activación del receptor de células T (Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). El mecanismo implica el reclutamiento de fosfatasa de SHP-2 o SHP-1 para inhibir la señalización del receptor de células T, como la fosforilación de Syk y Lck (Sharpe et al, Nat Immunol 2007, 8, 239-245). La activación del eje de señalización de PD-1 también atenúa la fosforilación del circuito de activación de PKC- θ , que es necesaria para la activación de las vías NF- κ B y API, y para la producción de citoquinas como IL-2, IFN- γ y TNF (Sharpe et al., Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter et al, Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

Varias líneas de evidencia de estudios preclínicos en animales indican que PD-1 y sus ligandos regulan negativamente las respuestas inmunitarias. Se ha demostrado que los ratones deficientes en PD-1 desarrollan glomerulonefritis similar al lupus y cardiomiopatía dilatada (Nishimura et al, Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura et al, Science 2001, 291:319-322). Usando un modelo de LCMV de infección crónica, se ha demostrado que la interacción de PD-1/PD-L1 inhibe la activación, expansión y adquisición de funciones efectoras de células T CD8 específicas de virus (Barber et al, Nature 2006, 439, 682-7). Se ha demostrado que los anticuerpos que bloquean la señalización de PD-1 o uniéndose a PD-1 o uniéndose a PD-L1 son eficaces en el tratamiento del cáncer. Juntos, estos datos respaldan el desarrollo de un enfoque terapéutico para bloquear la cascada de señalización inhibitoria mediada por PD-1 para aumentar o "rescatar" la respuesta de las células T. La WO2011/082400 y la US2015/0073024 divulgan compuestos útiles como moduladores de PD-1.

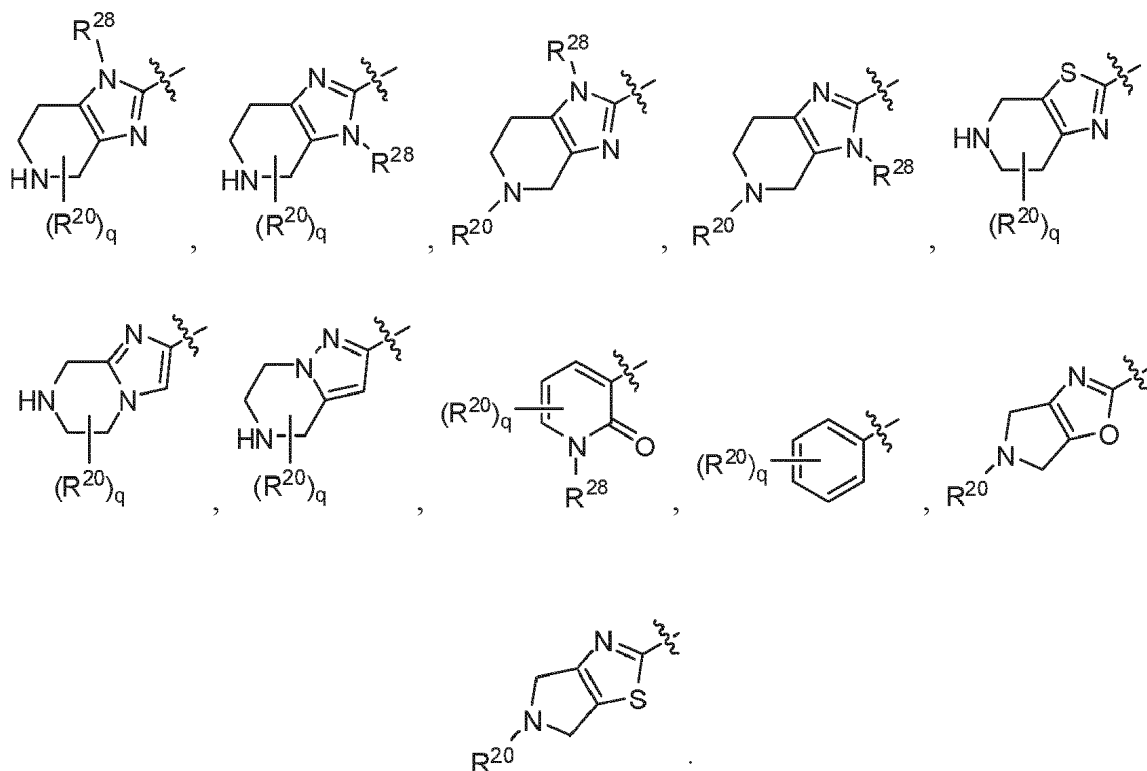
Por consiguiente, hay una necesidad de nuevos compuestos que impidan la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1.

SUMARIO

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde: el anillo A se selecciona de:



cada subíndice q es independientemente un número entero de 1, 2, 3 o 4;

cada R²⁸ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

la línea ondulada indica el punto de unión a L;

L es un enlace, -NH-, -O-, -C(O)NH-, -C(=S)NH-, -C(=NH)NH-, -C(=NOH)NH-, -C(=NCN)NH-, -CH₂O- o -OCH₂-, en donde el grupo carbonilo en el enlace -C(O)NH- está unido al anillo A;

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R²³ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R²⁵ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁶ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros,

heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

5 cada R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, arilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, N, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(O)OR^{a1}, C(O)NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, OC(O)R^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})R^{a1}, C(=NOH)R^{a1}, C(=NOH)NR^{a1}, C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}S(O)R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, S(O)R^{a1}, S(O)NR^{a1}R^{a1}, S(O)₂R^{a1}, S(O)₂NR^{a1}C(O)R^{a1}, -P(O)R^{a1}R^{a1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{a1}), -B(OH)₂, -B(OR^{a1})₂ y S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

15 cada R²⁷ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, arilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, N, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{a2}, C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, OC(O)R^{a2}, OC(O)NR^{a2}R^{a2}, NHR^{a2}, NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(O)R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}, NR^{a2}C(O)OR^{a2}, NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})R^{a2}, C(=NOH)R^{a2}, C(=NOH)NR^{a2}, C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}S(O)R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, S(O)R^{a2}, S(O)NR^{a2}R^{a2}, S(O)₂R^{a2}, S(O)₂NR^{a2}C(O)R^{a2}, -P(O)R^{a2}R^{a2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{a2}), -B(OH)₂, -B(OR^{a2})₂ y S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

30 o dos sustituyentes R²⁰ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

35 o dos sustituyentes R²⁷ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

40 cada uno de R¹, R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, arilo C₃₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a, R^{a1} y R^{a2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

45 cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, halo, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, C(O)NR^eS(O)₂R^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(=NR^e)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eC(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), -B(OH)₂, -B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

55 cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

65 cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-,

(heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, C(O)NR^cS(O)₂R^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(=NR^c)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, S(O)₂NR^cC(O)R^c, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están además cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^f se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, C(O)NR^gS(O)₂R^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(=NR^g)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, S(O)₂NR^gC(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, C(O)NR^oS(O)₂R^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(=NR^o)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, S(O)₂NR^oC(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ y S(O)₂NR^oR^o; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de Rⁿ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados;

cada R^p se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, C(O)NR^rS(O)₂R^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(=NR^r)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, S(O)₂NR^rC(O)R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ y S(O)₂NR^rR^r; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^a independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^a junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a1} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a2} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h

independientemente seleccionados;

cada R^h se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ y $S(O)_2NR^iR^i$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^i independientemente seleccionados;

cada R^i se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ y $S(O)_2NR^kR^k$, en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} de R^i están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos grupos R^h unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes cualquiera R^c junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^e junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^g junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^i junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^k junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^o junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^r junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^i , R^k , R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenilo C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} de R^i , R^k , R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de halo, OH, CN, $-COOH$, $B(OH)_2$, NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

el subíndice m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

===

es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto

de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o una composición de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer o una infección.

10 La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o una composición de la invención para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente, en donde el paciente tiene cáncer o una infección.

15 La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, compuestos que provocan la internalización de PD-L1 de la superficie celular. Los compuestos de esta divulgación pueden representarse mediante cualquiera de las fórmulas y/o realizaciones descritas en la presente. La reducción de la expresión de PD-L1 en la superficie celular da como resultado una reducción de PD-L1 disponible para la interacción del ligando con PD-1 en una célula opuesta y, por lo tanto, reduce la señalización inhibitoria que resulta de la interacción de PD-1-PD-L1. Al reducir la señalización inhibitoria de PD-1, los compuestos de la presente divulgación aumentan una respuesta inmunitaria y pueden usarse para tratar una enfermedad o afección relacionada con PD-1, como el cáncer.

20 En un aspecto, la divulgación presenta un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección relacionada con PD-1 en un sujeto humano con necesidad de ello mediante la administración al sujeto humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a PD-L1 de la superficie celular e induce la internalización de PD-L1.

25 Como se usa en la presente, "internalización" se refiere al transporte de proteínas de PD-L1 desde la superficie de una célula al interior de la célula. Como se usa en la presente, un compuesto induce la internalización de PD-L1 si provoca la internalización de PD-L1 en el ensayo de internalización de CHO/PD-L1 descrito en el Ejemplo 3A o provoca la internalización de PD-L1 en células primarias de pacientes con cáncer como se describe en el Ejemplo 12A. En algunas realizaciones, el compuesto hace que se internalice por lo menos el 50% (por ejemplo, por lo menos el 60%, por lo menos el 70%, por lo menos el 75%, por lo menos el 80%, por lo menos el 85%, por lo menos el 90%, por lo menos el 95%, por lo menos el 98%, o por lo menos el 99%) del PD-L1 de la superficie celular. En algunas realizaciones, un compuesto induce la internalización de PD-L1 si provoca la internalización de PD-L1 en el ensayo de internalización de MDA-MB231/PD-L1 descrito en el Ejemplo 3A. En algunas realizaciones, un compuesto induce la internalización de PD-L1 si provoca la internalización de PD-L1 en células primarias de pacientes con cáncer como se describe en el ejemplo de la presente.

35 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con PD-1 es un cáncer (por ejemplo, melanoma, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de células escamosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial o un cáncer con alta inestabilidad de microsatélites (MSI^{alto})).

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con PD-1 es sepsis.

45 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección relacionada con PD-1 es una infección vírica, bacteriana, fúngica o parasitaria.

50 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto para su uso en un método para reducir la cantidad de PD-L1 de la superficie celular poniendo en contacto una célula que expresa PD-L1 con una cantidad eficaz de un compuesto que se une a PD-L1 en la superficie celular e induce la internalización de PD-L1.

55 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto para su uso en un método para disminuir o reducir la interacción de PD-1 y PD-L1 poniendo en contacto una célula que expresa PD-L1 con una cantidad eficaz de un compuesto que se une a PD-L1 de la superficie celular e induce la internalización de PD-L1.

En algunas realizaciones, la célula es una célula inmunitaria (por ejemplo, un monocito o macrófago) o una célula tumoral.

60 En otro aspecto, la divulgación presenta un compuesto para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar una respuesta inmunitaria en un sujeto humano con necesidad de ello administrando al sujeto humano una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se une a PD-L1 de la superficie celular e induce la internalización de PD-L1.

65 En algunas realizaciones, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria de células T (por ejemplo, una respuesta de células T efectoras o citotóxicas).

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, se administra un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico, un agente inmunomodulador o un inhibidor de quinasas) en combinación con el compuesto.

5 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para evaluar la capacidad de un compuesto para inducir la internalización de PD-L1 en una célula, en donde el método incluye: poner en contacto una célula que expresa PD-L1 con un compuesto; y determinar la cantidad de PD-L1 internalizada en la célula en presencia del compuesto en comparación con la ausencia del compuesto.

10 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para evaluar la capacidad de un compuesto para inducir la internalización de PD-L1 en una célula, en donde el método incluye: identificar un compuesto que se une a PD-L1; poner en contacto una célula con el compuesto; y determinar la cantidad de PD-L1 internalizada en la célula en presencia del compuesto en comparación con la ausencia del compuesto.

15 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para evaluar la capacidad de un compuesto para inducir la dimerización e internalización de PD-L1 en una célula, en donde el método incluye: medir la capacidad de un compuesto para inducir la dimerización de PD-L1; poner en contacto una célula que expresa PD-L1 con el compuesto; y determinar la cantidad de PD-L1 internalizada en la célula en presencia del compuesto en comparación con la ausencia del compuesto.

20 En otro aspecto, la divulgación presenta un método para evaluar la capacidad de un compuesto para inducir la dimerización e internalización de PD-L1 en una célula, en donde el método incluye: identificar un compuesto que se une a PD-L1; medir la capacidad del compuesto para inducir la dimerización de PD-L1; poner en contacto una célula que expresa PD-L1 con el compuesto; y determinar la cantidad de PD-L1 internalizada en la célula en presencia del compuesto en comparación con la ausencia del compuesto.

25 En algunas realizaciones, la capacidad del compuesto para inducir la internalización de PD-L1 de la superficie celular se mide poniendo en contacto una célula que expresa PD-L1 con el compuesto y detectando la cantidad de PD-L1 internalizada en la célula después de la incubación de la célula con el compuesto.

30 En algunas realizaciones, la capacidad del compuesto para inducir la internalización de PD-L1 de la superficie celular se mide poniendo en contacto una célula que expresa PD-L1 con el compuesto y detectando la cantidad de PD-L1 que queda en la superficie de la célula después de la incubación de la célula con el compuesto.

35 En algunas realizaciones, el método implica además formular el compuesto en una composición farmacéutica estéril adecuada para la administración a un sujeto humano.

40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido, píldora, cápsula o formulación intravenosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral, intravenosa o subcutánea.

45 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto es una molécula pequeña. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un peso molecular de menos de 1000 daltons. En algunas realizaciones, el compuesto tiene un peso molecular entre 300 y 700 daltons.

50 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto induce la internalización de PD-L1 con una IC_{50} de 500 nM o menos.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto induce la internalización de PD-L1 con una IC_{50} de 100 nM o menos.

55 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto induce la internalización de PD-L1 con una IC_{50} de 50 nM o menos.

La internalización puede medirse opcionalmente en el ensayo de internalización indirecta de sangre completa descrito en el Ejemplo 3A.

60 En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto induce la dimerización de PD-L1 y la dimerización se produce antes de la internalización de PD-L1.

65 Como se usa en la presente, un compuesto induce la dimerización de PD-L1 si proporciona una puntuación en el intervalo de 1,75 a 2,29 en el ensayo de dimerización de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea de PD-L1 descrito en el Ejemplo 2A.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto induce la dimerización de PD-L1 con una puntuación en el intervalo de 2,0 a 2,2 en el ensayo de dimerización de fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea de PD-L1 descrito en el Ejemplo 2A.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos descritos en la presente, el compuesto inhibe la unión entre PD-L1 y PD-1. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe la unión entre PD-L1 y PD-1 con una IC₅₀ de menos de 10 nM, menos de 1 nM o menos de 0,5 nM.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Los métodos y materiales adecuados se describen a continuación, aunque también pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en práctica o prueba de la presente invención. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es un gráfico que representa el efecto de atezolizumab y los anticuerpos de control sobre la internalización de PD-L1.

La Figura 2 es un gráfico que representa la internalización de un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2 usando macrófagos de efusión pleural de un paciente con NSCLC tratado con o sin IFNg.

La Figura 3 es un gráfico que representa la eficacia de un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2 en el modelo de tumor MDA-MB-231 injertado en ratones NSG reconstituidos con CD34+ humano.

Las Figuras 4A y 4B son gráficos que representan la internalización de un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2 usando células CHOK1-PDL1 que expresan moderadamente (Figura 4A) y altos (Figura 4B) niveles de PDL1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El PD-1 regula negativamente las respuestas inmunitarias tras la interacción con su ligando PD-L1. La presente divulgación proporciona compuestos que provocan la internalización de PD-L1 de la superficie celular, reduciendo de este modo la señalización inhibitoria que resulta de la interacción de PD-1-PD-L1.

Compuestos

Los compuestos usados de acuerdo con los métodos descritos en la presente se unen al PD-L1 de la superficie celular e inducen la internalización de PD-L1. Puede evaluarse la capacidad de los compuestos para inducir la internalización de PD-L1, por ejemplo, mediante los ensayos de internalización de PD-L1 indirectos o directos descritos en el Ejemplo 3A. Opcionalmente, también puede evaluarse la capacidad de los compuestos para inducir la dimerización de PD-L1, por ejemplo, mediante el ensayo de dimerización descrito en el Ejemplo 2A. La dimerización de la proteína de PD-L1 puede dar como resultado la formación de varias conformaciones dimerizadas. Solo un subconjunto de las conformaciones son capaces de, están configuradas para o son indicativas de provocar la internalización de PD-L1 de la superficie celular. Una puntuación en el intervalo de aproximadamente 1,75 a 2,29 de acuerdo con el ensayo de dimerización descrito en el Ejemplo 2A indica que un compuesto induce una conformación estructural en PD-L1 que tiene una tendencia hacia la internalización de PD-L1. No todos los compuestos que se unen a PD-L1 e inducen la dimerización de PD-L1 pueden inducir también la internalización de PD-L1. Por ejemplo, algunos compuestos que puntúan fuera del intervalo de 1,75 a 2,29 en el ensayo de dimerización de PD-L1 pueden inducir la dimerización de PD-L1 pero son incapaces de inducir la internalización de PD-L1.

Los ejemplos de compuestos que pueden usarse para inducir la internalización de PD-L1 en los métodos descritos en la presente se describen en el Ejemplo 4A (ver, por ejemplo, los compuestos 7-26 en la Tabla 2 y los compuestos 60-183 en la Tabla 29) y el Ejemplo 8A (ver, por ejemplo, los compuestos en los Ejemplos 1-189).

En ciertas realizaciones, los compuestos pueden seleccionarse de bibliotecas grandes de compuestos sintéticos o naturales. Un ejemplo es una biblioteca de compuestos aprobada por la FDA que puede ser usada por humanos. Además, las bibliotecas de compuestos están disponibles comercialmente a través de varias compañías, que incluyen, pero no se limitan a, Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Cornwall, Reino Unido), Comgenex (Princeton, NJ), Microsource (New Milford, CT), Aldrich (Milwaukee, WI), AKos Consulting and Solutions GmbH (Basilea, Suiza), Ambinter (París, Francia), Asinex (Moscú, Rusia), Aurora (Graz, Austria), BioFocus DPI, Suiza, Bionet (Camelford, Reino Unido), ChemBridge, (San Diego, CA), ChemDiv, (San Diego, CA), Chemical Block Lt, (Moscú, Rusia), ChemStar (Moscú, Rusia), Exclusive Chemistry, Ltd (Obninsk, Rusia), Enamine (Kiev, Ucrania), Evotec (Hamburgo,

Alemania), Indofine (Hillsborough, NJ), Interbioscreen (Moscow, Russia), Interchim (Montlucon, France), Life Chemicals, Inc. (Orange, CT), Microchemistry Ltd. (Moscú, Rusia), Otava, (Toronto, ON), PharmEx Ltd. (Moscú, Rusia), Princeton Biomolecular (Monmouth Junction, NJ), Scientific Exchange (Center Ossipee, NH), Specs (Delft, Países Bajos), TimTec (Newark, DE), Toronto Research Corp. (North York ON), UkrOrgSynthesis (Kiev, Ucrania), Vitas-M, (Moscú, Rusia), Zelinsky Institute, (Moscú, Rusia), and Bicoll (Shanghái, China).

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener pseudosimetría con, o alrededor de, la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central (por ejemplo, "BC"). Como se usa en la presente, el término "pseudosimetría" se refiere a la cualidad de los compuestos de la presente divulgación que se componen de sustituyentes similares alrededor de la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central. Por ejemplo, los compuestos pueden contener una estructura o estructuras de núcleo o anillo central que incluyen un núcleo bicíclico o un núcleo espirocíclico. Los compuestos pueden mostrar pseudosimetría al tener, o la colocación de, estructuras de anillo de grupo de enlace sustituidas en una o más de la estructura o estructuras del anillo central. Por ejemplo, cada anillo de un núcleo o estructura central de bifenilo puede sustituirse con una estructura de anillo de grupo de enlace.

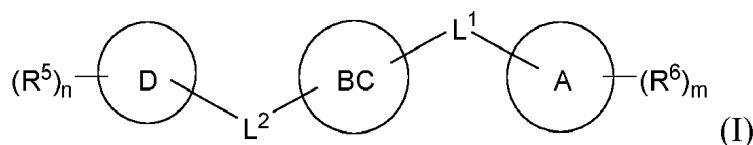
La similitud de los sustituyentes (por ejemplo, la estructura del anillo del grupo de enlace, sustituido o no sustituido) alrededor de la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central puede tener pesos moleculares comparables. El peso molecular de cada uno de los sustituyentes puede ser de aproximadamente 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700 y aproximadamente 750 Dalton. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, como desde aproximadamente 50 Dalton hasta aproximadamente 500 Dalton. La diferencia entre los pesos moleculares de los sustituyentes puede ser menor que aproximadamente 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 y aproximadamente 50 Dalton. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, como de aproximadamente 200 Dalton hasta aproximadamente 50 Dalton.

La similitud de los sustituyentes (por ejemplo, la estructura del anillo del grupo de enlace, sustituido o no sustituido) alrededor de la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central puede tener un número comparable de átomos que no sean de hidrógeno. El número de átomos distintos de hidrógeno de cada sustituyente puede ser de aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o aproximadamente 28 átomos. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, como de aproximadamente 4 átomos a aproximadamente 24 átomos. La diferencia entre el número de átomos distintos de hidrógeno de los sustituyentes puede ser menor de aproximadamente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o aproximadamente 1 átomo. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, como de aproximadamente 12 átomos a aproximadamente 2 átomos.

La similitud de los sustituyentes (por ejemplo, la estructura del anillo del grupo de enlace, sustituido o no sustituido) alrededor de la estructura o estructuras del núcleo o anillo central puede tener un número comparable de estructuras de anillo. Cada sustituyente puede contener 1, 2 (por ejemplo, dos anillos monocíclicos o un anillo bicíclico), 3 o 4 estructuras de anillo diferentes. La diferencia en el número de estructuras de anillo de cada sustituto puede ser de aproximadamente o menos de aproximadamente 3, 2, 1 o 0. Estos valores pueden usarse para definir un intervalo, como de aproximadamente 3 anillos a aproximadamente 0 anillos.

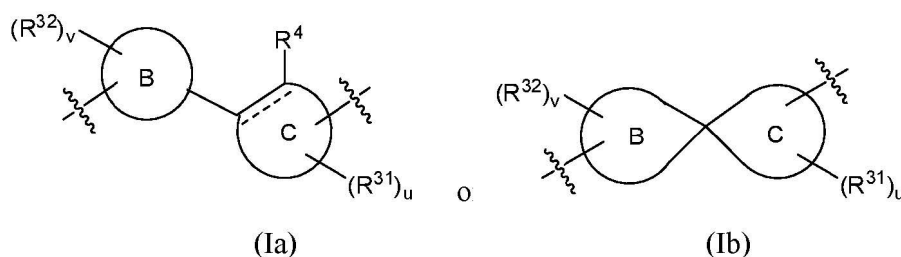
Los compuestos de la presente divulgación también pueden tener simetría con, o alrededor de, la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central. Como se usa en la presente, el término "simetría" se refiere a la cualidad de los compuestos de la presente divulgación que se componen de los mismos sustituyentes alrededor de la estructura o estructuras del núcleo o del anillo central. Los compuestos pueden mostrar simetría al tener una misma estructura de anillo de grupo de enlace sustituido en una o más de la estructura o estructuras del anillo central. Por ejemplo, cada anillo de un núcleo o estructura central de bifenilo puede sustituirse con la misma estructura de anillo de grupo de enlace.

El compuesto usado en un método descrito en la presente tiene la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

el anillo A es un arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un cicloalquilo C₃₋₁₄;
el anillo BC es de fórmula (Ia) o (Ib);



siempre que cuando el anillo BC sea de fórmula (Ia), entonces el anillo B sea un arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un cicloalquilo C₃₋₁₄, y el anillo C es arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o cicloalquilo C₃₋₁₄; y los átomos del anillo C, a los que están unidos el sustituyente R⁴ y el anillo B, pueden ser carbono o nitrógeno;

====

es un enlace simple o un enlace doble;

siempre que cuando el anillo BC sea de fórmula (Ib), entonces el anillo B y el anillo C sean cada uno independientemente un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o cicloalquilo C₃₋₁₄; y

el anillo B y el anillo C están unidos a través de un átomo de carbono del anillo cuaternario para formar una estructura espiro;

el anillo D es un arilo C₆₋₁₀, un heteroarilo de 5 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un cicloalquilo C₃₋₁₄;

L¹ es un enlace, (CR¹⁴R¹⁵)_tC(O)NR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³C(O)(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -O-, -(CR¹⁴R¹⁵)_p-, -(CR¹⁴R¹⁵)_pO-, -O(CR¹⁴R¹⁵)_p-, -(CR¹⁴R¹⁵)_pO-(CR¹⁴R¹⁵)_p-, -NR¹³-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -NH-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNH(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -CR¹³=CR¹³-, -C≡C-, -SO₂-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tSO₂(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tSO₂NR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³SO₂(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³SO₂NR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -(CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³C(O)O(CR¹⁴R¹⁵)_t-, NR¹³C(O)O-, (CR¹⁴R¹⁵)_tO(CO)NR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t-, -O(CO)NR¹³-, -NR¹³C(O)NR¹³-, o - (CR¹⁴R¹⁵)_tNR¹³C(O)NR¹³(CR¹⁴R¹⁵)_t;

L² es un enlace, -(CR²⁹R³⁰)_tC(O)NR²⁸(CR²⁹R³⁰)_t-, -(CR²⁹R³⁰)_tNR²⁸C(O)(CR²⁹R³⁰)_t-, -O-, -(CR²⁹R³⁰)_q-, -(CR²⁹R³⁰)_qO-, -O(CR²⁹R³⁰)_q-, -(CR²⁹R³⁰)_qO-(CR²⁹R³⁰)_q-, -NR²⁸-, (CR²⁹R³⁰)_wNR²⁸(CR²⁹R³⁰)_w-, -NH-, (CR²⁹R³⁰)_wNH(CR²⁹R³⁰)_w-, -CR²⁸=CR²⁸-, -C≡C-, -SO₂-, (CR²⁹R³⁰)_wSO₂(CR²⁹R³⁰)_w-, (CR²⁹R³⁰)_wSO₂NR²⁸(CR²⁹R³⁰)_w-, (CR²⁹R³⁰)_wNR²⁸SO₂(CR²⁹R³⁰)_w-, (CR²⁹R³⁰)_wNR²⁸SO₂NR²⁸(CR²⁹R³⁰)_w-, (CR²⁹R³⁰)_wNR²⁸C(O)O(CR²⁹R³⁰)_w-, -NR²⁸C(O)O-, (CR²⁹R³⁰)_wO(CO)NR²⁸(CR²⁹R³⁰)_w-, -O(CO)NR²⁸-, NR²⁸C(O)NR²⁸-, o - (CR²⁹R³⁰)_wNR²⁸C(O)NR²⁸(CR²⁹R³⁰)_w;

cada R¹³ es independientemente H, haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, -COOH, NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

cada R²⁸ es independientemente H, haloalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁹ y R³⁰ se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, CN, OH, NH₂, -COOH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -NHalquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R⁴ es halo, oxo, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆;

R⁵, R⁶, R³¹ y R³² se seleccionan cada uno independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, NHOR^a, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, OC(O)R^a, OC(O)NR^aR^a, NHR^a, NR^aR^a, NR^aC(O)R^a, NR^aC(O)OR^a, NR^aC(O)NR^aR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NR^a)NR^aR^a, NR^aC(=NOH)NR^aR^a, NR^aC(=NCN)NR^aR^a, NR^aS(O)R^a, NR^aS(O)₂R^a, NR^aS(O)₂NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, de R⁵, R⁶, R³¹ y R³² están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^b;

alternativamente, dos sustituyentes R⁵ adyacentes en el anillo D, tomados junto con los átomos a los que están

unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como anillo miembros seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

alternativamente, dos sustituyentes R⁵ en el mismo átomo de carbono del anillo D, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b:

alternativamente, dos sustituyentes R^b adyacentes en el anillo A, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

alternativamente, dos sustituyentes R^6 en el mismo átomo de carbono del anillo A, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro, o un anillo cicloalquilo C_{3-6} espiro, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro y el anillo de cicloalquilo C_{3-6} espiro están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b :

alternativamente, dos sustituyentes R^{31} adyacentes en el anillo C, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, o un anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C_{3-6} fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b ;

alternativamente, dos sustituyentes R³¹ en el mismo átomo de carbono del anillo C, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b:

alternativamente, dos sustituyentes R³² adyacentes en el anillo B, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de fenilo fusionado, un anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado y el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de fenilo fusionado, el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionado, el anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros fusionado y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ fusionado están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b;

alternativamente, dos sustituyentes R³² en el mismo átomo de carbono del anillo B, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro, o un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, y en donde el anillo de heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros espiro y el anillo de cicloalquilo C₃₋₆ espiro están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^b:

cada R^a se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^d:

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de

- 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀ -alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NOH)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^d;
- alternativamente, dos sustituyentes R^b unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ espiro o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Rⁱ;
- cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ;
- cada R^f se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ miembros, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NOH)NR^gR^g, NR^gC(=NCN)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ -alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁿ;
- cada Rⁿ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NROR^o, C(O)OR^o, OC(O)R^o, OC(O)NROR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^o C(O)R^o, NR^o C(O)NR^oR^o, NR^o C(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^o C(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, y S(O)₂NR^oR^o; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de Rⁿ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;
- cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Rⁱ;
- cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Rⁱ;
- cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^p;
- cada R^p se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋

10, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r y S(O)₂NR^rR^r, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

alternativamente, dos sustituyentes R^a cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h; cada R^h se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NOH)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NCN)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de cada R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ;

cada Rⁱ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, alqueno C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄ de Rⁱ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^q;

alternativamente, dos grupos R^h unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

alternativamente, dos sustituyentes R^c cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Rⁱ;

alternativamente, dos sustituyentes R^e cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Rⁱ;

alternativamente, dos sustituyentes R^g cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^p;

alternativamente, dos sustituyentes Rⁱ cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^q;

alternativamente, dos sustituyentes R^k cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^q;

alternativamente, dos sustituyentes R^o cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^q; y

alternativamente, dos sustituyentes R^r cualquiera junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de R^q;

cada Rⁱ, R^k, R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, haloalquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alqueno C₂₋₄ y alquino C₂₋₄ de Rⁱ, R^k, R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q;

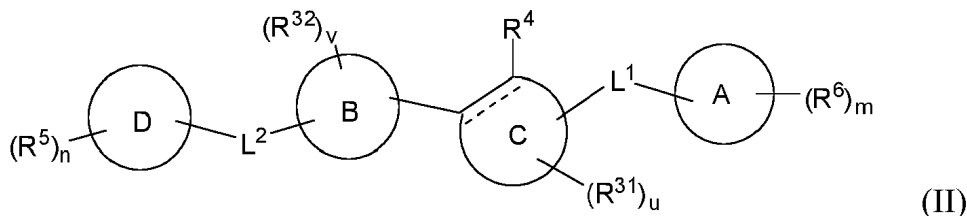
cada R^q se selecciona independientemente de OH, CN, -COOH, NH₂, halo, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilio C₁₋₆, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₆, NHR₁₂ y NR¹²R¹², en donde el alquilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con halo, OH, CN, -COOH, NH₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₀ y heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cada R¹² es independientemente alquilo C₁₋₆;

el subíndice n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

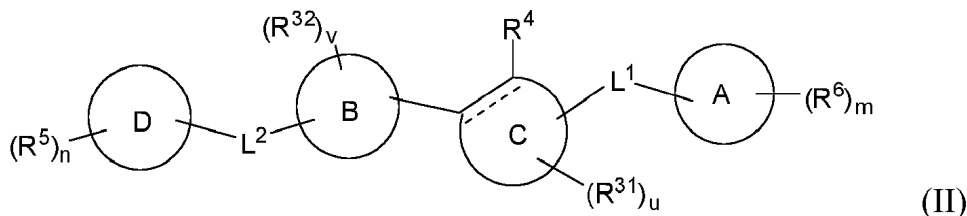
el subíndice u es un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 el subíndice v es un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 cada subíndice p es independientemente un número entero de 1, 2 o 3;
 cada subíndice t es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3;
 cada subíndice q es independientemente un número entero de 1, 2 o 3; y
 cada subíndice w es independientemente un número entero de 0, 1, 2 o 3.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (II):



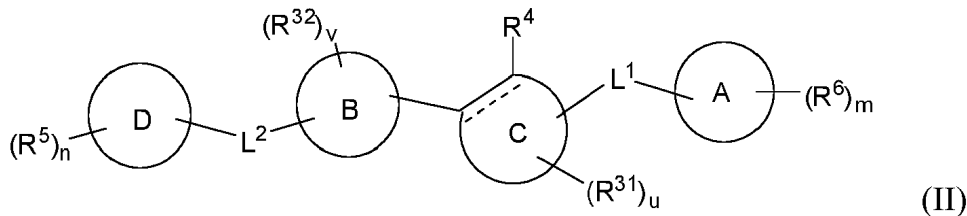
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde

el anillo B es un arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un cicloalquilo C_{3-10} ;
 el anillo C es arilo C_{6-10} , un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que comprende carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o cicloalquilo C_{3-10} ; los átomos del anillo C, a los que están unidos el sustituyente R^4 y el anillo B, son carbono; y

— — — —

es un enlace simple o un enlace doble.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (II):

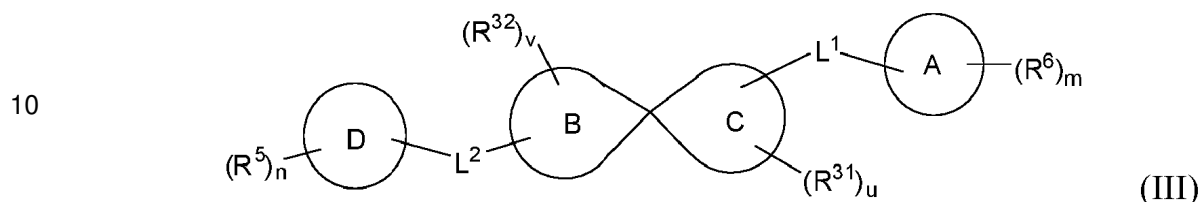


o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde

el anillo B es un fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado de N, O y S, o un cicloalquilo C_{3-6} ;
 el anillo C es fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un cicloalquilo C_{3-6} ;
 los átomos del anillo C, a los que están unidos el sustituyente R^4 y el anillo B, son carbono; y

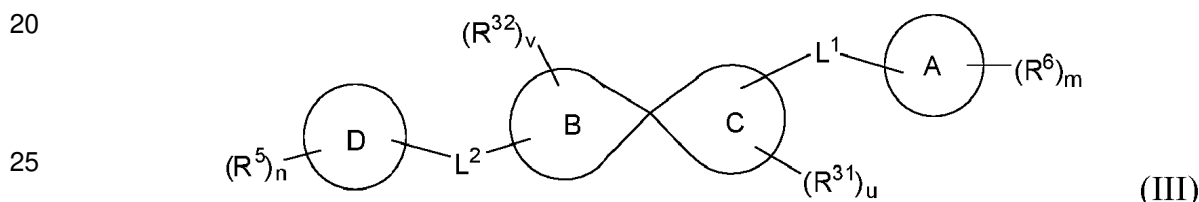
es un enlace simple o un enlace doble.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (III):



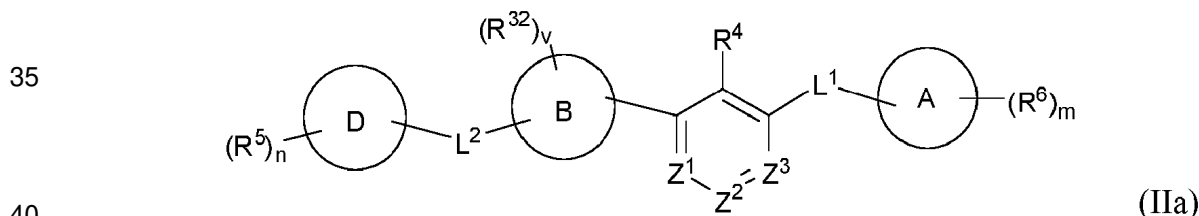
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el anillo B y el anillo C son cada uno independientemente heterocicloalquilo de 4 a 11 miembros o cicloalquilo C₃₋₁₀.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el anillo B y el anillo C son cada uno independientemente heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros o cicloalquilo C₃₋₇.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (IIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

Z¹ es N o CR¹;

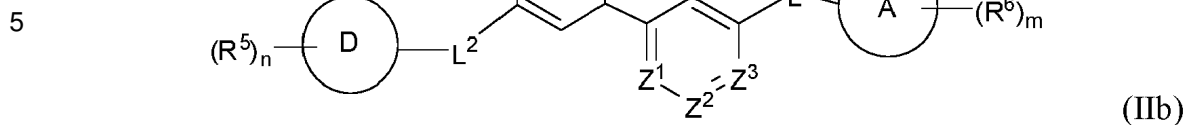
Z² es N o CR²;

Z³ es N o CR³;

el anillo B es un fenilo, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que comprende carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado de N, O y S, o un cicloalquilo C₃₋₆;

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, arilo, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, halo, CN, OR⁷, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, NHOR⁷, C(O)R⁷, C(O)NR⁷R⁷, C(O)OR⁷, OC(O)R⁷, OC(O)NR⁷R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NR⁷C(O)OR⁷, NR⁷C(O)NR⁷R⁷, C(=NR⁷)R⁷, C(=NR⁷)NR⁷R⁷, NR⁷C(=NR⁷)NR⁷R⁷, NR⁷S(O)R⁷, NR⁷S(O)₂R⁷, NR⁷S(O)₂NR⁷R⁷, S(O)R⁷, S(O)NR⁷R⁷, S(O)₂R⁷, y S(O)₂NR⁷R⁷, en donde cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, arilo C₆₋₁₀, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄ de R¹, R², R³ y R⁷ están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto de Fórmula (IIb):

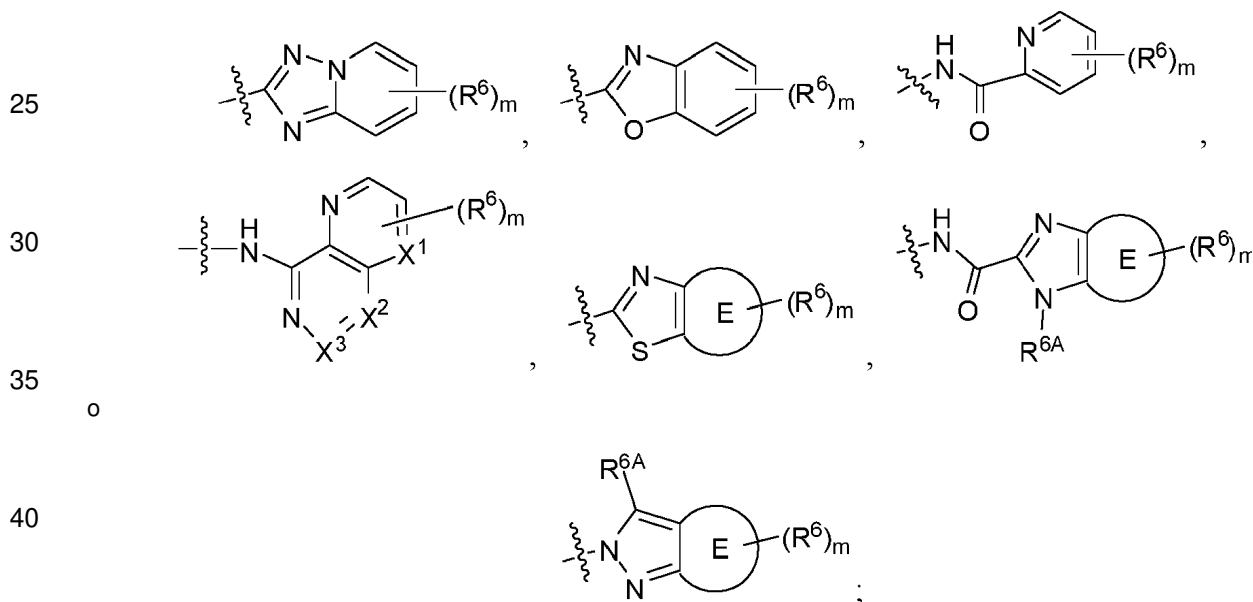


10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde: el sustituyente



20 es



45 en donde X^1 , X^2 y X^3 son cada uno independientemente N o CH; el anillo E es heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros fusionado; R^{6A} es H o alquilo C_{1-6} ; y cada subíndice m es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

50 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde cada R^{32} es independientemente alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi, CN, halo, OH, $-COOH$, NH_2 , $-N$ halquilo C_{1-4} o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde Z^1 es CR^1 , Z^2 es CR^2 y Z^3 es CR^3 .

55 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde cada uno de Z^1 , Z^2 y Z^3 es CH.

El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde

60 L^1 es un enlace, $-(CR^{14}R^{15})_iC(O)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_i$, $-(CR^{14}R^{15})_iNR^{13}C(O)(CR^{14}R^{15})_i$, $-O-$, $-(CR^{14}R^{15})_p$, $-(CR^{14}R^{15})_pO-$, $-(CR^{14}R^{15})_pO-$, $-(CR^{14}R^{15})_pO-(CR^{14}R^{15})_p$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_iNR^{13}(CR^{14}R^{15})_i$, $-NH-$, $-(CR^{14}R^{15})_iNH(CR^{14}R^{15})_i$, $-CR^{13}=CR^{13}-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-(CR^{14}R^{15})_iSO_2(CR^{14}R^{15})_i$, $-(CR^{14}R^{15})_iSO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_i$, $-(CR^{14}R^{15})_iNR^{13}SO_2(CR^{14}R^{15})_i$, $-(CR^{14}R^{15})_iNR^{13}SO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_i$, $-(CR^{14}R^{15})_iNR^{13}C(O)O(CR^{14}R^{15})_i$, $NR^{13}C(O)O-$, $-(CR^{14}R^{15})_iO(CO)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_i$, $-O(CO)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$ o $-$

65

$(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_i\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}(\text{CR}^{14}\text{R}^{15})_i$;

cada subíndice p es independientemente un número entero de 1 o 2; y

cada subíndice t es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

5 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R^{13} es H, R^{14} es H y R^{15} es H.

10 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde L^1 es un enlace, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

15 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde

20 L^2 es un enlace, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_t-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_t\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_t-$, $-\text{O}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-$, $-\text{O}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-\text{O}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-\text{O}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_q-\text{O}-$, $-\text{NE}^{28}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-\text{NH}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NH}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-\text{CR}^{28}=\text{CR}^{28}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{SO}_2(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{SO}_2\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NR}^{28}\text{SO}_2(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NR}^{28}\text{SO}_2\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{28}-$, $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}$ o $-(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{28}(\text{CR}^{29}\text{R}^{30})_w-$;

cada subíndice t es independientemente un número entero de 0, 1 o 2;

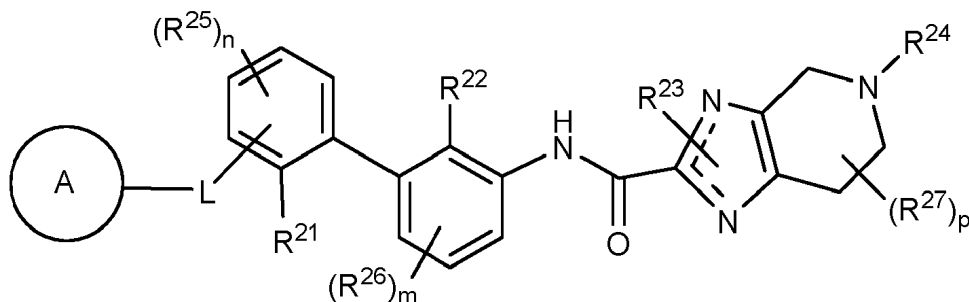
cada subíndice q es independientemente un número entero de 1 o 2; y

cada subíndice w es independientemente un número entero de 0, 1 o 2.

25 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R^{28} es H, R^{29} es H y R^{30} es H.

30 El compuesto usado en un método descrito en la presente es el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde L^2 es un enlace, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$.

35 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona compuestos de Fórmula (IV):



(IV)

50 o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:

55 el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C_{6-10} o cicloalquilo C_{3-10} , en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de B, P, N, O y S, en donde el átomo de N, P o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^{20} ;

L es un enlace, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}-$, $-\text{C}(=\text{NCN})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ está unido al anillo A;

60 R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente halo, alquilo C_{1-6} o CN;

R^{23} es H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

R^{25} es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, halo, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NH}$ alquilo C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂;

65 R^{26} es alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, halo, OH, $-\text{COOH}$, NH_2 , $-\text{NH}$ alquilo C_{1-4} -N(alquilo C_{1-4})₂;

R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcóxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada uno de R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆ cicloalquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(O)OR^{a1}, C(O)NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, OC(O)R^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})R^{a1}, C(=NOH)R^{a1}, C(=NOH)NR^{a1}, C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}S(O)R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, S(O)R^{a1}, S(O)NR^{a1}R^{a1}, S(O)₂R^{a1}, S(O)₂NR^{a1}C(O)R^{a1}-, P(O)R^{a1}R^{a1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{a1}), -B(OH)₂, -B(OR^{a1})₂ y S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados:

cada R²⁷ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆ cicloalquilo C₁₋₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄- alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{a2}, C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{a2}S(O)2R^{a2}, OC(O)R^{a2}, OC(O)NR^{a2}R^{a2}, NHR^{a2}, NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(O)R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}, NR^{a2}C(O)OR^{a2}, NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})R^{a2}, C(=NOH)R^{a2}, C(=NOH)NR^{a2}, C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}S(O)R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, S(O)R^{a2}, S(O)NR^{a2}R^{a2}, S(O)₂R^{a2}, S(O)₂NR^{a2}C(O)R^{a2}, - P(O)R^{a2}R^{a2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{a2}), - B(OH)₂, -B(OR^{a2})₂ y S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆, alquinoilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-C₁₋₄-alquilo-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R²⁰ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R^{27} unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C_{3-6} espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada uno de R¹, R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a, R^{a1} y R^{a2} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d independientemente seleccionados:

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, C(O)NR^eS(O)₂R^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(=NR^e)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eC(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), -B(OH)₂, -B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

5 cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, C(O)NR^cS(O)₂R^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(=NR^c)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, S(O)₂NR^cC(O)R^c, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, haloalcoxi C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están además cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

15 cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

25 cada R^f se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, C(O)NR^gS(O)₂R^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(=NR^g)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, S(O)₂NR^gC(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

35 cada Rⁿ es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, C(O)NR^oS(O)₂R^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(=NR^o)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, S(O)₂NR^oC(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ y S(O)₂NR^oR^o; en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de Rⁿ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^g independientemente seleccionados;

45 cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados;

50 cada R^p se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, C(O)NR^rS(O)₂R^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(=NR^r)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, S(O)₂NR^rC(O)R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ y S(O)₂NR^rR^r; en donde el alquilo C₁₋₆-, haloalquilo C₁₋₆-, alqueno C₂₋₆-, alquino C₂₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₀-, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^g independientemente seleccionados;

65 o dos sustituyentes cualquiera R^a junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h

independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a1} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a2} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^h se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ y $S(O)_2NR^iR^i$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^i independientemente seleccionados;

cada R^i se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ y $S(O)_2NR^kR^k$, en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenoilo C_{2-4} , alquinoilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} de R^i están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos grupos R^h unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes cualquiera R^c junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^e junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^g junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^i junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^k junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^o junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^r junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^i , R^k , R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquenoilo C_{2-4} y alquinoilo C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquenoilo C_{2-4} y alquinoilo C_{2-4} de R^i , R^k , R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de halo, OH, CN, $-COOH$, $B(OH)_2$, NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

el subíndice m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

== es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

En ciertas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₀ o cicloalquilo C₃₋₁₀, en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tiene cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre B, P, N, O y S, en donde el átomo de N, P o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R²⁰;

L es un enlace, -NH-, -O-, -C(O)NH-, -CH₂O- o -OCH₂-, en donde el grupo carbonilo en el enlace -C(O)NH- está unido al anillo A;

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R²³ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R²⁵ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁶ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a, C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(O)OR^{a1}, C(O)NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, OC(O)R^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})R^{a1}, C(=NOH)R^{a1}, C(=NOH)NR^{a1}, C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}S(O)R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, S(O)R^{a1}, S(O)NR^{a1}R^{a1}, S(O)₂R^{a1}, S(O)₂NR^{a1}C(O)R^{a1}, -P(O)R^{a1}R^{a1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{a1}), -B(OH)₂, -B(OR^{a1})₂ y S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R²⁷ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, N, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{a2}, C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, OC(O)R^{a2}, OC(O)NR^{a2}R^{a2}, NHR^{a2}, NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(O)R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}, NR^{a2}C(O)OR^{a2}, NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})R^{a2}, C(=NOH)R^{a2}, C(=NOH)NR^{a2}, C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}S(O)R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, S(O)R^{a2}, S(O)NR^{a2}R^{a2}, S(O)₂R^{a2}, S(O)₂NR^{a2}C(O)R^{a2}, -P(O)R^{a2}R^{a2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{a2}), -B(OH)₂, -B(OR^{a2})₂ y S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R²⁰ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R²⁷ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada uno de R^a, R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14

miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a, R^{a1} y R^{a2} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, C(O)NR^eS(O)₂R^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(=NR^e)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eC(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), -B(OH)₂, -B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, C(O)NR^cS(O)₂R^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(=NR^c)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, S(O)₂NR^cC(O)R^c, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están además cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^f se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, C(O)NR^gS(O)₂R^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(=NR^g)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, S(O)₂NR^gC(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, C(O)NR^oS(O)₂R^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(=NR^o)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, S(O)₂NR^oC(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ y S(O)₂NR^oR^o, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de Rⁿ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^g independientemente seleccionados;

cada R^g se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-,

cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^g están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados;

5 cada R^p se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, C(O)NR^rS(O)₂R^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(=NR^r)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, S(O)₂NR^rC(O)R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ y S(O)₂NR^rR^r, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

10 o dos sustituyentes cualquiera R^a junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

15 o dos sustituyentes cualquiera R^{a1} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

20 o dos sustituyentes cualquiera R^{a2} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

25 cada R^h se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, halo, CN, ORⁱ, SRⁱ, NHORⁱ, C(O)Rⁱ, C(O)NRⁱRⁱ, C(O)ORⁱ, C(O)NRⁱS(O)₂Rⁱ, OC(O)Rⁱ, OC(O)NRⁱRⁱ, NHRⁱ, NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)Rⁱ, NRⁱC(O)NRⁱRⁱ, NRⁱC(O)ORⁱ, C(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, NRⁱC(=NRⁱ)NRⁱRⁱ, S(O)Rⁱ, S(O)NRⁱRⁱ, S(O)₂Rⁱ, S(O)₂NRⁱC(O)Rⁱ, NRⁱS(O)₂Rⁱ, NRⁱS(O)₂NRⁱRⁱ, -P(O)RⁱRⁱ, -P(O)(ORⁱ)(ORⁱ), -B(OH)₂, -B(ORⁱ)₂ y S(O)₂NRⁱRⁱ, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes Rⁱ independientemente seleccionados;

30 cada Rⁱ se selecciona independientemente de cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, NHOR^k, OR^k, SR^k, C(O)R^k, C(O)NR^kR^k, C(O)OR^k, C(O)NR^kS(O)₂R^k, OC(O)R^k, OC(O)NR^kR^k, NHR^k, NR^kR^k, NR^kC(O)R^k, NR^kC(=NR^k)R^k, NR^kC(O)NR^kR^k, NR^kC(O)OR^k, C(=NR^k)NR^kR^k, NR^kC(=NR^k)NR^kR^k, S(O)R^k, S(O)NR^kR^k, S(O)₂R^k, S(O)₂NR^kC(O)R^k, NR^kS(O)₂R^k, NR^kS(O)₂NR^kR^k, -P(O)R^kR^k, -P(O)(OR^k)(OR^k), -B(OH)₂, -B(OR^k)₂ y S(O)₂NR^kR^k, en donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄ de Rⁱ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

35 o dos grupos R^h unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

40 o dos sustituyentes cualquiera R^c junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

45 o dos sustituyentes cualquiera R^e junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

50 o dos sustituyentes cualquiera R^g junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

55 o dos sustituyentes cualquiera Rⁱ junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

60 o dos sustituyentes cualquiera R^k junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

65 o dos sustituyentes cualquiera R^o junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^i junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^i , R^k , R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-64} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alqueno C_{2-4} y alquinilo C_{2-4} de R^i , R^k , R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de halo, OH, CN, $-COOH$, $B(OH)_2$, NH_2 , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-N$ (alquilo $C_{1-6})_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, $-COOH$, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

el subíndice m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y $\equiv$ es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

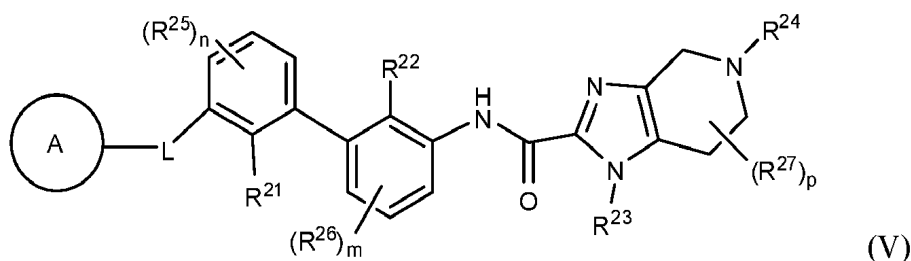
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (1) cuando L es un enlace, el anillo A no es 2-benzoxazolilo; (2) cuando L es un enlace, el anillo A no es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ilo; (3) cuando L es $-NH-$, el anillo A no es 1,7-naftiridin-8-ilo o pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo; y (4) cuando L es $-C(O)NH-$, el anillo A no es 2-piridilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (1) cuando L es un enlace, el anillo A no es 2-benzoxazolilo; (2) cuando L es $-NH-$, el anillo A no es 1,7-naftiridin-8-ilo o pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo; y (3) cuando L es $-C(O)NH-$, el anillo A no es 2-piridilo.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (1) cuando L es un enlace, el anillo A no es 2-benzoxazolilo; (2) cuando L es un enlace, el anillo A no es [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ilo; (3) cuando L es $-NH-$, el anillo A no es 1,7-naftiridin-8-ilo o pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo; o (4) cuando L es $-C(O)NH-$, el anillo A no es 2-piridilo.

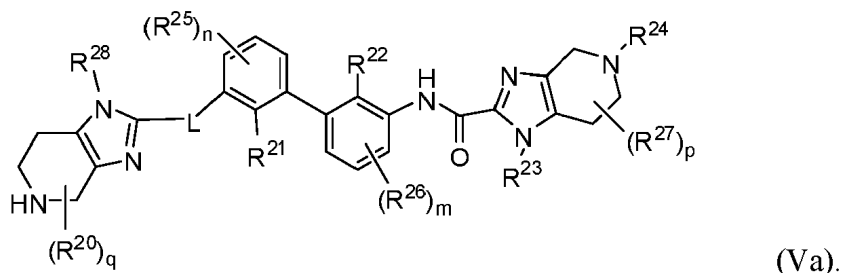
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (1) cuando L es un enlace, el anillo A no es 2-benzoxazolilo; (2) cuando L es $-NH-$, el anillo A no es 1,7-naftiridin-8-ilo o pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo; o (3) cuando L es $-C(O)NH-$, el anillo A no es 2-piridilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) tienen la subfórmula (V):



en donde el anillo A, el conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

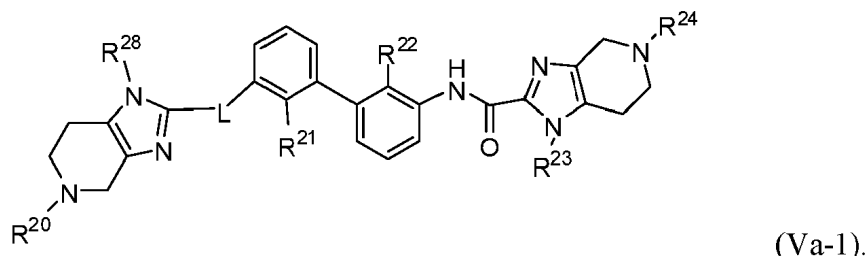
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Va):



R^{28} es H o alquilo C_{1-6} . El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. El subíndice p es un número entero de 1, 2,

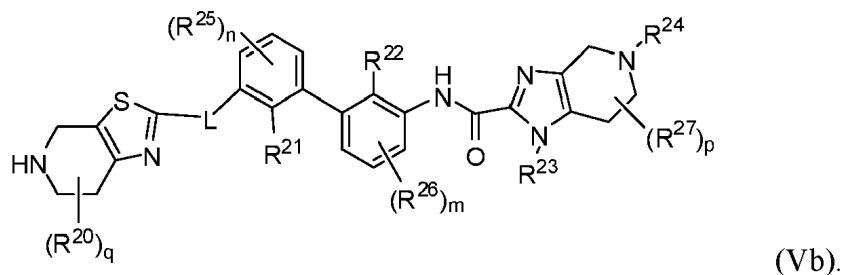
3, 4, 5 o 6. En algunas realizaciones, R^{28} es H. En otras realizaciones, R^{28} es metilo. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de los compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización divulgada en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Va) tienen la subfórmula (Va-1):



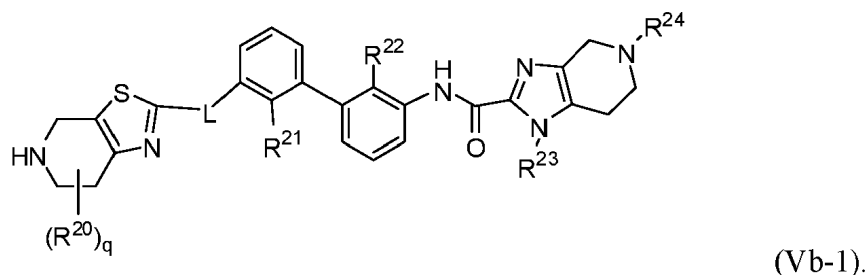
R^{28} es H o alquilo C_{1-6} . En algunos casos, R^{28} es H. En otros casos, R^{28} es metilo. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vb):



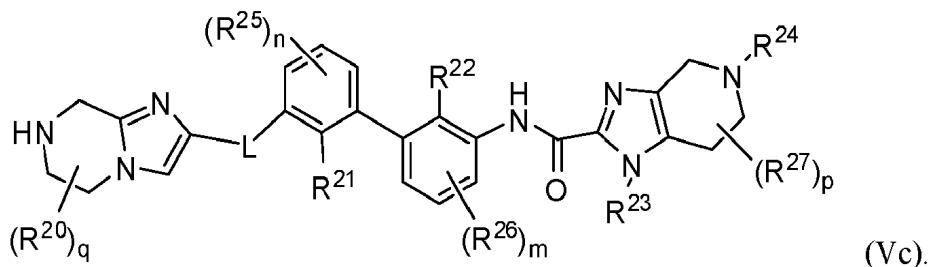
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vb) tienen la subfórmula (Vb-1):



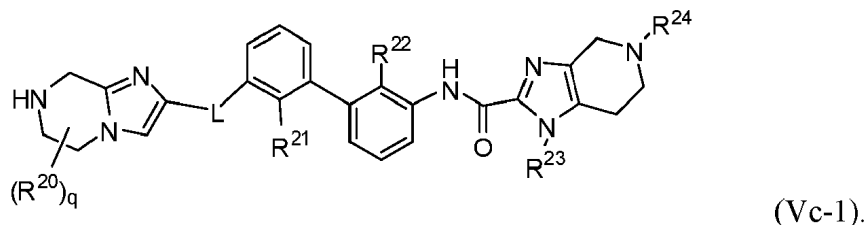
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vc):



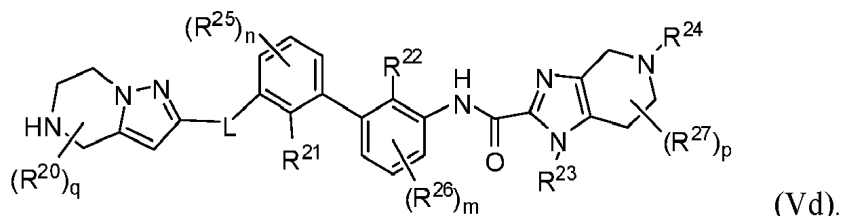
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vc) tienen la subfórmula (Vc-1):



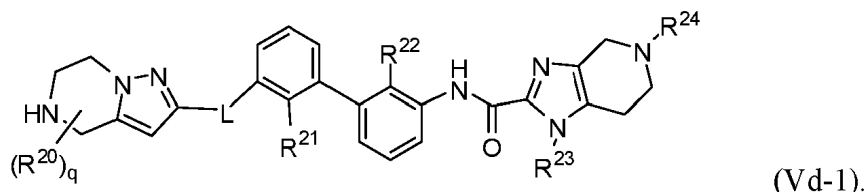
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vd):



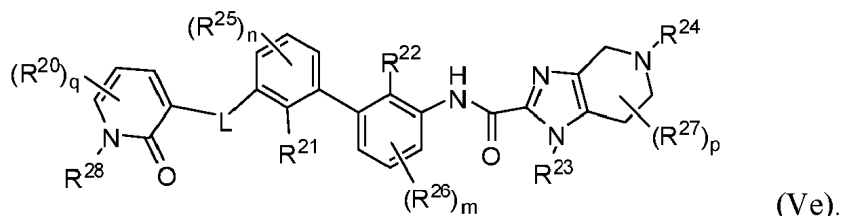
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vd) tienen la subfórmula (Vd-1):



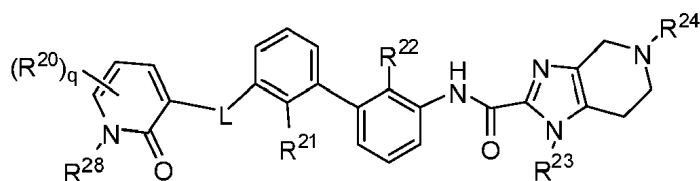
El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Ve):



R^{28} es H o alquilo C_{1-6} . El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunos casos, R^{28} es H. En otros casos, R^{28} es metilo. En algunos casos, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de los compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización divulgada en la presente.

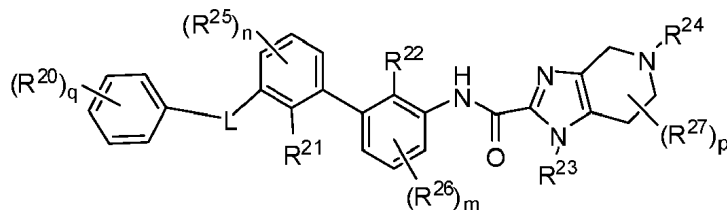
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Ve) tienen la subfórmula (Ve-1):



(Ve-1).

R^{28} es H o alquilo C_{1-6} . El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunos casos, R^{28} es H. En otros casos, R^{28} es metilo. En algunos casos, el subíndice q es 1. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

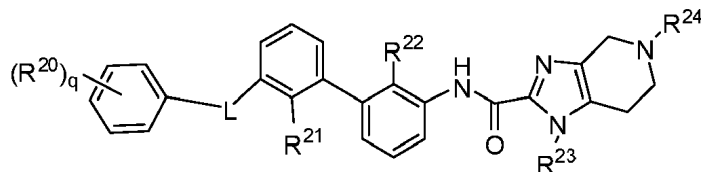
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vf):



(Vf).

El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

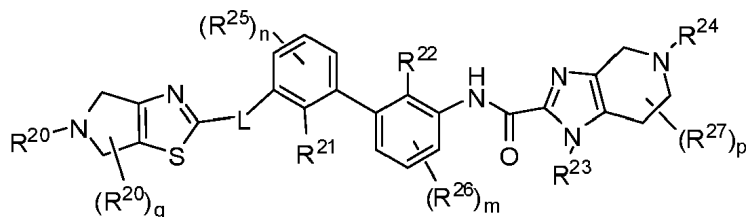
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vf) tienen la subfórmula (Vf-1):



(Vf-1).

El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

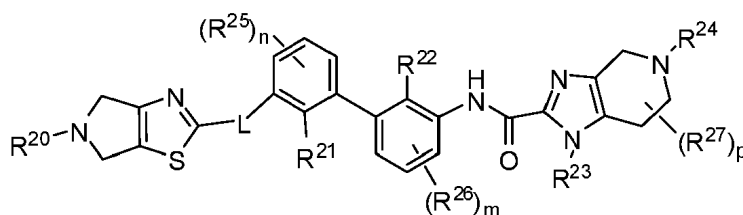
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vg):



(Vg).

El subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice q es 1. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

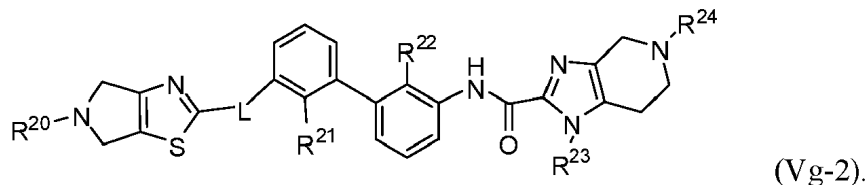
En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vg) tienen la subfórmula (Vg-1):



(Vg-1).

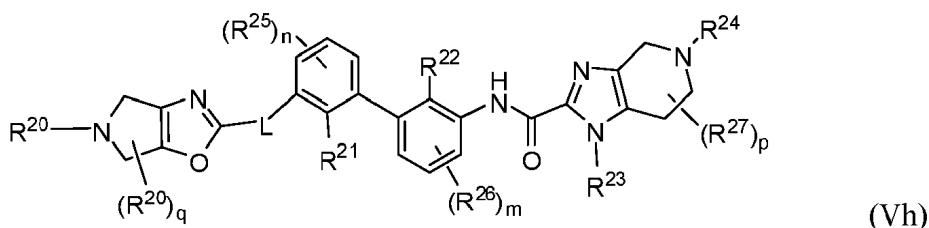
El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vg) tienen la subfórmula (Vg-2):



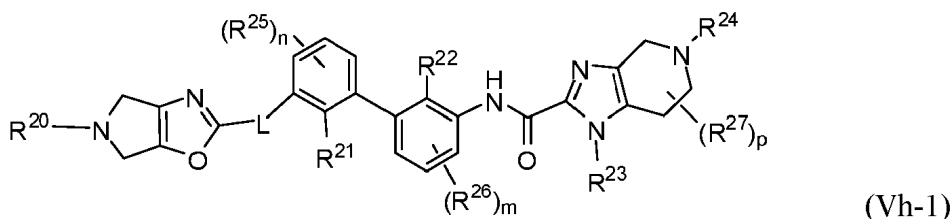
El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV) o (V) tienen la subfórmula (Vh):



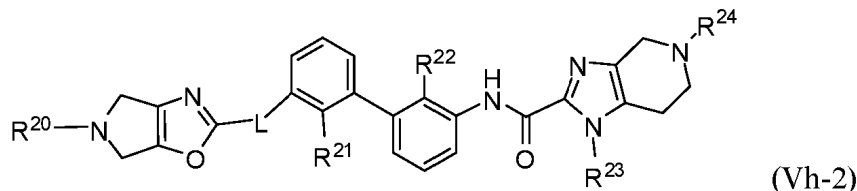
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} , y los subíndices m, n, p y q son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vh) tienen la subfórmula (Vh-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos. El conector L, los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} y los subíndices m, n y p son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula (IV), (V) o (Vh) tienen la subfórmula (Vh-2):



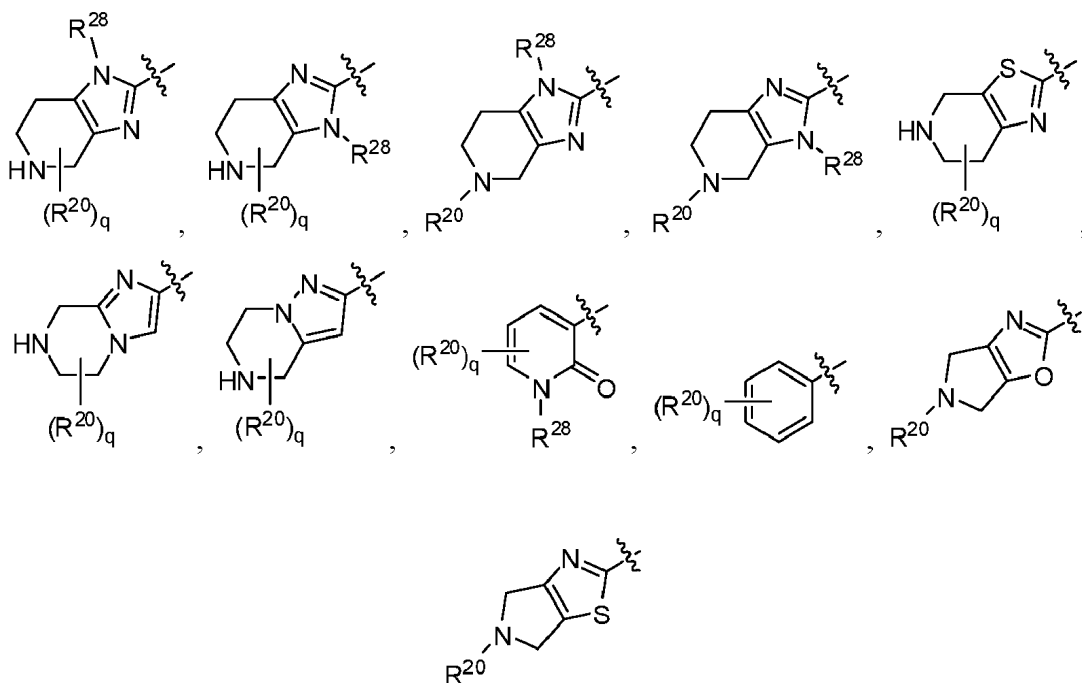
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos. El conector L y los sustituyentes R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} son como se definen en cualquier realización de compuestos de Fórmula (IV) o cualquier realización como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros o arilo C_{6-10} , en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de B, P, N, O y S, en donde el átomo de N, P o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{20} .

En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{20} .

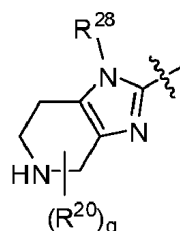
En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros tiene 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el átomo N o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{20} . En algunas realizaciones, el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros, en donde el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tiene cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{20} .

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A se selecciona de:

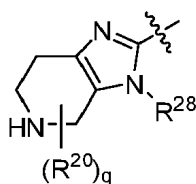


en donde cada subíndice q es independientemente un número entero de 1, 2, 3 o 4; cada R^{28} es independientemente H o alquilo C_{1-6} ; y la línea ondulada indica el punto de unión a L. En algunos casos, q es 1. En otros casos, R^{28} es H. En otros casos, R^{28} es metilo.

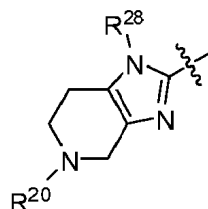
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



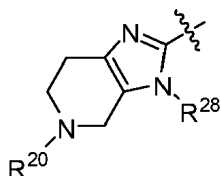
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



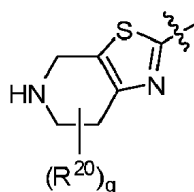
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



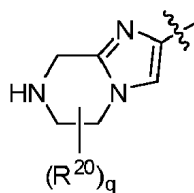
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



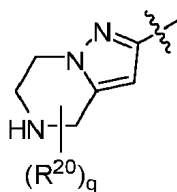
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



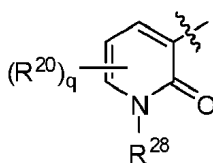
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



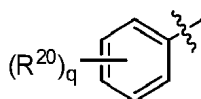
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



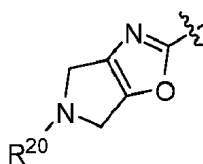
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



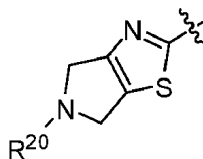
En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV) o (V), o cualquier realización divulgada en la presente, el anillo A es



En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), o (Vh-2), o cualquier realización divulgada en la presente, L es $-C(O)NH-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-C(O)NH-$ está unido al anillo A. En otras realizaciones, L es NH . En otras realizaciones, L es un enlace. En otras realizaciones, L es $-OCH_2-$, en donde el átomo de oxígeno en el enlace $-OCH_2-$ está unido al anillo A. En algunas realizaciones, L es un enlace, $-C(O)NH-$, o $-OCH_2-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-C(O)NH-$ y el átomo de oxígeno en el enlace $-OCH_2-$ está unido al anillo A. En algunas realizaciones, L es un enlace o $-C(O)NH-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-C(O)NH-$ está unido al anillo A. En algunas realizaciones, L es un enlace, $-NH-$, o $-C(O)NH-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-C(O)NH-$ está unido al anillo A.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), o (Vh-2), o cualquier realización divulgada en la presente, R^{21} y R^{22} son cada uno independientemente Cl, CN o metilo. En algunos casos, R^{21} y R^{22} son cada uno alquilo C_{1-6} . En otros casos, R^{21} y R^{22} son cada uno metilo. En otros casos, R^{21} y R^{22} son cada uno halo. En otros casos, R^{21} y R^{22} son cada uno Cl. En otros casos, R^{21} es halo y R^{22} es alquilo C_{1-6} . En otros casos, R^{21} es alquilo C_{1-6} y R^{22} es halo. En otros casos, R^{21} es metilo y R^{22} es Cl. En otros casos, R^{21} es Cl y R^{22} es metilo. En algunos casos, los sustituyentes R^{21} y R^{22} son iguales (por ejemplo, tanto R^{21} como R^{22} son metilo, Cl o CN). En algunos casos, los sustituyentes R^{21} y R^{22} son diferentes.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), o (Vh-2), o cualquier realización divulgada en la presente, R^{20} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, halo, CN, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, cada R^{20} se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo C_{3-14} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4} , (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4} , (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{a1}$, $OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, NHR^{a1} , $NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)R^{a1}$, y $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$, en donde el alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo C_{6-10} , cicloalquilo

C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, cada R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR^{a1}, y C(O)R^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados.

En algunos casos, R²⁰ es H, alquilo C₁₋₆-, 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, o CN. En otros casos R²⁰ es alquilo C₁₋₆-, 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, o CN. En algunos casos, R²⁰ es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo) o 2-hidroxipropilo (por ejemplo, (R)-2-hidroxipropilo y (S)-2-hidroxipropilo). En algunos casos, R²⁰ es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo). En otros casos, R²⁰ es (R)-2-hidroxipropilo o (S)-2-hidroxipropilo.

En algunos casos, R²⁰ es H, alquilo C₁₋₆-, 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, (tetrahydro-2H-piran-4-il)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, CN, trans-(4-carboxiciclohexil)etilo, cis-(4-carboxiciclohexil)etilo, 4-carboxiciclohexilo, trans-4-carboxiciclohexilo, cis-4-carboxiciclohexilo, 4-carboxibenzilo, 4-carboxiphenetilo, 2-(4-carboxi-4-metilciclohexil)metilo, 2-(4-carboxi-4-metilciclohexil)etilo, (4-carboxibencilo[2.2.2]octan-1-il)metilo, 4-carboxibencilo[2.2.1]heptan-1-ilo, (4-carboxibencilo[2.2.1]heptan-1-il)metilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, (S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, (R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, 4-carboxi-4-etilciclohexilo, N-isopropil-N-metilglicilo, (R)-3-carboxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-carboxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-1-hidroxipropan-2-il)glicilo, (R)-1-hidroxipropan-2-il)glicilo, (3-hidroxiciclobutil)glicilo, cis-(3-hidroxiciclobutil)glicilo, trans-(3-hidroxiciclobutil)glicilo, dimetilglicilo, N-etil-N-metilglicilo, etil(metil)amino)propanoilo, o 1-carboxiadamant-4-il.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), o (Vh-2), o cualquier realización divulgada en la presente, R²³ es H, metilo, CF₃, CF₂H o CH₂F. En algunos casos, R²³ es H. En otros casos, R²³ es alquilo C₁₋₆. En otros casos, R²³ es metilo. En otros casos, R²³ es haloalquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), o cualquier realización divulgada en la presente, R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, y C(O)OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), o cualquier realización divulgada en la presente, R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y C(O)R^a, en donde el alquilo C₁₋₆-, cicloalquilo C₃₋₁₄-, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente

seleccionados.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), o cualquier realización divulgada en la presente, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, halo, CN, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, heterocicloalquilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados, fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En algunos casos, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En otros casos, R^{24} es H. En otros casos, R^{24} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otros casos, R^{24} es alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados. En otros casos, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} , 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

En algunos casos, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} , 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, o CN. En algunos casos, R^{24} es alquilo C_{1-6} , 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, (tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxipropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, o CN. En algunos casos, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o 2-hidroxipropilo (por ejemplo, (R)-2-hidroxipropilo y (S)-2-hidroxipropilo). En otros casos, R^{24} es (R)-2-hidroxipropilo o (S)-2-hidroxipropilo.

En algunos casos, R^{24} es H, alquilo C_{1-6} , 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-hidroxiciclohexilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (4-carboxiciclohexil)etilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo o 2-(4-carboxiciclohexil)etilo.

En algunas realizaciones, los sustituyentes R^{20} y R^{24} son iguales. En algunas realizaciones, los sustituyentes R^{20} y R^{24} son diferentes.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), o (Vh-1), o cualquier realización divulgada en la presente, R^{25} y R^{26} son cada uno H. En algunas realizaciones, m y n son cada uno 0.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), o (Vh-1), o cualquier realización divulgada en la presente, los subíndices m, n y p son cada uno un número entero de 1.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), o (Vh-1), o cualquier realización divulgada en la presente, R^{25} , R^{26} y R^{27} son cada uno H.

En algunas realizaciones, cada uno de R^a , R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en donde el alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^a , R^{a1} y R^{a2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, cada uno de R^a , R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} y (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en donde el alquilo C_{1-6} y (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^a , R^{a1} y R^{a2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, NH_2 , OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, y $NR^eS(O)_2R^e$. En algunas realizaciones, cada R^d se selecciona

independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, NH₂, OR^e, y NR^eS(O)₂R^e.

En algunas realizaciones, cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆. En algunas realizaciones, cada R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^e es H. En otras realizaciones, R^e es alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, CN, OH, NH₂, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, S(O)NR^cR^c, y S(O)₂R^c; en donde el alquilo C₁₋₆ de R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, OH, OR^c, C(O)R^c, C(O)OR^c, y S(O)₂R^c; en donde el alquilo C₁₋₆ de R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados.

En algunas realizaciones, cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆. En algunas realizaciones, cada R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R^c es H. En algunas realizaciones, R^c es alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), o cualquier realización divulgada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde:

el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros o arilo C₆₋₁₀, en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R²⁰;

L es un enlace, -C(O)NH-, -CH₂O- o -OCH₂-, en donde el grupo carbonilo en el enlace -C(O)NH- está unido al anillo A;

cada R²¹ y R²² es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R²³ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, y C(O)OR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆ cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, y C(O)OR^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄ y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R²⁷ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{a2}, C(O)NR^{a2}R^{a2}, y C(O)OR^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada uno de R^a, R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a, R^{a1} y R^{a2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, CN, NH₂, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆ de R^d está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes de R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, y $S(O)_2NR^cR^c$; en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;
el subíndice m es un número entero de 0;
el subíndice n es un número entero de 0;
el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (IV), o cualquier realización divulgada en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde:

el anillo A es heteroarilo de 5 a 14 miembros, heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros o arilo C_{6-10} , en donde el heteroarilo de 5 a 14 miembros y el heterocicloalquilo de 4 a 14 miembros tienen cada uno 1-4 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S como miembros del anillo está opcionalmente oxidado y uno o más átomos de carbono como miembros del anillo están opcionalmente reemplazados por un grupo carbonilo; y en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{20} ;

L es un enlace, $-C(O)NH-$, $-CH_2O-$ o $-OCH_2-$, en donde el grupo carbonilo en el enlace $-C(O)NH-$ está unido al anillo A;

cada uno de R^{21} y R^{22} es independientemente halo, alquilo C_{1-6} o CN;

R^{23} es H o alquilo C_{1-6} ;

R^{24} se selecciona de H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y $C(O)R^a$, en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^{24} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^{20} se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , CN, OR^{a1} y $C(O)R^{a1}$, en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^{20} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R^{27} se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , CN, OR^{a2} y $C(O)R^{a2}$, en donde el alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-14} , heterocicloalquilo de 4-14 miembros, cicloalquilo C_{3-14} -alquilo C_{1-4-} y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^{27} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada uno de R^a , R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-14 miembros y (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} , en donde el alquilo C_{1-6} , heteroarilo de 5-14 miembros y (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^a , R^{a1} y R^{a2} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halo, CN, NH_2 , OR^e , NHR^e , NR^eR^e y $NR^eS(O)_2R^e$;

cada R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-6} , CN, OH, NH_2 , OR^c , SR^c , $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$ y $S(O)_2R^c$; en donde el alquilo C_{1-6} de R^b está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H y alquilo C_{1-6} ,

el subíndice m es un número entero de 0;

el subíndice n es un número entero de 0;

el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 2 y descritos en los ejemplos, como los Ejemplos 1-183, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 13-54, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización (mientras que se pretende que las realizaciones se combinen como si estuvieran escritas en múltiples formas dependientes). forma). Al contrario, varias características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Por tanto, se contempla que las características descritas como realizaciones de los compuestos de las Fórmulas de la presente divulgación (por ejemplo, Fórmula (I)) puedan combinarse en cualquier combinación adecuada.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, ciertas características de los compuestos se divulgan en grupos o en intervalos. Se pretende específicamente que dicha divulgación incluya todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por ejemplo, se pretende específicamente que el término "alquilo C₁₋₆" divulgue individualmente (sin limitación) metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

El término "n miembros", donde n es un número entero, típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en una fracción donde el número de átomos que forman el anillo es n. Por ejemplo, piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros y 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

En varios lugares de la presente memoria descriptiva, pueden describirse variables que definen grupos de enlace divalentes. Se pretende específicamente que cada sustituyente de enlace incluya tanto la forma directa como la inversa del sustituyente de enlace. Por ejemplo, -NR(CR'R")_n- incluye tanto -NR(CR'R")_n- como -(CR'R")_nNR- y se pretende que divulgue cada una de las formas individualmente. Cuando la estructura requiere un grupo de enlace, las variables de Markush enumeradas para ese grupo se entiende que son grupos de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y la definición de grupo de Markush para esa variable enumera "alquilo" o "arilo", entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa un grupo alquilenilo o grupo arilenilo de enlace, respectivamente.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente al hidrógeno como "sustituyente" unido a otro grupo. El término "sustituido", a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, por ejemplo, mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustitución, donde se permite dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado da como resultado una molécula químicamente estable. La frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. El término "sustituido" significa que se elimina un átomo de hidrógeno y se reemplaza por un sustituyente. Un solo sustituyente divalente, por ejemplo, oxo, puede reemplazar a dos átomos de hidrógeno.

El término "C_{n-m}" indica un intervalo que incluye los puntos finales, donde n y m son números enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

El término "arilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático, que puede ser monocíclico o policíclico (por ejemplo, que tiene 2 anillos fusionados). El término "arilo C_{n-m}" se refiere a un grupo arilo que tiene de n a m átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es naftilo.

El término "heteroarilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o policíclico que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado de boro, fósforo, azufre, oxígeno y nitrógeno. En algunas realizaciones, el anillo de heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, cualquier N que forma el anillo en una fracción heteroarilo puede ser un N-óxido. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-14 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-10 átomos en el anillo que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo tiene 5-6 átomos en el anillo y 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo de cinco o seis miembros. En otras realizaciones, el heteroarilo es un anillo de heteroarilo bicíclico fusionado de ocho miembros, nueve miembros o diez miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo (piridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo,

oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo (incluyendo 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,6-naftiridina), indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencisoxazolilo, imidazo[1,2-*b*]tiazolilo, purinilo y similares.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos en el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1, 2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un anillo de heteroarilo de seis miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos en el anillo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos en el anillo se seleccionan independientemente de B, P, N, O y S. Los heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alquénico como parte de la estructura del anillo, que tiene por lo menos un miembro del anillo de heteroátomos seleccionado independientemente de boro, fósforo, nitrógeno, azufre, oxígeno y fósforo, y que tiene 4-10 miembros del anillo, 4-7 miembros del anillo o 4-6 miembros del anillo. Dentro del término "heterocicloalquilo" se incluyen los grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 4, 5, 6 y 7 miembros. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o bicíclicos (por ejemplo, que tienen dos anillos fusionados o formando puentes). En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es un grupo monocíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los átomos de carbono y los heteroátomos que forman el anillo de un grupo heterocicloalquilo pueden opcionalmente oxidarse para formar un grupo oxo o sulfido u otro enlace oxidado (por ejemplo, C(O), S(O), C(S) o S(O)₂, *N*-óxido, etc.) o puede cuaternizar un átomo de nitrógeno. El grupo heterocicloalquilo puede unirse a través de un átomo de carbono que forma el anillo o un heteroátomo que forma el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 enlaces dobles. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo heterocicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de piperidina, morfolina, azepina, etc. Un grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a través de cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, azepanilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranilo, dihidropiranilo, morfolino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanilo, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanilo, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tropanilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-*c*]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina y tiomorfolino.

En ciertos lugares, las definiciones o realizaciones se refieren a anillos específicos (por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de piridina, etc.). A menos que se indique lo contrario, estos anillos pueden unirse a cualquier miembro del anillo siempre que no se exceda la valencia del átomo. Por ejemplo, un anillo de azetidina puede unirse en cualquier posición del anillo, mientras que un anillo de azetidino-3-ilo se une en la posición 3.

El término "cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo no aromático (monocíclico, bicíclico o policíclico), que incluye grupos alquilo y alquénico ciclados. El término "cicloalquilo C_{n-m}" se refiere a un cicloalquilo que tiene de *n* a *m* átomos de carbono en los miembros del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados) y espirociclos. Los grupos cicloalquilo pueden tener 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos que forman los anillos (C₃₋₇). En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 miembros en el anillo, de 3 a 5 miembros en el anillo o de 3 a 4 miembros en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico. Los átomos de carbono que forman los anillos de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse opcionalmente para formar un grupo oxo o sulfido. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. En algunas realizaciones, cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. También se incluyen en la definición de cicloalquilo las fracciones que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fusionado puede unirse a través de cualquier átomo que forma el anillo, incluyendo un átomo que forma el anillo del anillo aromático fusionado. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.1.1]hexanilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por un átomo de halógeno. El término "haloalquilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo C_{n-m} que tiene de *n* a *m* átomos de carbono y de por lo menos uno hasta {2(*n* a *m*)+1} átomos de

halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, los átomos de halógeno son átomos de flúor. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo tiene de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es un grupo fluoroalquilo.

El término "alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada. El término "alquilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquilo que tiene de n a m átomos de carbono. Un grupo alquilo corresponde formalmente a un alcano con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de fracciones alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, sec-butilo; homólogos superiores tales como 2-metil-1-butilo, *n*-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo y similares. El término "alquenilo" empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada correspondiente a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Un grupo alquenilo corresponde formalmente a un alqueno con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquenilo al resto del compuesto. El término "alquenilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquenilo que tiene de n a m carbonos. En algunas realizaciones, la fracción alquenilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, sec-butenilo y similares.

El término "alquinilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que corresponde a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces carbono-carbono triples. Un grupo alquinilo corresponde formalmente a un alquino con un enlace C-H reemplazado por el punto de unión del grupo alquilo al resto del compuesto. El término "alquinilo C_{n-m}" se refiere a un grupo alquinilo que tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, la fracción alquinilo contiene de 2 a 6, de 2 a 4 o de 2 a 3 átomos de carbono.

El término "alcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi C_{n-m}" se refiere a un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo tiene de n a m carbonos. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi), *t*-butoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

El término "haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo, en donde el grupo haloalquilo es como se ha definido anteriormente. El término "haloalcoxi C_{n-m}" se refiere a un grupo haloalcoxi, cuyo grupo haloalquilo tiene de n a m carbonos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y similares. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi tiene de 1 a 6, de 1 a 4 o de 1 a 3 átomos de carbono.

Los términos "halo" o "halógeno", usados solos o en combinación con otros términos, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas realizaciones, los grupos halo son F.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno como un sustituyente divalente, que forma un grupo carbonilo cuando se une al carbono, o se une a un heteroátomo que forma un grupo sulfóxido o sulfona, o un grupo *N*-óxido. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes oxo (=O).

El término "fusionado" se refiere a tener un enlace en común con, como un anillo fusionado. El término "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen mettio, etiltio, propiltio (por ejemplo, *n*-propiltio e isopropiltio) y similares.

El término "sulfido" se refiere a un átomo de azufre como sustituyente divalente, que forma un grupo tiocarbonilo (C=S) cuando se une al carbono.

El término "heteroátomo" usado en la presente se pretende que incluya boro, fósforo, azufre, oxígeno y nitrógeno.

Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" generalmente se refiere a que el valor real está dentro del 10%, 5%, 1% o 0,5% de un valor o intervalo particular. El término "aproximadamente" significa en la presente que el valor real está dentro de un error estándar aceptable de la media, dependiendo de las consideraciones de los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Además de los ejemplos experimentales, o a menos que se indique específicamente lo contrario, debe entenderse que los intervalos, cantidades, valores numéricos y porcentajes usados en la presente están modificados por "aproximadamente". Por

lo tanto, a menos que se indique lo contrario, los valores numéricos o parámetros divulgados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones son todos valores aproximados y pueden variarse según se desee.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Uno o más átomos constituyentes de los compuestos de la presente divulgación pueden reemplazarse o sustituirse con isótopos de los átomos en abundancia natural o no natural. En algunas realizaciones, el compuesto incluye por lo menos un átomo de deuterio. Por ejemplo, uno o más átomos de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación pueden reemplazarse o sustituirse con deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye dos o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el compuesto incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de deuterio. Los métodos sintéticos para incluir isótopos en compuestos orgánicos son conocidos en la técnica.

El término "compuesto", como se usa en la presente, incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. También se pretende que el término se refiera a los compuestos de la presente divulgación, independientemente de cómo se preparen, por ejemplo, sintéticamente, a través de un proceso biológico (por ejemplo, metabolismo o conversión enzimática), o una combinación de los mismos.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden encontrarse junto con otras sustancias como agua y solventes (por ejemplo, hidratos y solvatos) o pueden aislarse. Cuando están en estado sólido, los compuestos descritos en la presente y las sales de los mismos pueden presentarse en varias formas y pueden, por ejemplo, tomar la forma de solvatos, incluyendo hidratos. Los compuestos pueden estar en cualquier forma de estado sólido, como un polimorfo o un solvato, por lo que, por lo que a menos que se indique claramente lo contrario, debe entenderse que la referencia en la memoria descriptiva a los compuestos y sales de los mismos abarca cualquier forma de estado sólido del compuesto.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, o las sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está por lo menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la presente divulgación. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente el 50%, por lo menos aproximadamente el 60%, por lo menos aproximadamente el 70%, por lo menos aproximadamente el 80%, por lo menos aproximadamente el 90%, por lo menos aproximadamente el 95%, por lo menos aproximadamente el 97%, o por lo menos por lo menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la presente divulgación, o una sal de los mismos.

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

La expresión "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se entiende en la técnica y se refiere generalmente a una temperatura, por ejemplo, una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación en la que se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 20° C a aproximadamente 30° C.

La presente divulgación también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto original se modifica convirtiendo una fracción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen las sales no tóxicas del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN). Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente incluyen las formas de N-óxido.

Usos de los compuestos

Los compuestos de la presente divulgación pueden reducir la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1 y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de PD-1 y las enfermedades y trastornos asociados con PD-L1, incluyendo su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80). Colectivamente, a estas se hace referencia en la presente como "enfermedades o afecciones relacionadas con PD-1". En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos, son útiles para la administración terapéutica para potenciar, estimular y/o aumentar la inmunidad en cáncer, infección crónica o sepsis, incluyendo la potenciación de la respuesta a la vacunación. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para reducir la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1. El método incluye administrar a un individuo o paciente un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo. Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse solos, en combinación con otros agentes o terapias o como adyuvante o neoadyuvante para el tratamiento de enfermedades o trastornos, incluyendo cáncer o enfermedades infecciosas. Para los usos descritos en la presente, puede usarse cualquiera de los compuestos de la divulgación, incluyendo cualquiera de sus realizaciones.

Los compuestos de la presente divulgación reducen la interacción proteína/proteína de PD-1/PD-L1, lo que da como resultado un bloqueo de la vía PD-1. El bloqueo de PD-1 puede mejorar la respuesta inmunitaria a las células cancerosas y las enfermedades infecciosas en los mamíferos, incluyendo los humanos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona el tratamiento de un individuo o un paciente *in vivo* usando un compuesto descrito en la presente o una sal o estereoisómero del mismo de tal manera que se inhibe el crecimiento de tumores cancerosos. Un compuesto descrito en la presente o una sal o estereoisómero del mismo puede usarse para inhibir el crecimiento de tumores cancerosos. Alternativamente, un compuesto descrito en la presente o una sal o estereoisómero del mismo puede usarse junto con otros agentes o tratamientos estándar contra el cáncer, como se describe a continuación. En una realización, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*. El método incluye poner en contacto de las células tumorales *in vitro* con un compuesto descrito en la presente o de una sal o estereoisómero del mismo. En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo o paciente. El método incluye administrar al individuo o paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal o estereoisómero del mismo.

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente un compuesto para su uso en un método para tratar el cáncer. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos de cánceres incluyen aquellos cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación y los cánceres que normalmente responden a la inmunoterapia.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente. El método incluye administrar al paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, tumores sólidos de la niñez, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uretra, carcinoma de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma de tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente incluyendo aquellos inducidos por asbesto, y combinaciones de dichos cánceres. Los compuestos de la presente divulgación también son útiles para el tratamiento de cánceres metastásicos, especialmente cánceres metastásicos que expresan PD-L1.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse con compuestos de la presente divulgación incluyen melanoma (por ejemplo, melanoma maligno metastásico), cáncer renal (por ejemplo, carcinoma de células claras), cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas), cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de colon, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas), cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer urotelial (por ejemplo, de vejiga) y cánceres con inestabilidad de microsatélites alta (MSI^{alta}). Además, la divulgación incluye enfermedades malignas refractarias o recurrentes cuyo crecimiento puede inhibirse usando los compuestos de la divulgación.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer hepático, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, cáncer de vejiga, etc.), cánceres hematológicos (por ejemplo, linfoma, leucemia como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), DLBCL, linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin o mieloma múltiple) y combinaciones de dichos cánceres.

En algunas realizaciones, los cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, cáncer de mama triple negativo, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón de células pequeñas, leiomioma, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Ewing, cáncer de cerebro, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma de células basales, condrosarcoma, sarcoma epitelioide, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células pilosas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labio, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, cáncer rectal, carcinoma de células renales, cáncer de glándula salival, cáncer de senos paranasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer uretral y cáncer ureteral.

En algunas realizaciones, las enfermedades e indicaciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, cánceres hematológicos, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres de huesos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos y cánceres de piel.

Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (por ejemplo, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL) y mieloma múltiple (MM).

Los sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, hamartoma y teratoma.

Los cánceres de pulmón ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

Los cánceres del tracto genitourinario ejemplares incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).

Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

Los cánceres óseos ejemplares incluyen, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

Los cánceres del sistema nervioso ejemplares incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma,

granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma, glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y de la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como neuroblastoma y enfermedad de Lhermitte-Duclos.

Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical preumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células de la granulosa-tecal, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabortomiosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).

Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevus displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides. En algunas realizaciones, las enfermedades e indicaciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de células falciformes (por ejemplo, anemia de células falciformes), cáncer de mama triple negativo (TNBC), síndromes mielodisplásicos, cáncer testicular, cáncer de las vías biliares, cáncer de esófago y carcinoma urotelial.

También puede usarse el bloqueo de la vía de PD-1 con compuestos de la presente divulgación para tratar infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias. La presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infecciones como infecciones víricas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos de virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus de inmunodeficiencia humana, virus del papiloma humano, gripe, virus de la hepatitis A, B, C o D, adenovirus, virus de la viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, virus del ébola y virus del sarampión. En algunas realizaciones, los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (A, B o C), virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, y CMV, virus de Epstein Barr), adenovirus, virus de la gripe, flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

La presente divulgación proporciona un método para tratar infecciones bacterianas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la divulgación incluyen clamidia, bacterias rickettsial, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionella, difteria, salmonella, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

La presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infecciones fúngicas. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la divulgación incluyen Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), género Mucorales (mucor, absidia, rhizopus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

La presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar infecciones parasitarias. El método incluye administrar a un paciente con necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo. Los ejemplos no limitativos de parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse por los métodos de la divulgación incluyen Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleria fowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lamblia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Babesia microti, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, y Nippostrongylus brasiliensis.

La presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar la sepsis. El método incluye tratar la sepsis administrando a un paciente con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal del mismo.

Los términos "individuo" o "paciente", usados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferiblemente humanos.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro practicante clínico.

Como se usa en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (2) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), como la disminución de la gravedad de la enfermedad.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación son útiles para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades a las que se hace referencia en la presente; por ejemplo, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

Terapias de combinación

El crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas pueden verse afectados por múltiples vías de señalización. Por tanto, es útil combinar diferentes inhibidores de enzimas/proteínas/receptores, que muestren diferentes preferencias en los objetivos cuyas actividades modulan para tratar dichas afecciones. Dirigirse a más de una vía de señalización (o más de una molécula biológica implicada en una vía de señalización determinada) puede reducir la probabilidad de que surja resistencia a los fármacos en una población celular y/o reducir la toxicidad del tratamiento.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más de otros inhibidores de enzimas/proteínas/receptores o una o más terapias para el tratamiento de enfermedades, como cáncer o infecciones. Los ejemplos de enfermedades e indicaciones que pueden tratarse con terapias de combinación incluyen las que se describen en la presente. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y tumores líquidos, como los cánceres de la sangre. Los ejemplos de infecciones incluyen infecciones víricas, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas o infecciones por parásitos. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse con uno o más inhibidores de las siguientes quinasas para el tratamiento del cáncer: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-quinasa, fosforilasa quinasa, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (alfa, beta, gama, delta), CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM quinasas (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK y B-Raf. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse con uno o más de los siguientes inhibidores para el tratamiento de cáncer o infecciones. Los ejemplos no limitativos de inhibidores que pueden combinarse con los compuestos de la presente divulgación para el tratamiento del cáncer y las infecciones incluyen un inhibidor de FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 o FGFR4, por ejemplo, INCB54828, INCB62079 e INCB63904), un inhibidor de JAK (JAK1 y/o JAK2, por ejemplo, ruxolitinib, baricitinib o INCB39110), un inhibidor de IDO (por ejemplo, epacadostat, NLG919 y BMS-986205), un inhibidor de LSD1 (por ejemplo, INCB59872 e INCB60003), un inhibidor de TDO, un inhibidor de PI3K-delta (por ejemplo, INCB50797 e INCB50465), un inhibidor de PI3K-gamma como un inhibidor selectivo de PI3K-gamma, un inhibidor de Pim (INCB53914), un inhibidor de CSFIR, tirosina quinasas de receptor TAM (Tyro-3, Axl y Mer), un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) como un inhibidor de HDAC8, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor del receptor de interleucinas, bromo e inhibidores de miembros de la familia extraterminal (por ejemplo, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET como INCB54329 e INCB57643), un inhibidor de poli ADP ribosa polimerasa (PARP) como rucaparib, olaparib, niraparib, veliparib o talazoparib, y un antagonista del receptor de adenosina y un inhibidor de arginasa (INCB01158) o combinaciones de los mismos.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios. Los ejemplos de inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen inhibidores contra moléculas de puntos de control inmunitarios como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmunitario es una molécula de punto de control estimuladora seleccionada de CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula del punto de control inmunitario es una molécula del punto de control inhibidora seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de inhibidores de KIR, inhibidores de TIGIT, inhibidores de LAIR1, inhibidores de CD160, inhibidores de CD160, inhibidores de 2B4 e inhibidores de TGFR beta.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un anticuerpo anti-PD1, un anticuerpo anti-PD-L1 o un anticuerpo anti-CTLA-4.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti PD-1 es SHR-1210.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-L1, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, por ejemplo, un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab o tremelimumab.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, por ejemplo, un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016, LAG525 o INCAGN2385.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de TIM3, por ejemplo, un anticuerpo anti-TIM3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TIM3 es INCAGN2390, MBG453 o TSR-022.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de GITR, por ejemplo, un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873.

En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario es un inhibidor de OX40, por ejemplo, un anticuerpo anti-OX40 o una proteína de fusión OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178. En algunas realizaciones, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades como el cáncer. En algunas realizaciones, el agente es un agente alquilante, un inhibidor del proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalán (MEL) y bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con otros métodos para tratar cánceres, por ejemplo, mediante quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida a tumores, terapia adyuvante, inmunoterapia o cirugía. Los ejemplos de inmunoterapia incluyen tratamiento con citoquinas (por ejemplo, Interferones, GM-CSF, G-CSF, IL-2), inmunoterapia CRS-207, vacuna contra el cáncer, anticuerpo monoclonal, transferencia de células T adoptivas, agonistas de receptores de Toll, agonistas de STING, viroterapia oncolítica y moléculas pequeñas inmunomoduladoras, incluyendo la talidomida o el inhibidor de JAK1/2 y similares. Los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más fármacos contra el cáncer, como un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos ejemplares incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, bevacizumab, bexaroteno, baricitinib, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfano intravenoso, busulfano oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, denileucina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, propionato de dromostanolona, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, etopósido fosfato, etopósido, exemestano, citrato de fentanil, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, acetato de goserelina, acetato de histrelina, ibritumomab tiuxetan, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecán, ditosilato de lapatinib, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, fenpropionato de nandrolona, nelarabina, nofetumomab, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, panitumumab, pegaspargasa, pegfilgrastim, pemetrexed disódico, pentostatina, pipobroman, plicamicina, procarbazona, quinacrina, rasburicasa, rituximab, ruxolitinib, rucaparib, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, maleato de sunitinib, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán,

toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vorinostat, niraparib, veliparib, talazoparib y zoledronato.

Otros agentes anticancerígenos incluyen anticuerpos terapéuticos como trastuzumab (Herceptin), anticuerpos contra moléculas coestimuladoras como CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), 4-1BB (por ejemplo, urelumab, utomilumab), anticuerpos contra PD-1 y PD-L1, o anticuerpos contra citoquinas (IL-10, TGF- β , etc.). Los ejemplos de anticuerpos contra PD-1 y/o PD-L1 que pueden combinarse con compuestos de la presente divulgación para el tratamiento de cáncer o infecciones como infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y parasitarias incluyen, pero no se limitan a, nivolumab, pembrolizumab, MPDL3280A, MEDI-4736 y SHR-1210.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse además en combinación con uno o más agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores o anticuerpos terapéuticos.

Los compuestos descritos en la presente o sales de los mismos pueden combinarse con otro agente inmunogénico, como células cancerosas, antígenos tumorales purificados (incluyendo proteínas recombinantes, péptidos y moléculas de carbohidratos), células y células transfectadas con genes que codifican citoquinas inmunoestimulantes. Los ejemplos no limitativos de vacunas tumorales que pueden usarse incluyen péptidos de antígenos de melanoma, como péptidos de gp100, antígenos MAGE, Trp-2, MART1 y/o tirosinasa, o células tumorales transfectadas para expresar la citoquina GM-CSF.

Los compuestos descritos en la presente o las sales de los mismos pueden usarse en combinación con un protocolo de vacunación para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, las células tumorales se transducen para expresar GM-CSF. En algunas realizaciones, las vacunas contra tumores incluyen proteínas de virus implicados en cánceres humanos como virus del papiloma humano (VPH), virus de la hepatitis (VHB y VHC) y virus del sarcoma del herpes de Kaposi (KHSV). En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con antígenos específicos de tumores como proteínas de choque térmico aisladas del propio tejido tumoral. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente o las sales de los mismos pueden combinarse con la inmunización de células dendríticas para activar respuestas antitumorales potentes.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con péptidos macrocíclicos biespecíficos que se dirigen a células efectoras que expresan el receptor Fe alfa o Fe gamma para células tumorales. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con péptidos macrocíclicos que activan la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped.

Los compuestos de la presente divulgación pueden usarse en combinación con trasplante de médula ósea para el tratamiento de una variedad de tumores de origen hematopoyético.

Los compuestos descritos en la presente o las sales de los mismos pueden usarse en combinación con vacunas para estimular la respuesta inmunitaria contra patógenos, toxinas y autoantígenos. Los ejemplos de patógenos para los que este enfoque terapéutico puede ser particularmente útil incluyen patógenos para los que actualmente no hay una vacuna eficaz o patógenos para los que las vacunas convencionales no son completamente eficaces. Estos incluyen, pero no se limitan a, VIH, Hepatitis (A, B y C), Gripe, Herpes, Giardia, Malaria, Leishmania, Staphylococcus aureus, Pseudomonas Aeruginosa.

Los virus que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, virus del papiloma humano, gripe, virus de la hepatitis A, B, Co D, adenovirus, virus de la viruela, virus del herpes simple, citomegalovirus humano, virus del síndrome respiratorio agudo severo, ébola viral, virus del sarampión, virus del herpes (por ejemplo, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II y CMV, virus de Epstein Barr), flavivirus, echovirus, rinovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus respiratorio sincitial, virus de las paperas, rotavirus, virus del sarampión, virus de la rubéola, parvovirus, virus vaccinia, virus HTLV, virus del dengue, virus del papiloma, virus del molusco, virus de la polio, virus de la rabia, virus JC y virus de la encefalitis arboviral.

Las bacterias patógenas que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, clamidia, bacterias rickettsiales, micobacterias, estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos y conococos, klebsiella, proteus, serratia, pseudomonas, legionela, difteria, salmonela, bacilos, cólera, tétanos, botulismo, ántrax, peste, leptospirosis y bacterias de la enfermedad de Lyme.

Los hongos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis, etc.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger, etc.), género Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis e Histoplasma capsulatum.

Los parásitos patógenos que provocan infecciones que pueden tratarse mediante los métodos de la

divulgación incluyen, pero no se limitan a, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* y *Nippostrongylus brasiliensis*.

- 5 Cuando se administra más de un agente farmacéutico a un paciente, pueden administrarse simultáneamente, por separado, secuencialmente o en combinación (por ejemplo, para más de dos agentes).

Formulación, formas de dosificación y administración

- 10 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por tanto, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier realización de la misma y por lo menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden
- 15 administrarse mediante una variedad de vías, dependiendo de si está indicado un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular o por inyección o infusión; o administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

- 25 La presente divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la presente divulgación o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al elaborar las composiciones de la presente divulgación, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho portador en forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio del ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que
- 35 contienen, por ejemplo, hasta al 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

- Al preparar una formulación, puede molerse el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula adecuado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble,
- 40 puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

- Los compuestos de la presente divulgación pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos, como molienda en húmedo, para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, ver, por ejemplo, la WO 2002/000196.

- 50 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la presente divulgación pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende celulosa microcristalina silicificada (SMCC) y por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada comprende aproximadamente el 98% de celulosa microcristalina y aproximadamente el 2% de dióxido de silicio p/p.

- En algunas realizaciones, la composición es una composición de liberación sostenida que comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un

portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un componente seleccionado entre celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un compuesto descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y óxido de polietileno. En algunas realizaciones, la composición comprende además estearato de magnesio o dióxido de silicio. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina es Avicel PH102™. En algunas realizaciones, la lactosa monohidrato es Fast-flo 316™. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa es hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K4M (por ejemplo, Methocel K4 M Premier™) y/o hidroxipropilmetilcelulosa 2208 K100LV (por ejemplo, Methocel K00LV™). En algunas realizaciones, el óxido de polietileno es óxido de polietileno WSR 1105 (por ejemplo, Polyox WSR 1105™).

En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en húmedo para producir la composición. En algunas realizaciones, se usa un proceso de granulación en seco para producir la composición.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 1 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 5 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. En algunas realizaciones, cada dosificación contiene aproximadamente 25 mg del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

Los componentes usados para formular las composiciones farmacéuticas son de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes potencialmente dañinos (por ejemplo, por lo menos de calidad alimentaria nacional, generalmente por lo menos de calidad analítica y más típicamente por lo menos de calidad farmacéutica). Particularmente para el consumo humano, la composición se fabrica o formula preferiblemente bajo los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación como se define en las regulaciones aplicables de la U.S. Food and Drug Administration. Por ejemplo, las formulaciones adecuadas pueden ser estériles y/o sustancialmente isotónicas y/o en total conformidad con todas las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de la U.S. Food and Drug Administration.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada habitualmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente divulgación puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológica acuosa que contiene de aproximadamente del 0,01 a aproximadamente el 10% p/v, o del 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg, o de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o in vitro.

Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente divulgación. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo típicamente se dispersa uniformemente por toda la composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como

comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, del ingrediente activo de la presente divulgación.

Los comprimidos o píldoras de la presente divulgación pueden recubrirse o combinarse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyendo una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y las composiciones de la presente divulgación pueden incorporarse para su administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se ha descrito con anterioridad. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede conectarse a una máscara facial, máscara tipo tienda o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más portadores convencionales. En algunas realizaciones, las pomadas pueden contener agua y uno o más portadores hidrófobos seleccionados de, por ejemplo, parafina líquida, polioxietilén alquil éter, propilenglicol, vaselina blanca y similares. Las composiciones portadoras de cremas pueden basarse en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, por ejemplo, monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina-PEG y alcohol cetilestearílico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes como, por ejemplo, glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente el 0,01, por lo menos aproximadamente el 0,05, por lo menos aproximadamente el 0,1, por lo menos aproximadamente el 0,25, por lo menos aproximadamente el 0,5, por lo menos aproximadamente el 1, por lo menos aproximadamente el 2 o por lo menos aproximadamente el 5% en peso del compuesto de la presente divulgación. Las formulaciones tópicas pueden envasarse adecuadamente en tubos de, por ejemplo, 100 g que están asociados opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra afección de la piel.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando, así como del criterio del médico tratante, dependiendo de factores como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada estando combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferible será de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente divulgación puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el cual se hace el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y la condición del paciente, y el criterio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la presente divulgación en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica

acuosa que contiene de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10% p/v, o de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 0,1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg, o de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg, de peso corporal al día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosificación dependa de variables como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o en modelos animales.

Compuestos marcados y métodos de ensayo

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles además en investigaciones de procesos biológicos en tejidos normales y anormales. Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radiomarcados, fluorescentes, etc.) que serían útiles no solo en técnicas de imagenología sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la proteína de PD-1 o PD-L1 en muestras de tejido, incluyendo el humano, y para identificar ligandos de PD-L1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de unión de PD-1/PD-L1 que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos de la divulgación isotópicamente sustituidos. Un compuesto "isotópicamente sustituido" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o un número de masa diferente, por ejemplo, una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Debe entenderse que un compuesto "radiomarcado" es un compuesto que tiene incorporado por lo menos un isótopo que es radioactivo (por ejemplo, radionúclido). Los radionúclidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, deuterio, ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos de competencia y marcado de proteínas de PD-L1 *in vitro*, serán generalmente más útiles compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o. Para aplicaciones de radio-imagenología serán generalmente más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br . En la técnica se conocen métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos.

Específicamente, un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar y/o evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse para determinar su capacidad para unirse a una proteína de PD-L1 monitorizando su variación de la concentración cuando entra en contacto con la proteína de PD-L1, a través del seguimiento del marcado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una proteína de PD-L1 (es decir, compuesto estándar). Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a la proteína de PD-L1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de selección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están marcados. Por consiguiente, se monitoriza la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y se determina por tanto la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

Kits

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de PD-L1, incluyendo su interacción con otras proteínas como PD-1 y B7-1 (CD80), como el cáncer, o infecciones, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o cualquiera de sus realizaciones. Tales kits pueden incluir además uno o más de varios componentes de kits farmacéuticos convencionales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como prospectos o etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se administrarán, las pautas para la administración y/o las pautas para mezclar los componentes.

Los siguientes son ejemplos de la puesta en práctica de la invención. No deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS**Ejemplos 1A y 1B: ensayo de unión de PD-1/PD-L1****5 Ejemplo 1A: Alphascreen**

Los ensayos de unión se realizaron en una placa blanca de poliestireno de 384 pocillos de bajo volumen en un volumen final de 20 µl. Los compuestos a analizar se diluyeron primero en serie en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de añadir otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1%. El ensayo se llevó a cabo a 25° C en el tampón PBS (pH 7,4) con Tween-20 al 0,05% y BSA al 0,1%. La proteína de PD-L1 humana recombinante (19-238) con una etiqueta His en el extremo C-terminal se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5229). La proteína PD-1 humana recombinante (25-167) con etiqueta Fc en el extremo C-terminal también era de AcroBiosystems (PD1-H5257). Las proteínas de PD-L1 y PD-1 se diluyeron en el tampón de ensayo (concentración final: 0,67 y 0,20 nM respectivamente) y se añadieron 10 µl al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con compuestos durante 40 minutos. La incubación fue seguida por la adición de 10 µl de tampón de ensayo suplementado con perlas donantes de quelato de NI Alphascreen (PerkinElmer - AS101D) y perlas aceptoras de proteína A (PerkinElmer - 6760137) a una concentración final de 2,5 µg/ml con luz reducida. Después del sellado de la placa, la placa se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). La determinación del IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración del compuesto usando el software GraphPad Prism 5.0.

Ejemplo 1B; Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF)

Los ensayos se realizaron en una placa de poliestireno negra estándar de 384 pocillos con un volumen final de 20 µl. Los inhibidores se diluyeron primero en serie en DMSO y luego se añadieron a los pocillos de la placa antes de añadir otros componentes de la reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 1%. Los ensayos se llevaron a cabo a 25° C en tampón PBS (pH 7,4) con Tween-20 al 0,05% y BSA al 0,1%. La proteína de PD-L1 humana recombinante (19-238) con una etiqueta His en el extremo C-terminal se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5229). La proteína PD-1 humana recombinante (25-167) con etiqueta Fc en el extremo C-terminal también se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5257). Las proteínas de PD-L1 y PD-1 se diluyeron en el tampón de ensayo y se añadieron 10 µl al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con inhibidores durante 40 minutos. La incubación fue seguida de la adición de 10 µl de tampón de detección de HTRF suplementado con IgG antihumana marcada con criptato de europio (PerkinElmer-AD0212) específica para anticuerpo Fc y anti-His conjugado con alofococianina SureLight®(APC, PerkinElmer-AD0059H). Después de la centrifugación, la placa se incubó a 25° C durante 60 min. antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (relación 665nm/620nm). Las concentraciones finales en el ensayo fueron: PD1 3 nM, PD-L1 10 nM, IgG antihumana de europio 1 nM y anti-His-alofococianina 20 nM. La determinación de IC₅₀ se realizó ajustando la curva de porcentaje de actividad de control frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 5.0.

Ejemplo 2A: Ensayo de dimerización de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) de PD-L1

Los ensayos de dimerización se realizaron en una placa de poliestireno negra estándar de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl. Los compuestos a analizar se diluyeron en DMSO y se añadieron a los pocillos de la placa antes de la adición de otros componentes de la reacción. La concentración final de los compuestos probados fue de 10 µM y el DMSO estaba al 1%. Los ensayos se llevaron a cabo a 25° C en tampón PBS (pH 7,4) con Tween-20 al 0,05% y BSA al 0,1%. La proteína de PD-L1 humana recombinante (19-238) con una etiqueta His en el extremo C-terminal se adquirió de AcroBiosystems (PD1-H5229). La proteína de PD-L1 humana recombinante (19-239) con etiqueta Fc en el extremo C-terminal se adquirió de BPS Bioscience (N° 71104). Las proteínas de PD-L1 se diluyeron en el tampón de ensayo, se mezclaron y se añadieron 10 µl al pocillo de la placa. Las placas se centrifugaron y las proteínas se preincubaron con compuestos durante 40 minutos. La incubación fue seguida de la adición de 10 µl de de tampón de detección de HTRF suplementado con IgG antihumana marcada con criptato de europio (PerkinElmer-AD0212) específica para anticuerpo Fc y anti-His conjugado con alofococianina SureLight®(APC, PerkinElmer-AD0059H). Las concentraciones finales en el ensayo fueron: PD-L1 30 nM (etiqueta Fc), PD-L1 100 nM (etiqueta His), IgG antihumana de europio 10 nM y alofococianina anti-His 200 nM. Después de la centrifugación, la placa se incubó a 25° C durante 60 minutos antes de leer en un lector de placas PHERAstar FS (relación 665nm/620nm). La relación de dimerización se calculó en base a la señal del ensayo en presencia del compuesto dividida por la señal en presencia de DMSO.

Ejemplo 3A: Ensayos de internalización de PD-L1

La endocitosis o internalización de PD-L1 se midió por dos métodos diferentes, uno directo y otro indirecto. En el método directo, un anticuerpo anti-PD-L1 marcado con un fluoróforo sensible al pH se incubó con células que expresan PD-L1. Tras la internalización y el tráfico del complejo anticuerpo-PD-L1 a endosomas de pH bajo, se

emite fluorescencia. En el método indirecto, el PD-L1 de la superficie celular se mide usando un anticuerpo anti-PD-L1 después de la incubación con un compuesto para determinar el receptor restante no internalizado.

Evaluación del método directo para la internalización de PD-L1

Para la medición directa, se marcaron el anticuerpo anti-PD-L1 biotinilado (BPS Biosciences) o Atezolizumab, biotinilado con un exceso de biotina de 20 veces usando los reactivos EZ-Link™ Sulfo-NHS-LC-Biotin (ThermoFisher), con conjugado de avidina roja pHrodo™ (Life Technologies). Se incubaron soluciones equimolares del anticuerpo y avidina roja pHrodo™ (4,2 uM cada una) en hielo durante 2 horas en la oscuridad en un tampón compuesto de Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 110 mM, KCl 2,2 mM, glicerol al 20% y albúmina de suero bovino al 1%. La mezcla se centrifugó durante 1 minuto a 1000 rpm y se usó el sobrenadante clarificado en ensayos posteriores. Como control de isotipo, se marcó un anticuerpo de IgG1k humano biotinilado (Ancell) usando el mismo protocolo. Para el ensayo, se sembraron 2×10^5 células CHO-PD-L1 (Promega) en cada pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 6 pocillos en 2 ml de medio F-12 suplementado con FBS al 10%, 200 µg/ml de hidromicina y 250 µg/ml de geneticina. Se permitió que las células se adhirieran durante 24 horas, y luego se añadieron a las células 40 nM del complejo anti-PD-L1-biotina/pHrodo-Avidina, Atezolizumab/pHrodo-Avidina o IgG-biotina/pHrodo-Avidina y se dejó incubar a 37° C de durante 5 a 16 horas. Las células se lavaron dos veces con PBS (libre de Mg, Ca) y se recogieron usando un tampón de elevación no enzimático (Tris 10 mM (pH 7,5), NaCl 140 mM, EDTA 1 mM), se recogieron por centrifugación y se volvieron a suspender en 400 µl de PBS. Las células se analizaron por citometría de flujo y se detectó el complejo anticuerpo-receptor internalizado usando un citómetro de flujo C6 Accuri (excitación con láser de 488 nm y emisión recogida con un filtro de paso de banda 585/40). No hubo diferencia entre el control de IgG y Atezolizumab, lo que demuestra que Atezolizumab no provoca la internalización de PD-L1.

Método indirecto para evaluar la internalización de PD-L1

Para el análisis indirecto, se detectó PD-L1 en la superficie celular con anticuerpos anti-PD-L1 (CD274) marcados con fluorescencia. Se sembraron células CHO-PD-L1 a 2×10^5 células por pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 6 pocillos en 2 ml de medio F-12 suplementado con FBS al 10%, 200 µg/ml de hidromicina y 250 µg/ml de geneticina y se les permitió adherirse durante 24 horas. Después de 24 horas, se añadieron los compuestos de prueba a una concentración final de 1 uM de stocks de DMSO y se añadió un volumen igual de DMSO a los pocillos de control. Las células se incubaron en presencia de un compuesto durante 16 horas a 37° C, CO₂ al 5%. Antes del análisis, las células se lavaron dos veces con 1 ml de PBS libre de Ca, Mg y se separaron con 1 ml de tampón de elevación (Tris 10 mM, NaCl 140 mM, EDTA 1 mM). Las células recogidas se tiñeron con anticuerpo anti-CD274 humano de ratón conjugado con PE de acuerdo con las instrucciones del fabricante: BD Pharmigen N° 557924 Clon MIH1 (20 µl de Ab por 100 µl de tampón de tinción basado en BSA) o Clon de MIH1 N° 12-5983 de eBioscience (2 µl por 100 µl de tampón de tinción basado en BSA). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos, se protegieron de la luz, se lavaron dos veces con PBS libre de Ca, Mg y se volvieron a suspender en 400 µl de PBS. La unión de anticuerpos se detectó mediante citometría de flujo usando un instrumento Accuri C6. Se usaron células teñidas con anticuerpos de control de isotipo como control negativo. Para probar que la falta de tinción de la superficie celular de PD-L1 no se debía a la inhibición de la unión del anticuerpo de detección por parte del artículo de prueba, se usó un procedimiento de lavado con ácido. Después de 16 horas de incubación en presencia de un compuesto o anticuerpo anti-PD-L1, el compuesto o anticuerpo restante no internalizado se desprendió de la superficie celular usando tampón de desprendimiento de ácido enfriado con hielo (DMEM/BSA al 0,2%, pH 3,5). Las células se lavaron de esta manera tres veces durante 5 minutos cada una en una plataforma de agitación. Luego, las células extraídas se lavaron con PBS enfriado con hielo tres veces durante 5 minutos cada una con agitación suave, se recogieron con tampón de elevación y se tiñeron con anticuerpos anti-CD274 humanos de ratón PE como se describe.

Para el método indirecto de evaluar la internalización de PD-L1 usando la línea celular de cáncer de mama MDA-MB231, el procedimiento para los ensayos fue el mismo que se describe para las células CHO-PD-L1 con los siguientes cambios. Se sembraron MDA-MB231 a 2×10^5 células por pocillo de una placa de cultivo de tejidos de 6 pocillos en 2 ml de medio RPMI1640 suplementado con FBS al 10%. Después del tratamiento con el compuesto durante 16 h, las células se trataron con el tampón de desprendimiento (DMEM/BSA al 0,2%, pH 3,5) antes de teñirlas con los anticuerpos anti-CD274 como se describe.

Ensayo indirecto de sangre completa

Para determinar la internalización de PD-L1 en sangre completa humana, se incubó sangre humana normal (Biological Specialty Corp, Colmar. PA) en presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba y 1 ng/ml de interferón γ humano (R&D Systems Inc. Minn. MN) en una placa de fondo redondo de 96 pocillos (Corning, Corning, NY) durante 18 horas a 37° C. Luego se transfirió la sangre a un "Bloque de ensayo de 2 ml" de 96 pocillos (Corning, Corning NY) y se tiñó con PD-L1 (MIH1, eBioscience; o BD Biosciences San Jose, CA), CD14 (Life Technologies, Carlsbad, CA) durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Se lisaron/fijaron sangre completa/glóbulos rojos (tampón de lisis BD Biosciences) durante 5 minutos a 37° C en la oscuridad y luego se centrifugaron a 1600 RPM durante 5 minutos y las células se transfirieron a placas de fondo

redondo de 96 pocillos (Corning). Las células se seleccionaron en CD14⁺ (BD Biosciences) y la expresión de PD-L1 se determinó mediante la intensidad de fluorescencia media (MFI) (BD LSRFortessa™ X-20). La determinación de IC₅₀ se realizó ajustando la curva del porcentaje de inhibición del compuesto frente al logaritmo de la concentración del compuesto usando el software GraphPad Prism 7.0.

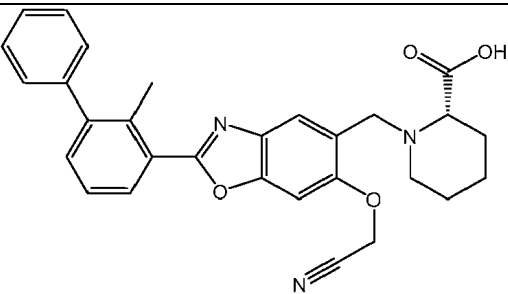
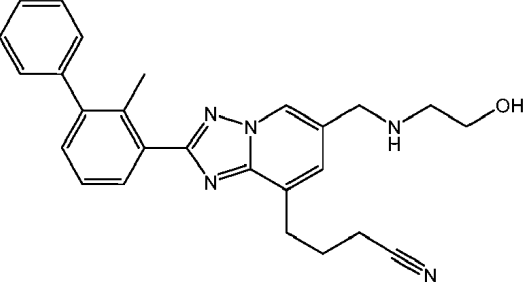
Ejemplo 4A: Resultados de los ensayos de unión, dimerización e internalización

Se evaluaron varios compuestos en cada uno de los ensayos de unión de PD-1-PD-L1 Alphascreen (Ejemplo 1A), el ensayo de dimerización de PD-L1 (Ejemplo 2A), el ensayo de internalización indirecta de CHO/PD-L1 (Ejemplo 3A), el ensayo de internalización de PD-L1 de sangre completa (Ejemplo 3A), y los ensayos de internalización usando la línea celular de cáncer de mama MDA-MB231 (Ejemplo 3A). Los compuestos descritos en la presente también se evaluaron en el ensayo de unión de PD-1-PD-L1 HTRF (Ejemplo 1B). Los puntos de corte para los intervalos de valores observados en cada uno de los ensayos se muestran en la Tabla 1. Los resultados obtenidos para los compuestos probados se muestran en la Tabla 2, la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 1

Puntos de corte	+	++	+++	++++
IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (Alphascreen)	≤ 0.1 nM	> 0.1 a ≤ 1 nM	> 1 nM	
IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)	≤ 10 nM	> 10 a ≤ 100		
Proporción de dimerización de PD-L1	≥ 1.88 a ≤ 2.16	≥ 1.75 a < 1.88 o ≥ 2.16 a ≤ 2.29	< 1.75 o > 2.29	
Ensayo de internalización de PD-L1 indirecta usando células CHO-PD-L1	> 90 % internalizado	≤ 90% internalizado		
IC ₅₀ de ensayo de internalización de PD-L1 indirecta usando células MDA-MB231 (nM)	< 10 nM	≥ 10 nM a < 100 nM	≥ 100 nM a ≤ 500 nM	> 500 nM
IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)	< 100 nM	≥ 100 nM a < 1000 nM	≥ 1000 nM a ≤ 5000 nM	> 5000 nM

Tabla 2

Comp.	Estructura	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (Alphascreen)	Proporción Comp./DMSO de dimerización de PD-L1	Ensayo de internalización indirecta de PD-L1 usando células CHO-PD-L1	IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)
1		++	+++	++	++++
2		+++	+++	++	++++

Comp.	Estructura	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (Alphascreen)	Proporción Comp./DMSO de dimerización de PD-L1	Ensayo de internalización indirecta de PD-L1 usando células CHO-PD-L1	IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)
3		+++	+++	++	++++
4		++	+++	++	++++
5		+++	+++	++	++++
6		+++	+++	++	++++
7		+	+	+	+
8		++	+	+	+

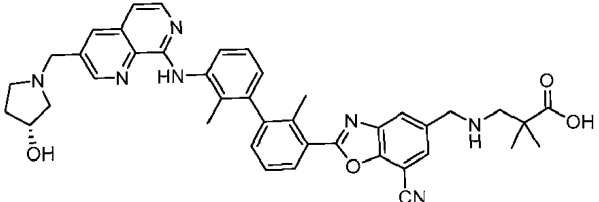
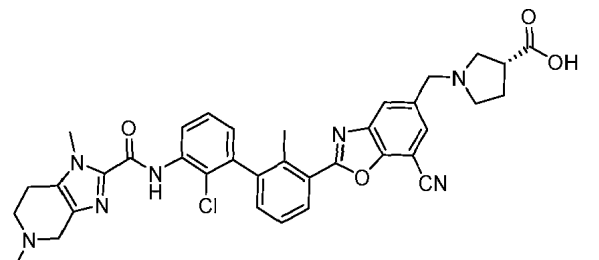
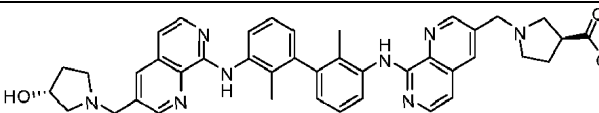
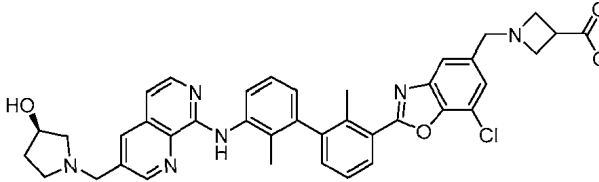
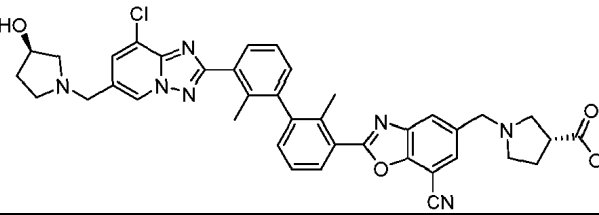
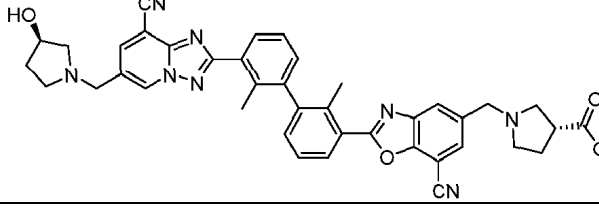
(continuación)

Comp.	Estructura	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (Alphascreen)	Proporción Comp./DMSO de dimerización de PD-L1	Ensayo de internalización indirecta de PD-L1 usando células CHO-PD-L1	IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)
9		++	+	+	+
10		++	+	+	+
11		+	++	+	+
12		++	++	+	++
13		++	++	+	++

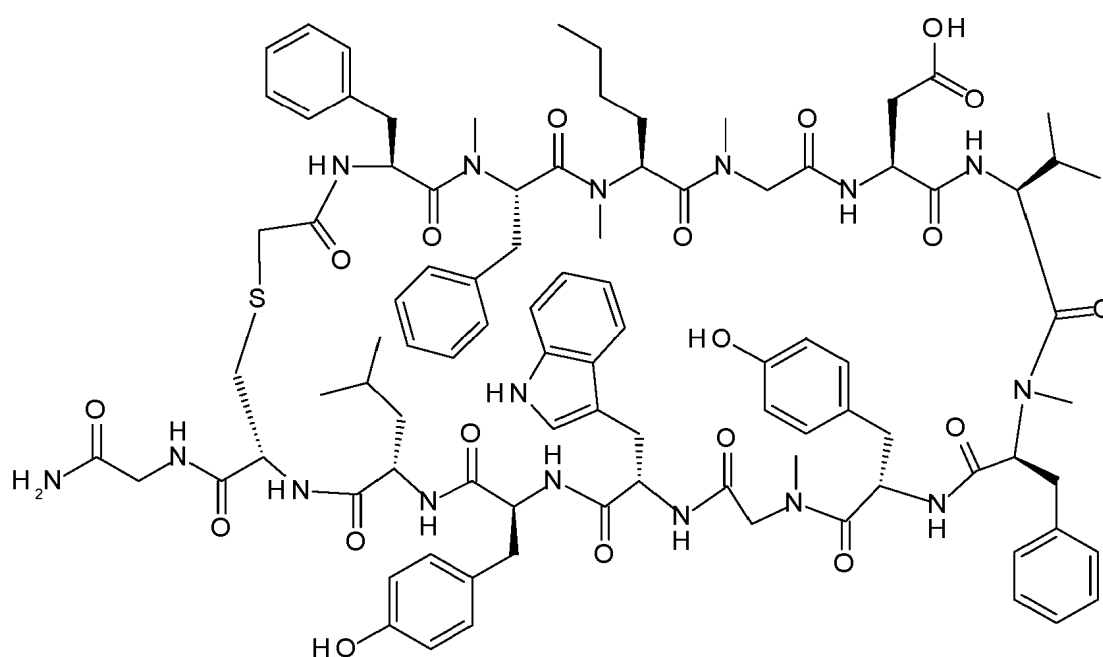
(continuación)

Comp.	Estructura	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (Alphascreen)	Proporción Comp./DMSO de dimerización de PD-L1	Ensayo de internalización indirecta de PD-L1 usando células CHO-PD-L1	IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)
14		++	++	+	+
15		++	+	+	++
16		++	+	+	++
17		++	++	+	++
18		++	+	+	++
19		++	+	+	++
20		++	+	+	++

(continuación)

Comp.	Estructura	IC ₅₀ de unión de PD-1- PD-L1 (nM) (Alphascreen)	Proporción Comp./DMSO de dimerización de PD-L1	Ensayo de internalización indirecta de PD-L1 usando células CHO-PD-L1	IC ₅₀ de internalización de sangre completa de PD-L1 (nM)
21		++	+	+	++
22		++	++	+	+
23		++	+	+	++
24		++	+	+	++
25		++	+	+	+++
26		++	+	+	++
27	***	+++	+++	++	NA

*** La estructura del compuesto 27 es:



ver la WO 2014/151634, cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia.

Tabla 3

Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+

(continuación)

Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+

Tabla 4

Compuesto de la Tabla 2	IC ₅₀ de ensayo de internalización de PD-L1 indirecta usando células MDA-MB231 (nM)
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	++
13	++
14	+
15	+
16	++
17	+++
18	+
19	++++
20	+
21	++
22	+
23	++
24	++
25	++
26	++

Ejemplo 5A: Efectos de los anticuerpos sobre la internalización de PD-L1

Además de las moléculas pequeñas divulgadas como inhibidores de PD-1-PD-L1, también se probó como inhibidor de PD-1-PD-L1 un anticuerpo monoclonal divulgado. El Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal manipulado completamente humanizado de isotipo IgG1 contra PD-L1. El Atezolizumab se probó en el método directo para evaluar la internalización de PD-L1 descrito en el Ejemplo 3A. Se usó La herramienta comercialmente disponible de anticuerpo anti-PD-L1 (BPS Biosciences) como control. Se sabe que el anticuerpo anti-PD-L1 de la herramienta provoca la internalización. El Atezolizumab se probó contra la herramienta de anticuerpos anti-PD-L1 para determinar si también provocaría la internalización de PD-L1. La Figura 1 muestra los resultados de la internalización. El anticuerpo anti-PD-L1 de la herramienta dio como resultado un aumento en la fluorescencia media con respecto a la IgG de control, lo que es indicativo de internalización. El Atezolizumab no produjo ningún cambio de intensidad con respecto al anticuerpo de IgG de control. Estos resultados demuestran que la herramienta de anticuerpo anti-PD-L1 da como resultado la internalización de PD-L1 y el atezolizumab no da como resultado la internalización de PD-L1.

La prueba implicó un complejo de Atezolizumab/pHrodo-Avidina 40 nM incubado con células CHO/PD-L1 durante 5 o 16 horas. El análisis FACS se realizó como se describe en el método directo, midiendo la internalización mediante el aumento de la fluorescencia evaluada por un desplazamiento hacia la derecha en la curva con respecto al control de IgG (3). La Figura 1 muestra la fluorescencia de PD-L1, que se muestra en el eje X en la escala LOG10.

No se observaron diferencias entre el control de IgG (Curva 3) y el Atezolizumab (Curva 2), lo que demuestra que Atezolizumab no provoca la internalización de PD-L1.

Ejemplo 6A: Ensayo de interferón y de sangre completa

Para determinar el aumento de interferón y en sangre completa, se incubó sangre humana normal (Biological Specialty Corp, Colmar, PA) diluida 1/10 en medio AIM-V (Life Technologies) en presencia o ausencia de un intervalo de concentración de compuestos de prueba y 5 ng/ml de *enterotoxina estafilocócica B* (Toxin Technologies Sarasota, FL) en una placa de cultivo de tejidos con fondo en U de 96 pocillos (Corning) durante 3 días a 37° C. Las placas se centrifugan a 1400 RPM durante 5 minutos y los sobrenadantes se recogen y prueban para determinar la presencia de interferón y en un kit ELISA de interferón y comercial (R&D Human IFN-γ Quantikine ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Ejemplo 7A: Modelos animales

Los estudios para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica y la eficacia se llevan a cabo en ratones injertados con células CD34+ humanas y ratones manipulados para expresar moléculas de punto de control humano. Ambos modelos preclínicos han sido validados con terapias aprobadas dirigidas al eje PD-1:PD-L1

Ratones CD34+ humanizados

Los ratones CD34+ humanizados se han usado comúnmente para estudiar inmunooncología, enfermedades infecciosas e investigación de rechazo de injertos. Brevemente, ratones NSG inmunocomprometidos (NOD *scid* IL2Rg^{null}; Jackson Laboratory) reciben irradiación corporal total para agotar las células existentes de médula ósea. A continuación, se injertan células madre humanas CD34+ derivadas de la sangre del cordón umbilical para establecer un sistema inmunitario completamente humano durante un período de 12-14 semanas. También pueden usarse cepas de ratón alternativas para mejorar el injerto de células madre y potenciar el desarrollo de células de linaje mieloide, que son las principales células inmunitarias del huésped que expresan PD-L1. Por ejemplo, se manipularon ratones NSG-SGM3 para producir citoquinas humanas (SCF, IL-3 y GM-CSF) que permiten la diferenciación completa del linaje mieloide [Jackson Laboratory]. Los modelos de xenoinjertos derivados de células se seleccionan en base a la expresión de PD-L1 del tumor y del huésped, así como de su respuesta al tratamiento con anticuerpos anti-PD-L1. La internalización de PD-L1 inducida por moléculas pequeñas dirigidas a PD-L1 son el biomarcador farmacodinámico principal y se determinan midiendo la expresión de PD-L1 restante tanto en células inmunitarias del huésped como de tumor.

Ratones knock-in para moléculas de puntos de control humanos

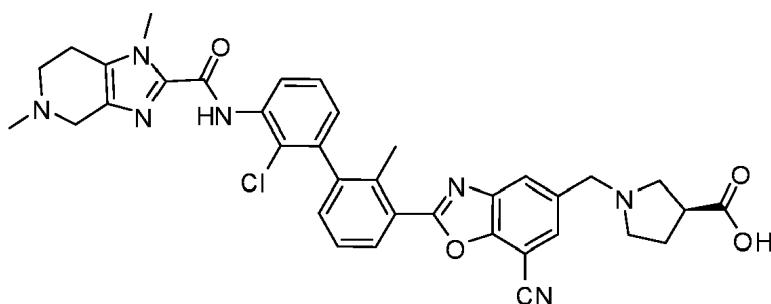
Se han desarrollado modelos quiméricos humano-ratón para permitir la unión de anticuerpos específicos humanos para la proteína humana mientras se usa la biología inmune del ratón completamente intacta. Este enfoque se utiliza para evaluar moléculas pequeñas dirigidas a PD-L1. Con este fin, el dominio extracelular relevante del gen humano se integra en el locus del gen de ratón mediante recombinación homóloga ("knock-in"). Por ejemplo, el modelo HuGEMM para PD-1 y PD-L1 usa una cepa knock-in de PD-1 humana que se injerta con la línea celular de carcinoma de colon de ratón MC38 que expresa recombinantemente PD-L1 humano [HuCELL; Crown Bioscience]. Se desarrollan y usan animales doble knock-in de PD-L1 y PD-1 humano con injerto de MC38-huPD-L1 para evaluar la internalización de PD-L1 inducida por pequeñas moléculas dirigidas a PD-L1 en células inmunitarias tanto del tumor como del huésped.

Ejemplo 8A: Síntesis de compuestos ejemplares

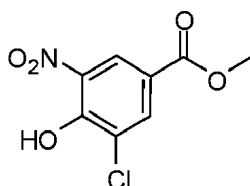
Los compuestos de la invención, incluyendo las sales de los mismos, pueden prepararse usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas vías sintéticas posibles. En la presente se proporciona la síntesis de compuestos ejemplares.

Ejemplo 1

Ácido (S)-1-((2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

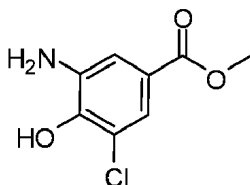


Paso 1: 3-cloro-4-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo



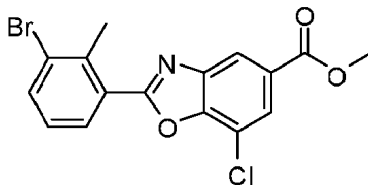
A una solución de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (Alfa Aesar, N° A512389: 10,0 g, 53,6 mmol) en ácido acético (20,0 ml, 352 mmol) se le añadió una mezcla de ácido acético (20,0 ml, 352 mmol) y ácido nítrico (4,72 ml, 112 mmol) gota a gota a 0° C. Luego se retiró el baño de hielo y la mezcla espesa se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió un volumen igual de agua a la suspensión de la reacción a 0° C. La mezcla se filtró y se lavó con agua fría. El sólido amarillo resultante se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_8H_7ClNO_5$ (M+H)⁺: m/z = 232.0; encontrado 232.0.

Paso 2: 3-amino-5-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo



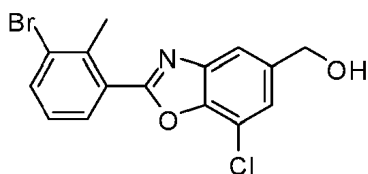
Se hidrogenó 3-cloro-4-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (2,08 g, 8,98 mmol) a presión ambiente de hidrógeno usando paladio sobre carbono (10% en peso, 0,57 g, 0,539 mmol) en acetato de etilo (15 ml) durante 1 h. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite®, se lavó con EtOAc y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH/DCM 0%-10%). LC-MS calculada para $C_8H_9ClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 202.0; encontrado 202.0.

Paso 3: 2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo



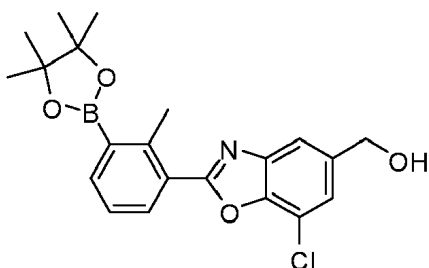
Se colocó una mezcla de 3-amino-5-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (1,04 g, 5,16 mmol), 3-bromo-2-metilbenzaldehído (AstaTech, N° 52940: 0,98 g, 4,92 mmol) en EtOH (25 ml) en un vial y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, la mezcla se concentró. El residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (25 ml) y se añadió diclorodicianoquinona (1,12 g, 4,92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ (M+H)⁺: m/z = 380.0, 382.0; encontrado 379.9, 381.9.

Paso 4: (2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)metanol



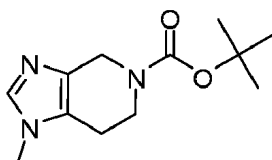
A una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-carboxilato de metilo (395,0 mg, 1,04 mmol) en DCM (10,0 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio en DCM (1,0 M, 2,08 ml, 2,08 mmol) gota a gota a -78° C. La mezcla se calentó lentamente hasta 0° C. Luego, la mezcla se inactivó con EtOAc y DCM, seguido de la adición de una solución acuosa de sal de Rochelle. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ antes de filtrarla a través de una almohadilla corta de Celite® para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con MeOH al 0-5%/DCM) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₅H₁₂BrClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 352.0, 354.0; encontrado 352.0, 354.0.

Paso 5: (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol



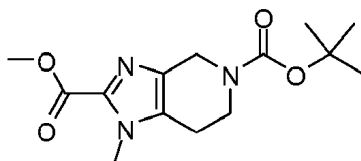
Se purgó una mezcla de (2-(3-bromo-2-metilfenil)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)metanol (113 mg, 0,322 mmol), bis(pinacolato)diboro (98 mg, 0,386 mmol), aducto de diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (26,3 mg, 0,032 mmol) y acetato de potasio anhidro (79 mg, 0,804 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) con nitrógeno luego se agitó a 110° C durante 2 h. El producto bruto se diluyó con DCM y luego se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyendo con EtOAc/Hexanos, 0-40%). LC-MS calculada para C₂₁H₂₄BClNO₄ (M+H)⁺: m/z = 400.1; encontrado 400.2.

Paso 6: 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó una solución de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Accela, N° de cat. SY032476: 2,0 g, 14,58 mmol) y (Boc)₂O (3,38 ml, 14,58 mmol) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 238.2; encontrado 238.2.

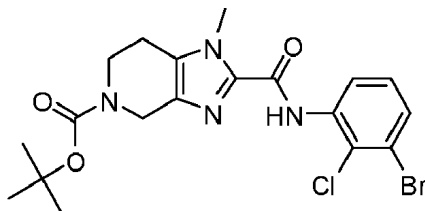
Paso 7: 2-metil 1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-terc-butilo



Se añadió *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 7,00 ml, 17,49 mmol) a una solución fría (-78° C) de 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de *terc*-butilo (producto bruto del Paso 6) en tetrahidrofurano (60,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78° C durante 10 min antes de añadir cloroformiato de metilo (1,7 ml, 21,9 mmol). Después de agitar a -78° C durante 30 min, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de

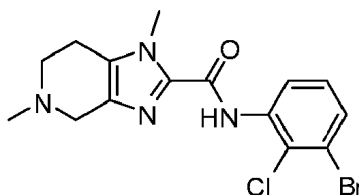
NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 100% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₄H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 296.2; encontrado 296.3.

Paso 8: 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de *tert*-butilo



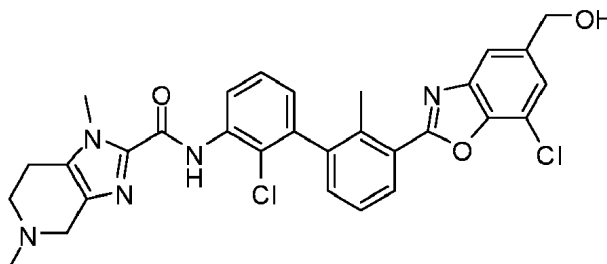
Se añadió *tert*-butoxido de potasio en THF (1,0 M, 3,39 ml, 3,39 mmol) a una solución de 2-metil-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-*tert*-butilo (500 mg, 1,69 mmol) y 3-bromo-2-cloroanilina (Astatech, N° de cat. CL9068; 348 mg, 1,69 mmol) en tetrahydrofurano (12,0 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₉H₂₃BrClN₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 469.1; encontrado 469.1.

Paso 9: N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se agitó una solución de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 0,64 mmol) en ácido trifluoroacético (0,2 ml) y diclorometano (0,4 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en THF (1,0 ml). Se añadieron sucesivamente formaldehído al 37% en peso en agua (0,48 ml, 6,39 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (406 mg, 1,92 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₅H₁₇BrClN₄O (M+H)⁺: m/z = 383.0; encontrado 383.0.

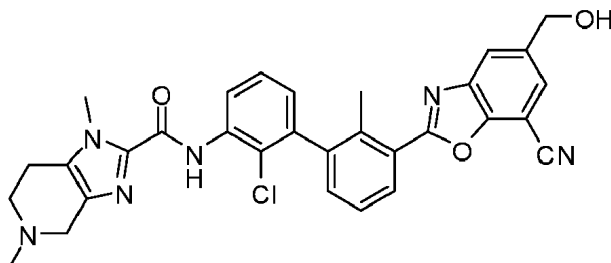
Paso 10: N-(2-cloro-3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



A una mezcla de N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0,391 mmol), (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (Paso 5: 188 mg, 0,469 mmol) y dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (17,7 mg, 0,023 mmol) en t-BuOH (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (255 mg, 0,782 mmol) y unas pocas gotas de agua. La mezcla de la reacción se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 100° C durante 5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con

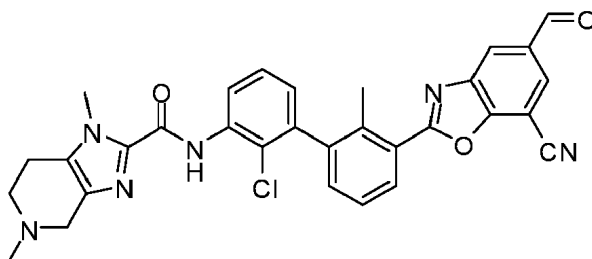
acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 10% de metanol en DCM para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₀H₂₈Cl₂N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 576.2 ; encontrado 576.1.

Paso 11: *N*-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se purgó una mezcla de *N*-(2-cloro-3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (140 mg, 0,24 mmol), tBuXPhos Pd G3 (19,3 mg, 0,024 mmol), trihidrato de hexacianoferrato(II) de potasio (103 mg, 0,24 mmol) y acetato de potasio (4,8 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml)/agua (3,0 ml) con nitrógeno y luego se agitó a 100° C durante 1 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₁H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 567.2; encontrado 567.2.

Paso 12: *N*-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



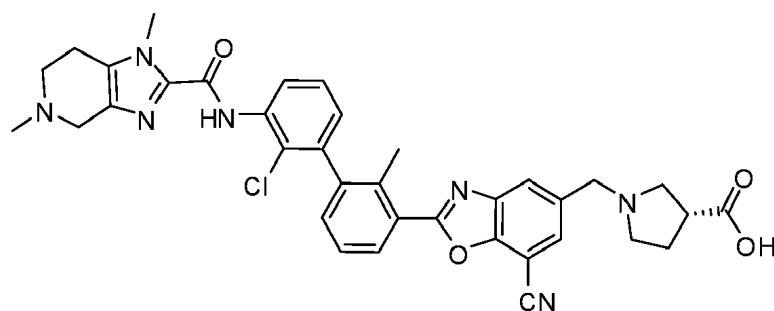
A una solución agitada de *N*-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (140,0 mg, 0,247 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (207 mg, 2,47 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (157 mg, 0,370 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el paso siguiente directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₁H₂₆ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 565.2; encontrado 565.1.

Paso 13: ácido (S)-1-((2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

A una solución de *N*-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (65 mg, 0,115 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido (S)-pirrolidina-3-carboxílico (66,2 mg, 0,575 mmol) y DIEA (0,161 ml, 0,920 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 60 min y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (73,1 mg, 0,345 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (pH=2, MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₆H₃₅ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 664.2; encontrado 664.2.

Ejemplo 2

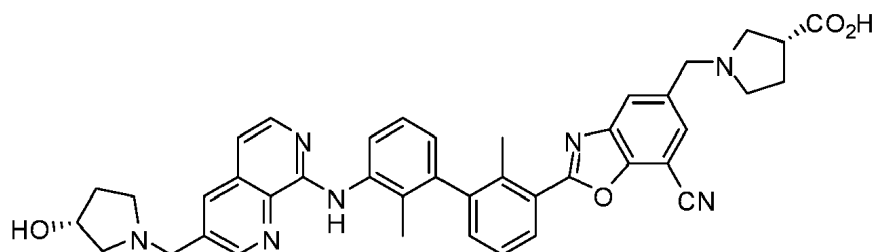
Ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



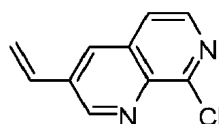
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 ácido con (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico reemplazando al ácido (*S*)-pirrolidin-3-carboxílico en el Paso 13. Se purificó mediante HPLC preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculada para $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 664.2; encontrado 664.3.

Ejemplo 3

Ácido (*R*)-1-((7-ciano-2-(3'-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

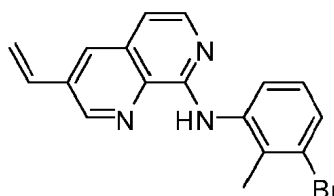


Paso 1: 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridina



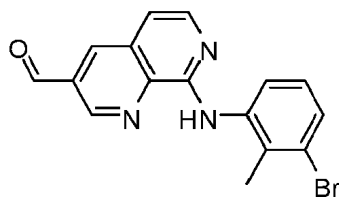
Se purgó una mezcla de 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (PharmaBlock, N° de cat. PBLJ2743: 1221 mg, 5,01 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (927 mg, 6,02 mmol), carbonato de sodio (1329 mg, 12,54 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (290 mg, 0,25 mmol) en *t*-butanol (12 ml) y agua (12 ml) con nitrógeno y se selló. Se agitó a 90° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{10}H_8ClN_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 191.0; encontrado 191.0.

Paso 2: N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-vinil-1, 7-naftiridin-8-amina



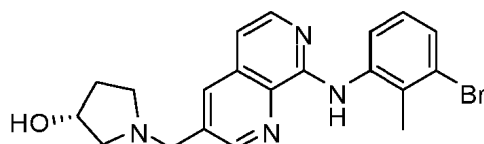
Se calentó una mezcla de 3-bromo-2-metilnilina (139 mg, 0,74 mmol), 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridina (142 mg, 0,74 mmol) y HCl en dioxano (4,0 M, 186 μ l, 0,74 mmol) en *t*-butanol (3,7 ml) a 130° C durante 2 h. Luego, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM. La reacción se inactivó con solución acuosa de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se usó directamente para el paso siguiente. LC-MS calculada para $C_{17}H_{15}BrN_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 340.0; encontrado 340.1.

Paso 3: 8-(3-bromo-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído



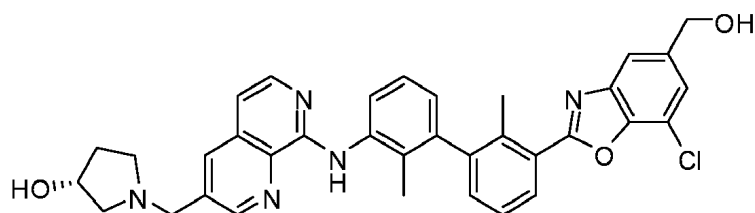
Se cargó un vial con N-(3-bromo-2-metilfenil)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amina (281 mg, 0,826 mmol), una barra de agitación, 1,4-dioxano (6,2 ml) y agua (2,0 ml). A esta suspensión se le añadió tetróxido de osmio (4% p/p en agua, 324 μ l, 0,041 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se añadió peryodato de sodio (883 mg, 4,13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 342,0; encontrado 342,0.

Paso 4: (R)-1-((8-(3-bromo-2-metilfenilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



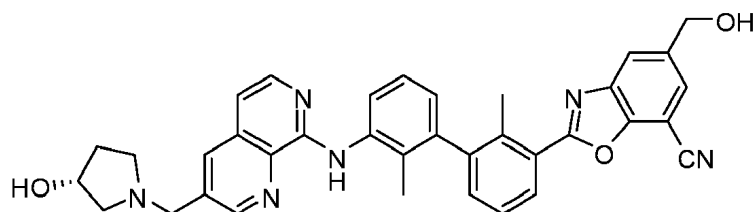
Se agitó una mezcla de 8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (102 mg, 0,298 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (51,9 mg, 0,596 mmol) en DCM (1490 μ l) a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,447 mmol) y ácido acético (25,0 μ l, 0,447 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa de NH_4OH y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO_4 , luego se filtraron. Se concentró el filtrado y se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}$ (M+H)⁺: m/z = 413,1; encontrado 413,1.

Paso 5: (R)-1-((8-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



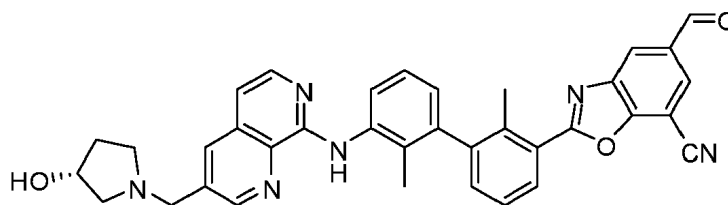
Se purgó una mezcla de (R)-1-((8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (419 mg, 1,01 mmol), (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (Ejemplo 1, Paso 5: 611 mg, 1,12 mmol), carbonato de sodio (269 mg, 2,53 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (117 mg, 0,101 mmol) en agua (1,7 ml) y 1,4-dioxano (8,4 ml) con N_2 y luego se agitó a 100° C durante 4 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 15% de MeOH/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z = 606,2; encontrado 606,4.

Paso 6: (R)-5-(hidroximetil)-2-(3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



Se agitó y se calentó a 100° C durante 4 h una mezcla de (*R*)-1-((8-((3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (79 mg, 0,13 mmol), metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (10,4 mg, 0,013 mmol), hexacianoferrato(II) de potasio trihidrato (55,1 mg, 0,130 mmol) y acetato de potasio (2,6 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (650 µl) y agua (650 µl). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y luego se filtraron. Se concentró el filtrado. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 0-8% en DCM) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₆H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 597.3; encontrado 597.2.

Paso 7: (*R*)-5-formil-2-(3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



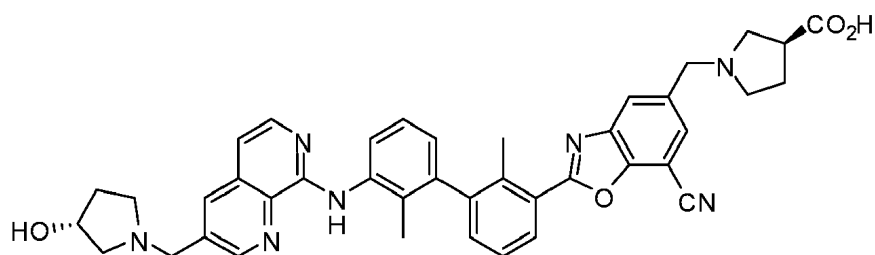
Se agitó una suspensión de (*R*)-5-(hidroximetil)-2-(3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (72 mg, 0,12 mmol) y dióxido de manganeso (231 mg, 2,65 mmol) en DCM (1,2 ml) a 45° C durante 25 min. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® y luego se concentró para producir un residuo bruto, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₆H₃₁N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 595.2; encontrado 595.2.

Paso 8: Ácido (*R*)-1-((7-ciano-2-(3'-(3-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino))-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de (*R*)-5-formil-2-(3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (72 mg, 0,12 mmol), ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico (27,9 mg, 0,242 mmol) y trietilamina (34 µl, 0,24 mmol) en DCM (800 µl). Luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (38,5 mg, 0,182 mmol) y ácido acético (10,5 µl, 0,18 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₁H₄₀N₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 694.3; encontrado 694.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.07 (s, 1H), 8.55 - 8.48 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 3H), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.86 - 4.36 (m, 5H), 3.88 - 3.00 (m, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 2H).

Ejemplo 4

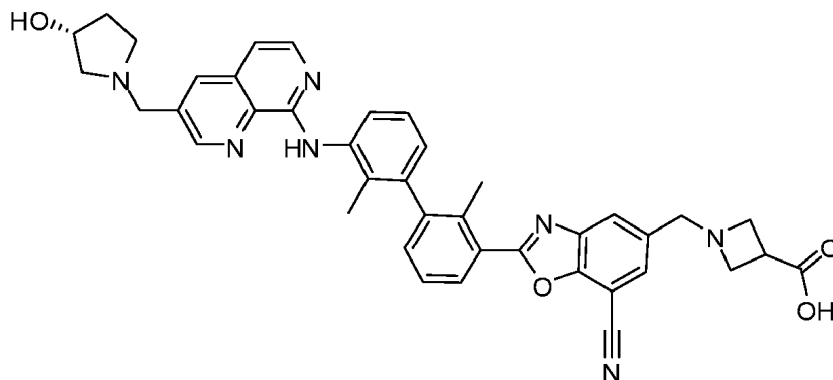
Ácido (*S*)-1-((7-ciano-2-(3'-(3-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 3 con ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico reemplazando al ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico en el Paso 8. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal TFA. LC-MS calculada para $C_{41}H_{40}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 694.3 ; encontrado 694.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.37 (m, 5H), 3.77 - 3.06 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 1.82 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

Ejemplo 5

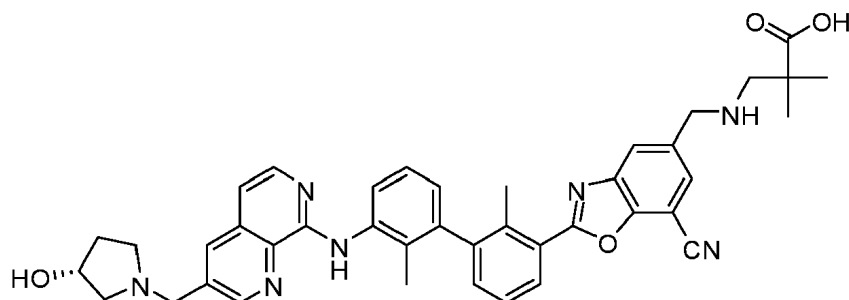
Ácido (R)-1-((7-ciano-2-(3'-(3-((3-hidroxi-1-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)azetidina-3-carboxílico



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 3 con ácido azetidina-3-carboxílico reemplazando al ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico en el Paso 8. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{40}H_{38}N_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 680.3 ; encontrado 680.3.

Ejemplo 6

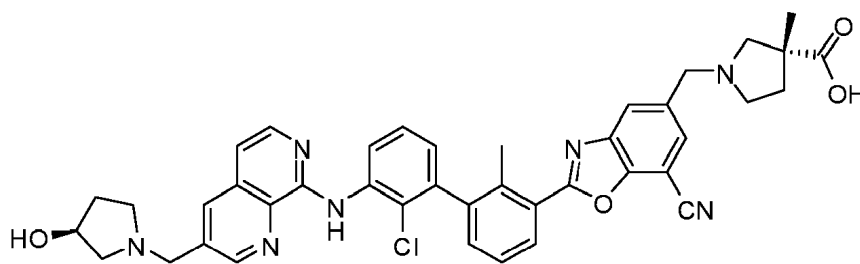
Ácido (R)-3-((7-ciano-2-(3'-(3-((3-hidroxi-1-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metilamino)-2,2-dimetilpropanoico



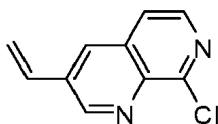
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 3 con ácido 3-amino-2,2-dimetilpropanoico reemplazando al ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico en el Paso 8. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₁H₄₂N₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 696.3 ; encontrado 696.3.

Ejemplo 7

Ácido (*R*)-1-((2-(2'-cloro-3'-(3-(((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

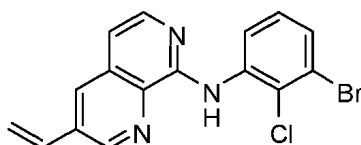


Paso 1: 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridina



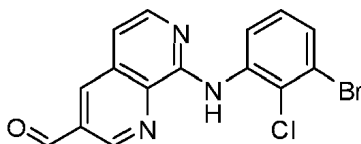
Se desgasificó y selló una mezcla de 3-bromo-8-cloro-1,7-naftiridina (PharmaBlock, N° de cat. PBLJ2743: 770 mg, 3,16 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (584 mg, 3,79 mmol), carbonato de sodio (838 mg, 7,91 mmol) y *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio (0) (183 mg, 0,158 mmol) en *t*-butanol (8 ml) y agua (8 ml). Se agitó a 80° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₀H₈ClN₂ (M+H)⁺: m/z = 191.0; encontrado 191.0.

Paso 2: N-(3-bromo-2-clorofenil)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amina



Se calentó a 120° C durante 2 h una mezcla de 3-bromo-2-cloroanilina (Astatech, N° de cat. CL9068; 536 mg, 2,59 mmol), 8-cloro-3-vinil-1,7-naftiridina (471 mg, 2,47 mmol) y HCl 4M en dioxano (618 µl, 2,47 mmol) en *t*-butanol (12,4 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, luego se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₁₆H₁₂BrClN₃ (M+H)⁺: m/z = 360.0; encontrado 360.0.

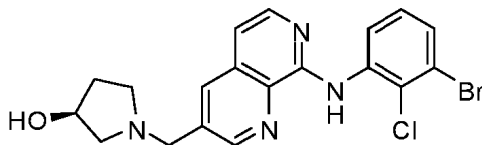
Paso 3: 8-(3-bromo-2-clorofenilamino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído



A la solución de N-(3-bromo-2-clorofenil)-3-vinil-1,7-naftiridin-8-amina (135 mg, 0,374 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) y agua (0,9 ml) se le añadió tetróxido de osmio (4% p/p en agua, 147 µl, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se añadió peryodato de sodio (400 mg, 1,872 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se usó

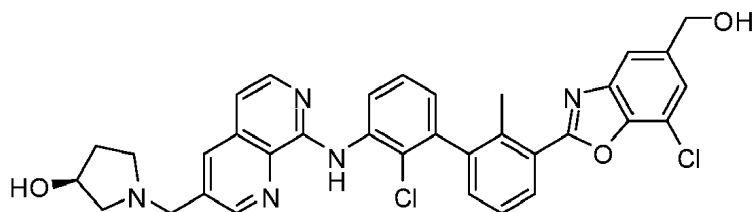
directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{15}H_{10}BrClN_3O$ ($M+H$)⁺: m/z = 362.0; encontrado 362.0.

Paso 4: *(S)*-1-((8-(3-bromo-2-clorofenilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



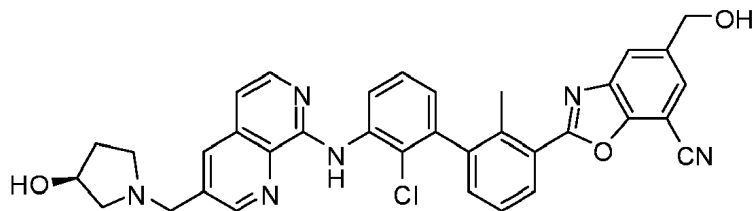
Se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h una mezcla de 8-((3-bromo-2-clorofenil)amino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (384 mg, 1,06 mmol) y *(S)*-pirrolidin-3-ol (185 mg, 2,12 mmol) en DCM (5,3 ml). Luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (337 mg, 1,59 mmol) y ácido acético (91 μ l, 1,59 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NH_4OH y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$, luego se filtraron. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 8% de MeOH/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{19}H_{19}BrClN_4O$ ($M+H$)⁺: m/z = 433.0; encontrado 433.0.

Paso 5: *(S)*-1-((8-(2-cloro-3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



Se purgó con N_2 una mezcla de *(S)*-1-((8-(3-bromo-2-clorofenilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (10,3 mg, 0,024 mmol), (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (Ejemplo 1, paso 5: 9,5 mg, 0,024 mmol), carbonato de sodio (6,30 mg, 0,059 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2,75 mg, 2,377 μ mol) en agua (40 μ l) y 1,4-dioxano (200 μ l) y luego se agitó a 100^o C durante 1 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se filtró. Se concentró el filtrado para dar un residuo bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 15% de MeOH/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{34}H_{30}Cl_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 626.2; encontrado 626.2.

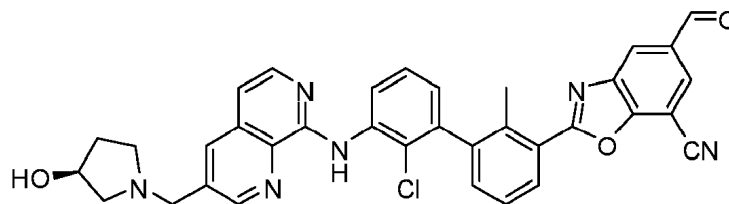
Paso 6: *(S)*-2-(2'-cloro-3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)tetil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2-metilbifenil-3-il)-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



Se agitó y calentó a 100^o C durante 1 h una mezcla de *(S)*-1-((8-((2-cloro-3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (114 mg, 0,182 mmol), metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (14,4 mg, 0,018 mmol), hexacianoferrato(II) de potasio trihidrato (77 mg, 0,18 mmol) y acetato de potasio (3,6 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (910 μ l) y agua (910 μ l). Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y luego se filtraron. Se concentró el filtrado y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (0-8% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{35}H_{30}ClN_6O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 617.2; encontrado 617.4.

Paso 7: *(S)*-2-(2'-cloro-3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)tetil)-7-naftiridin-8-ilamino)-2-metilbifenil-3-il)-5-

formilbenzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



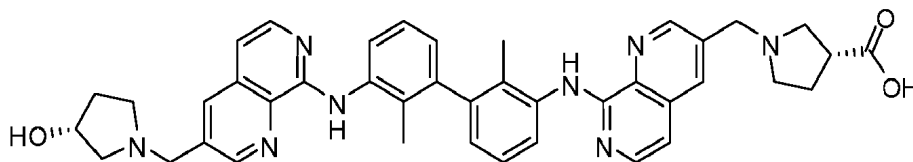
Se agitó a 45° C durante 15 min una suspensión de (S)-2-(2'-cloro-3'-((3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (64 mg, 0,104 mmol) y dióxido de manganeso (198 mg, 2,28 mmol) en DCM (1,0 ml). La reacción se filtró a través de una almohadilla corta de Celite® y luego se concentró para producir un residuo bruto, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₅H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 615.2; encontrado 615.2.

Paso 8: Ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-3'-((3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

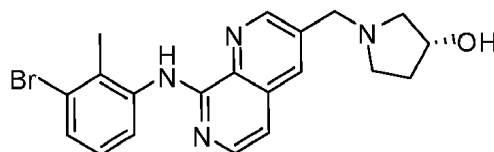
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de (S)-2-(2'-cloro-3'-((3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-formilbenzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (10,2 mg, 0,017 mmol), ácido (R)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (J&W Phamlab, N° 75R0495: 6,4 mg, 0,050 mmol) y trietilamina (6,9 µl, 0,050 mmol) en DCM (120 µl). Luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (10,5 mg, 0,050 mmol) y ácido acético (3,0 µl, 0,050 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₁H₃₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 728.3; encontrado 728.3.

Ejemplo 8

Ácido (R)-1-((8-((3'-((3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

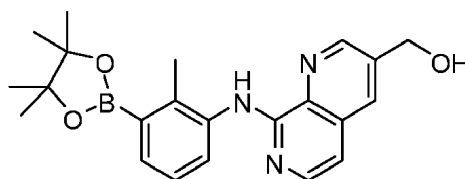


Paso 1: (R)-1-((8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



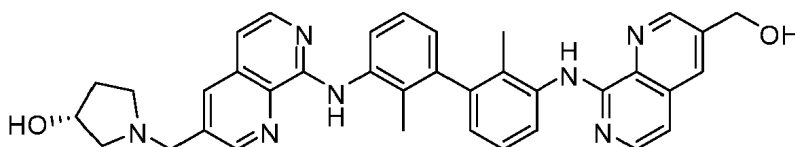
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (Ejemplo 3, Paso 3; 0,100 g, 0,292 mmol) y (R)-3-hidroxi-pirrolidina (Combi -Blocks, N° AM-2005: 0,025 g, 0,292 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,461 ml) y N,N diisopropiletilamina (0,051 ml, 0,292 mmol). Se añadió cuidadosamente en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,093 g, 0,438 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, luego se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Luego, la mezcla se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo/IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (0→30% de metanol/DCM). LC-MS calculada para C₂₀H₂₂BrN₄O (M+H)⁺: m/z = 413.1; encontrado 413.1.

Paso 2: (8-((2-metil-3-(4,4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metanol



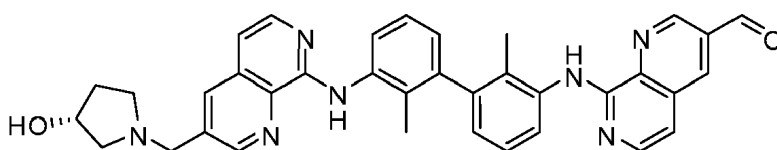
Se cargó con nitrógeno y se agitó a 110° C durante 2 h una mezcla de (8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metanol (Affinity Research Chemicals, N° ARI-0169: 0,300 g, 0,872 mmol), bis(pinacolato)diboro (Aldrich, N° 473294: 0,266 g, 1,046 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,071 g, 0,087 mmol) y acetato de potasio (0,214 g, 2,179 mmol). El producto bruto se diluyó con DCM y luego se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado y el residuo resultante se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₂H₂₇BN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 392.2; encontrado 392.3.

Paso 3: (R)-1-((8-((3'-((3-(hidroximetil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dirnetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



A un vial se le añadió (8-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metanol (0,162 g, 0,414 mmol), (R)-1-((8-((3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (0,163 g, 0,394 mmol), carbonato de sodio acuoso 1 M (0,789 mmol), [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio (II) (0,029 g, 0,039 mmol) y 1,4-dioxano (3,48 ml). La mezcla se desgasificó, se selló y se calentó a 90° C mientras se agitaba durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido naranja. LC-MS calculada para C₃₆H₃₆N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 598.3; encontrado 598.4.

Paso 4: (R)-8-((3'-((3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído



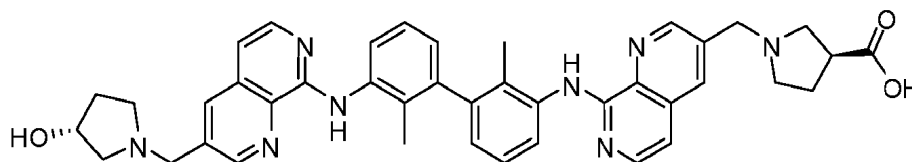
A una solución de (R)-1-((8-((3'-((3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (0,0715 g, 0,120 mmol) en DCM (1,196 ml) se le añadió dióxido de manganeso (0,208 g, 2,392 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45° C durante 30 min. Después de enfriarla, la mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró el filtrado. El sólido naranja bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₆H₃₄N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 596.3; encontrado 596.5.

Paso 5: Ácido (R)-1-((8-((3'-((3-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino))-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

A un vial se le añadió (R)-8-((3'-((3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridina-3-carbaldehído (0,013 g, 0,022 mmol), ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (Combi-Blocks, N° ST-7698: 7,5 mg, 0,065 mmol), 1,2-dicloroetano (0,336 ml) y trietilamina (9,13 µl, 0,065 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (0,023 g, 0,109 mmol) y ácido acético (3,75 µl, 0,065 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, luego la mezcla se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₁H₄₃N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 695.3; encontrado 695.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.72 (br s, 2H), 9.11 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 8.02 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 3.82 - 3.08 (m, 10H), 2.38 - 2.18 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.05 - 1.82 (m, 2H).

Ejemplo 9

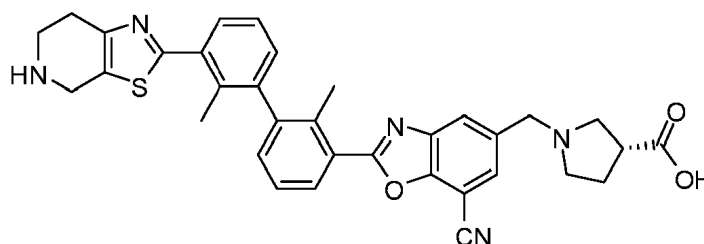
Ácido (S)-1-((8-((3'-((3-(((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



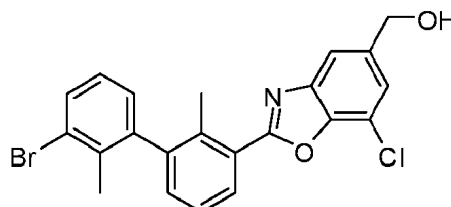
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 8 con ácido (S)-pirrolidin-3-carboxílico (Combi-Blocks, #ST-1381) reemplazando al ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico en el Paso 5. La reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{41}H_{43}N_9O_3$ (M+H)⁺: m/z = 695.3 ; encontrado 695.3.

Ejemplo 10

Ácido (R)-1-((7-ciano-2-(2,2'-dimetil-3'-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-il)bifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

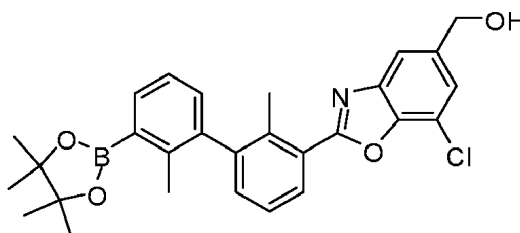


Paso 1: (2-(3'-bromo-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)metanol



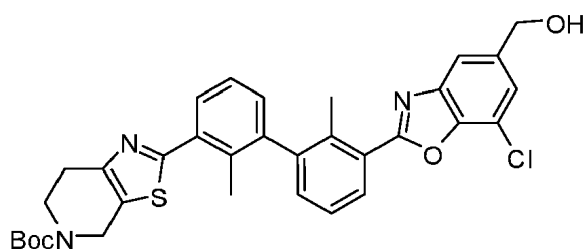
A una solución de (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (Ejemplo 1, Paso 5: 11,3 g, 28,4 mmol) y 1,3-dibromo-2-metilbenceno (14,17 g, 56,7 mmol) en H₂O (30 ml) y 1,4-dioxano (120 ml) se le añadió Na₂CO₃ (6,01 g, 56,7 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,316 g, 2,84 mmol). La mezcla resultante se agitó en un vial cerrado purgado con argón a 100° C durante 1,5 h. La mezcla de la reacción se concentró, seguido de extracción con diclorometano (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/diclorometano del 0% al 40% para dar (2-(3'-bromo-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)metanol (10,2 g, 23,0 mmol, 81% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{22}H_{18}BrClNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 442.0; encontrado 442.1.

Paso 2: (7-cloro-2-(2,2'-dimetil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metanol



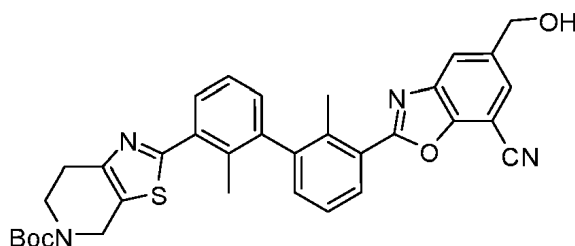
Se disolvió 2-(3'-bromo-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-7-clorobenzo[d]oxazol-5-il)metanol (6,52 g, 14,7 mmol) en dioxano (14,7 ml) para dar una solución de color amarillo pálido. Se añadieron a la mezcla de la reacción B₂Pin₂ (4,49 g, 17,7 mmol), acetato de potasio (2,89 g, 29,5 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,20 g, 1,47 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C. Después de 12 h, se añadió a la mezcla de la reacción NaHCO₃ saturado (25 ml) seguido de extracción con diclorometano (25 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano del 0% al 60% para dar 7-cloro-2-(2,2'-dimetil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (6,33 g, 12,9 mmol, 88% de rendimiento) como una espuma amarilla. LC-MS calculada para C₂₈H₃₀BClNO₄ (M+H)⁺: m/z = 490.2; encontrado 490.1.

Paso 3: 2-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



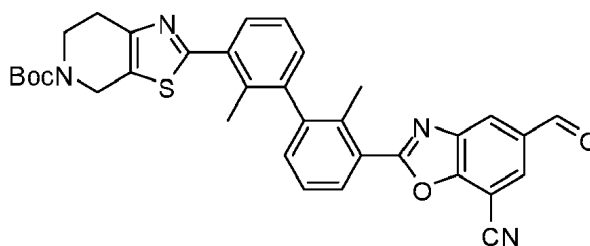
Se agitaron en un vial cerrado purgado con argón a 100° C durante 1 h 7-cloro-2-(2,2'-dimetil-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (2,98 g, 6,08 mmol), 2-bromo-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (AstaTech, N° de cat. AB1021: 2,33 g, 7,29 mmol), Na₂CO₃ (1,29 g, 12,2 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (496 mg, 0,608 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado (50 ml) a la mezcla de la reacción seguido de extracción con diclorometano (25 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano del 0% al 60% para dar 2-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,80 g, 2,99 mmol, 49,2% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₃₃H₃₃ClN₃O₄S (M+H)⁺: m/z = 602.2; encontrado 602.1.

Paso 4: 2-(3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



En un vial de 4 dram se disolvieron 2-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 1,50 mmol) e hidrato de ferrocianuro(II) de potasio (947 mg, 2,24 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (4,5 ml). A la mezcla de la reacción se le añadieron acetato de potasio (367 mg, 3,74 mmol) y metanosulfonato de [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (119 mg, 0,15 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100° C. Después de 2 h, se añadió NaHCO₃ saturado (15 ml) a la mezcla de la reacción seguido de extracción con diclorometano (10 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano del 10% al 60% para dar 2-(3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (702 mg, 1,18 mmol, 79% de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS calculada para C₃₄H₃₃N₄O₄S (M+H)⁺: m/z = 593.2; encontrado 593.1.

Paso 5: 2-(3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



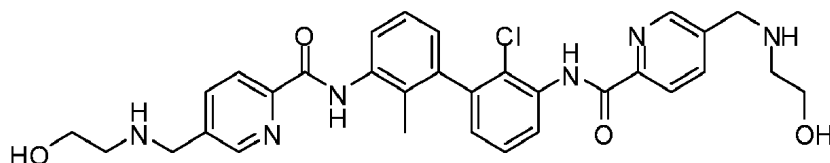
A una solución de 2-(3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,253 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (161 mg, 0,380 mmol). Después de 1 h, se añadió NaHCO₃ saturado (5 ml) a la mezcla de la reacción seguido de extracción con diclorometano (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El producto bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₄H₃₁N₄O₄S (M+H)⁺: m/z = 591.2 ; encontrado 591.3.

Paso 6: Ácido (R)-1-((7-ciano-2-(2,2'-dimetil-3'-(4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-il)bifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

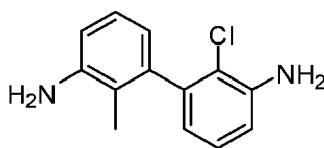
A una mezcla de 2-(3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3a,6,7,7a-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-5(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (55 mg, 0,093 mmol), ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico (16,0 mg, 0,139 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (19,7 mg, 0,093 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA). Después de eliminar el solvente, el residuo se trató con TFA/DCM 1:1 (2 ml) durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa (pH 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₄H₃₂N₅O₃S (M+H)⁺: m/z = 590.2; encontrado 590.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.42 - 8.39 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Ejemplo 11

N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-((2-hidroxiethylamino)metil)picolinamida)

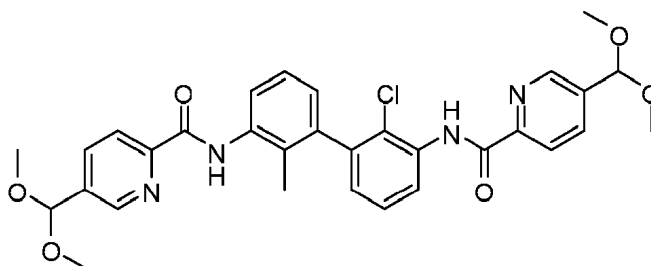


Paso 1: 2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diamina



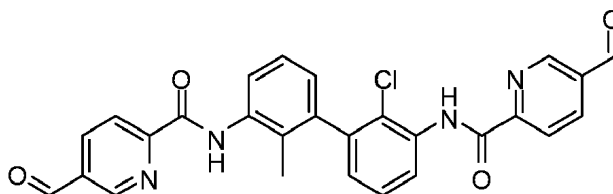
Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (28,2 mg, 0,039 mmol) a una mezcla de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (Combi-Blocks, N° de cat. PN-9127; 90 mg, 0,386 mmol), 3-bromo-2-cloroanilina (Astatech, N° de cat. CL9068; 80 mg, 0,386 mmol), carbonato de sodio (82 mg, 0,772 mmol) en 1,4-dioxano (1072 µl) y agua (214 µl). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 90° C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 20% de EtOAc en DCM. LC-MS calculada para C₁₃H₁₄ClN₂ (M+H)⁺: m/z = 233.1; encontrado 233.1.

Paso 2: N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-(dimetoximetil)picolinamida)



Se añadió terc-butoxido de potasio en THF (851 μ l, 0,851 mmol) a una solución anhidra en THF (773 μ l) de 5-(dimetoximetil)picolinato de metilo (Combi-Blocks, N° de cat. QY-1318; 163 mg, 0,773 mmol) y 2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diamina (90 mg, 0,387 mmol) en N_2 a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el producto deseado, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{31}H_{32}ClN_4O_6$ (M+H)⁺: m/z = 591.2; encontrado 591.1.

Paso 3: N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-formilpicolinamida)



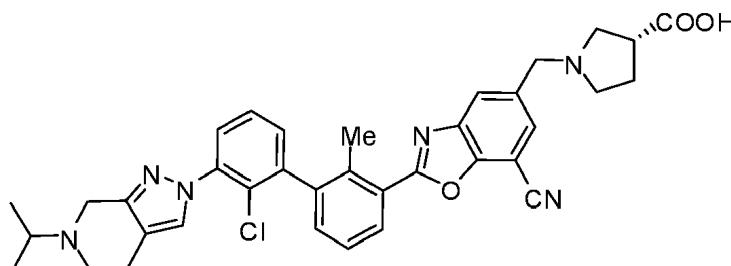
Se añadió TFA (0,029 ml, 0,380 mmol) a una solución en DCM (0,760 ml) de N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(5-(dimetoximetil)picolinamida) (0,225 g, 0,38 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida después de 2 h. El residuo se diluyó con DCM y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto deseado, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{27}H_{20}ClN_4O_4$ (M+H)⁺: m/z = 499.1; encontrado 499.1.

Paso 4: N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-((2-hidroxiethylamino)metil) picolinamida)

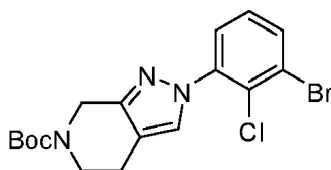
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,042 g, 0,200 mmol) a una mezcla de N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(5-formilpicolinamida) (0,040 g, 0,08 mmol) y etanolamina (0,019 ml, 0,320 mmol) en DCM (0,400 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{31}H_{34}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 589.2; encontrado 589.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.73 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.84 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 8.44 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 4H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

Ejemplo 12

Ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-3'-(6-isopropil-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

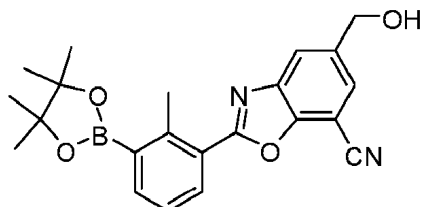


Paso 1: 2-(3-bromo-2-clorofenil)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo



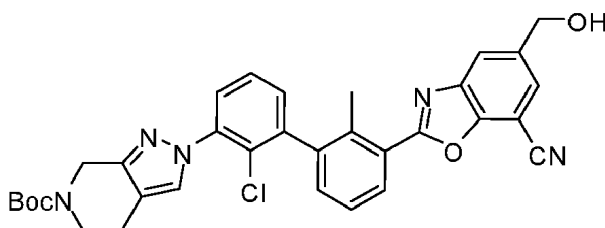
Se desgasificó una mezcla de 1,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0,672 mmol; Astatech, N° de cat. 79248), fosfato de potasio tribásico (428 mg, 2,015 mmol), 1,3-dibromo-2-clorobenceno (363 mg, 1,344 mmol) y yoduro de cobre (I) (12,79 mg, 0,067 mmol) y se rellenó con N₂ 3 veces. A la mezcla se le añadió *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (42,4 µl, 0,134 mmol) y tolueno (2239 µl). La mezcla se dejó en agitación a 110° C durante la noche. Después de enfriar a ta, la mezcla se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-80% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₇H₂₀BrClN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 412.0; encontrado 412.0.

Paso 2: 5-(hidroximetil)-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



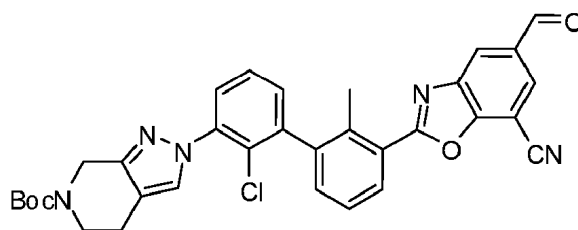
Se purgó una mezcla de (7-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanol (Ejemplo 1, Paso 5: 455 mg, 0,85 mmol), [(2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio (II) (67,8 mg, 0,085 mmol), hexacianoferrato (II) de potasio trihidrato (361 mg, 0,85 mmol) y acetato de potasio (10,67 µl, 0,171 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) y agua (6,0 ml) con nitrógeno y se agitó a 100° C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se usó directamente para el paso siguiente. LC-MS calculada para C₂₂H₂₄BN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 391.2; encontrado 391.2.

Paso 3: 2-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-6(7H)-carboxilato de terc-butilo



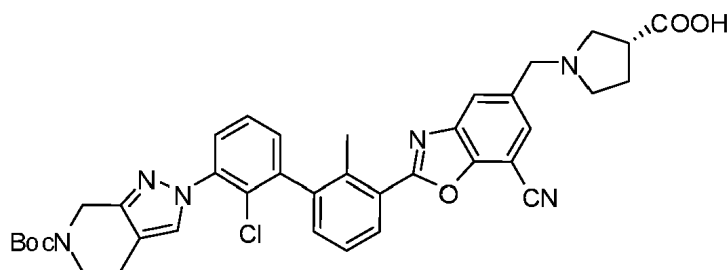
Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (7,32 mg, 10,00 µmol) a una mezcla de 5-(hidroximetil)-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (0,039 g, 0,100 mmol), 2-(3-bromo-2-clorofenilo)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,041 g, 0,10 mmol), carbonato de sodio (0,021 g, 0,200 mmol) en 1,4-dioxano (0,278 ml) y agua (0,056 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 90° C durante 2 h. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₃H₃₁ClN₅O₄ (M+H)⁺: m/z = 596.2; encontrado 596.3.

Paso 4: 2-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-6(7H)-carboxilato de terc-butilo



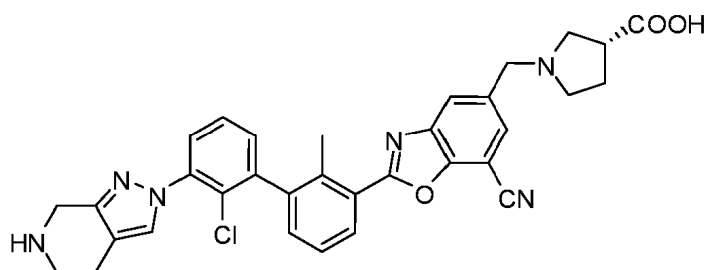
Se añadió peryodinato de Dess-Martin (0,064 g, 0,150 mmol) a una solución en DCM (0,333 ml) de 2-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,060 g, 0,1 mmol) y bicarbonato de sodio (0,025 g, 0,300 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 80% de EtOAc en hexanos. LC-MS calculada para $C_{33}H_{29}ClN_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 594.2; encontrado 594.2.

Paso 5: ácido (R)-1-((2-(3'-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)-2'-cloro-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 2-(2-cloro-3'-(7-ciano-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-4,5-dihidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (15 mg, 0,025 mmol) y ácido (R)-pirrolidin-3-carboxílico (5,81 mg, 0,050 mmol), base de Hünig (8,82 µl, 0,050 mmol) en DCM (252 µl). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (8,03 mg, 0,038 mmol). Después de 2 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua y se volvió a extraer con DCM/*i*PrOH. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y el residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{38}H_{38}ClN_6O_5$ (M+H)⁺: m/z = 693.3; encontrado 693.3.

Paso 6: Ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)bifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



Se añadieron 0,5 ml de TFA a una solución de DCM (1 ml) de ácido (R)-1-((2-(3'-(6-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)-2'-cloro-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico (14 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se concentró y se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{33}H_{30}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 593.2; encontrado 593.1.

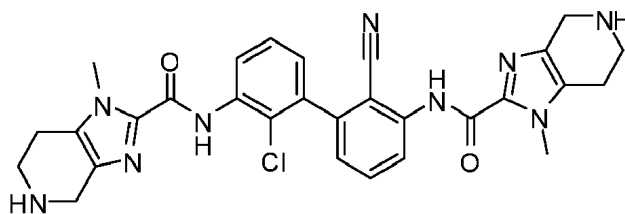
Paso 7: Ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-3'-(6-isopropil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)-2-metilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

Se dejó en agitación durante 2 horas una mezcla de ácido (R)-1-((2-(2'-cloro-2-metil-3'-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridina-2-il)bifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico (10 mg, 0,017 mmol) y acetona (2,4 µl, 0,034 mmol) en DCM (169 µl). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (7,0 mg, 0,034 mmol). Después de 2 h, la mezcla se concentró y se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC

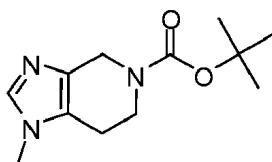
preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{36}H_{36}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 635.2; encontrado 635.3.

Ejemplo 13

N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina-2-carboxamida)

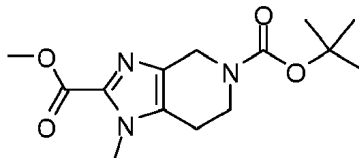


Paso 1: 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



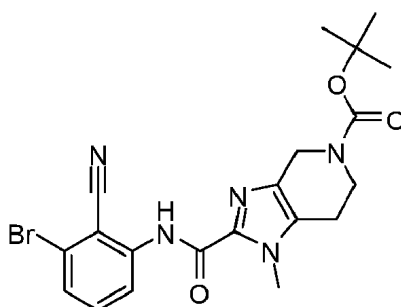
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (Accela, N° de cat. SY032476: 2,0 g, 14,58 mmol), (Boc)₂O (3,38 ml, 14,58 mmol) en diclorometano (60 ml). La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó para el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS calculada para C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 238.2; encontrado 238.2.

Paso 2: 2-metil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo



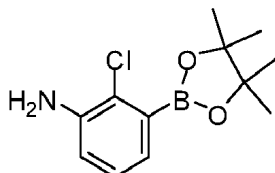
Se añadió *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 7,0 ml, 17,49 mmol) a una solución fría (-78° C) del producto bruto del Paso 1 en tetrahidrofurano (60,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a -78° C durante 10 min antes de añadir cloroformiato de metilo (1,7 ml, 21,9 mmol). Después de agitar a -78° C durante 30 min, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80% en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,1 g). LCMS calculada para C₁₄H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 296.2; encontrado 296.3.

Paso 3: 2-((3-bromo-2-cianofenil)carbamoil)-1-metil-1, 4,6, 7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



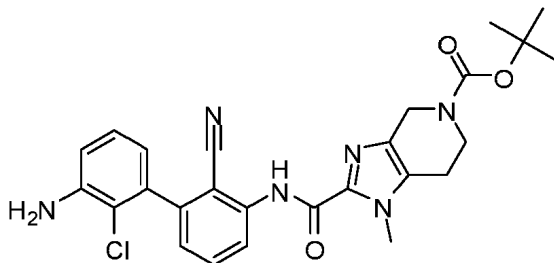
Se añadió terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,677 ml, 0,677 mmol) a una solución de 2-metil 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo (Paso 2: 100 mg, 0,339 mmol) y 2-amino-6-bromobenzonitrilo (66,7 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano (13,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el producto deseado (140 mg, 90% de rendimiento). LCMS calculada para C₂₀H₂₃BrN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 460.1/462.1; encontrado 460.2/462.2.

Paso 4: 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)anilina



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 3-bromo-2-cloroanilina (1,0 g, 4,84 mmol), 4,4,5,5,4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborlanil] (1,48 g, 5,81 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejo con diclorometano (1:1) (0,40 g, 0,484 mmol) y acetato de potasio (1,43 g, 14,53 mmol) en 1,4-dioxano (24,2 ml) y luego se agitó a 100° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el producto deseado (0,85 g, 69% de rendimiento). LC-MS calculada para C₁₂H₁₈BClNO₂ (M+H)⁺: m/z = 254.1; encontrado 254.1.

Paso 5: 2-((3'-amino-2'-cloro-2'-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 2-((3-bromo-2'-ciano[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 3: 300 mg, 0,652 mmol), 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)anilina (Paso 4: 198 mg, 0,782 mmol), carbonato de sodio (207 mg, 1,955 mmol) y [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (99 mg, 0,130 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (3,0 ml) y luego se agitó a 110° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos para proporcionar el producto deseado (249 mg, rendimiento del 75%). LC-MS calculada para C₂₆H₂₈ClN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 507.2; encontrado 507.2.

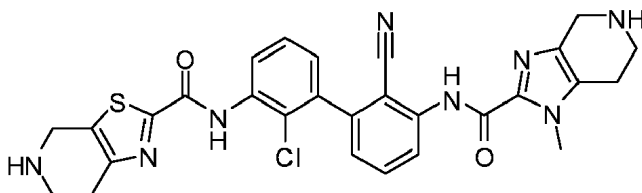
Paso 6: N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)

Se añadió terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 39,4 µl, 0,039 mmol) a una solución de 2-((3'-amino-2'-cloro-2'-ciano[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 5: 10 mg, 0,020 mmol) y 2-metil 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo (Paso 2: 7,0 mg, 0,024 mmol) en tetrahidrofurano (0,10 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,10 ml, 0,394 mmol). Después de agitar a 50° C durante 2 h, la mezcla de la reacción se concentró y purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₉H₂₉ClN₉O₂ (M+H)⁺: m/z = 570.2; encontrado 570.2. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.21 (br, 2H), 8.34 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.49

(m, 4H), 2.99 - 2.93 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 14

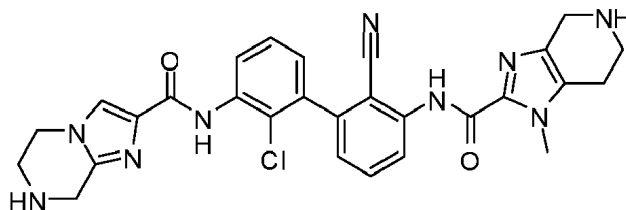
5 N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida



15 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 13 con 2-metil 6,7-dihidrotiazolo[5,4-c]piridina-2,5(4H)-dicarboxilato de 5-(terc-butilo) reemplazando al 2-metilo 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo en el paso 6. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{26}ClN_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 573.2; encontrado 573.2.

Ejemplo 15

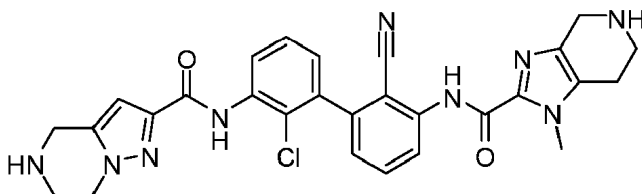
25 N-(2'-cloro-2-ciano-3'-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



35 Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 13 con 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato de etilo reemplazando al 2-metil 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo en el Paso 6. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{27}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 556.2; encontrado 556.4.

Ejemplo 16

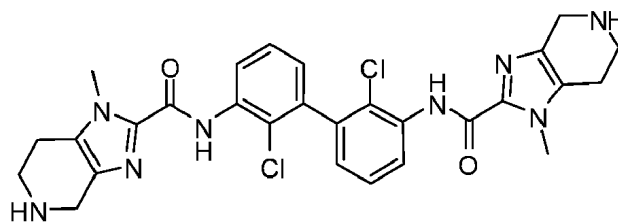
45 N-(2'-cloro-2-ciano-3'-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



55 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (10,3 µl, 0,059 mmol) a una solución de ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxílico (AstaTech, N° de cat. 74720: 10,5 mg, 0,039 mmol), hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (18,7 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,3 ml), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 2-((3'-amino-2'-cloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 13, Paso 5: 10 mg, 0,020 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (0,10 ml, 0,394 mmol). Después de agitar a 50° C durante 2 h, la mezcla de la reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{27}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 556.2; encontrado 556.2.

Ejemplo 17

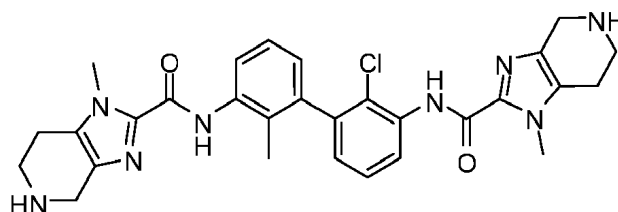
N,N'-(2,2'-diclorobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 13 con 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando al 2-amino-6-bromobenzonitrilo en el Paso 3. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+ TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{28}H_{29}Cl_2N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 579.2; encontrado 579.3.

Ejemplo 18

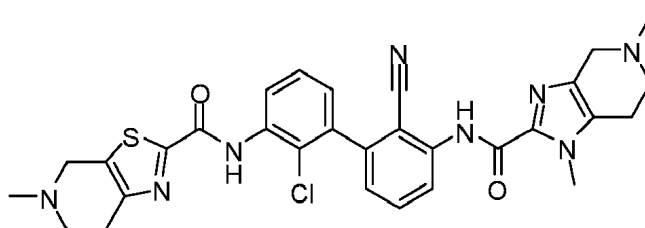
N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c] piridina-2-carboxamida)



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 13 con 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando al 2-amino-6-bromobenzonitrilo en el Paso 3 y con 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina reemplazando a la 2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina en el Paso 5. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{29}H_{32}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 559.2; encontrado 559.4.

Ejemplo 19

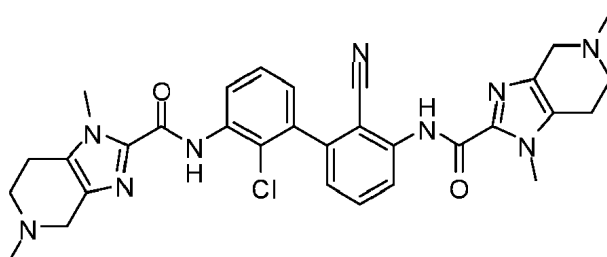
N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (9,2 µl, 0,052 mmol) a una suspensión de N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 14: 6 mg, 10,47 µmol) y formaldehído al 37% en peso en agua (6,2 µl, 0,084 mmol) en tetrahydrofurano (0,10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,1 mg, 0,052 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{30}H_{30}ClN_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 601.2; encontrado 601.3.

Ejemplo 20

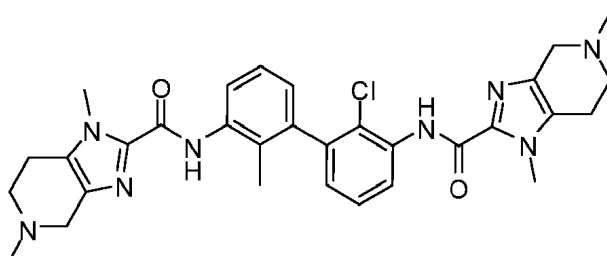
N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c] piridina-2-carboxamida)



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 19 con N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 13) reemplazando a la N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{31}H_{33}ClN_9O_2$ (M+H)⁺: m/z = 598.2; encontrado 598.2.

Ejemplo 21

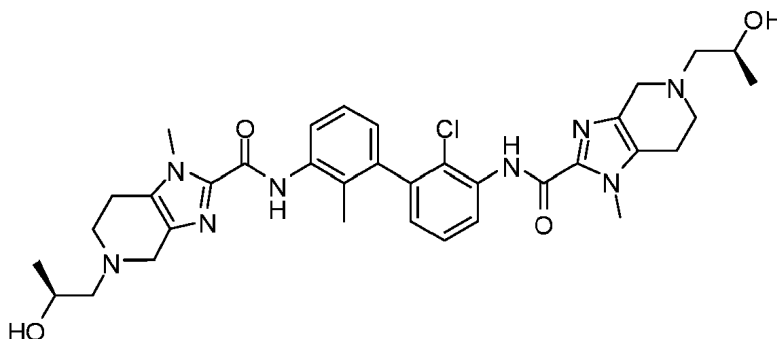
N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 19 con N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 18) reemplazando a la N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{31}H_{36}ClN_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 587.3; encontrado 587.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.03 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 - 3.33 (m, 4H), 3.11 - 2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

Ejemplo 22

(S)-N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)

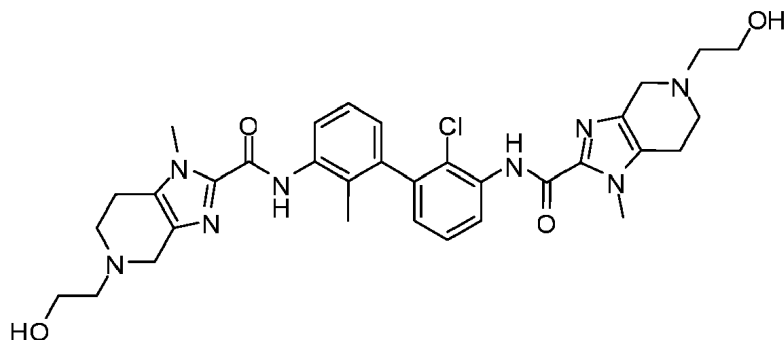


Se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,7 µl, 0,027 mmol) a una suspensión de N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida) (Ejemplo 18: 5,0 mg, 8,94 µmol) y (S)-2-((tercbutildimetilsilil)oxi)propanal (Oakwood, N° de cat. 048933: 8,4 mg, 0,045 mmol) en tetrahidrofurano (0,05 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (3,0 mg, 0,045 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se trató con una solución de HCl (ac.) 2N (0,10 ml) y se agitó a 50° C durante 30 min. La reacción se

concentró y purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄ OH) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₃₅H₄₄ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 675.3; encontrado 675.3

Ejemplo 23

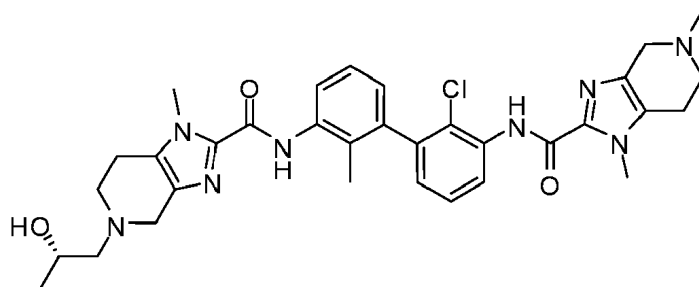
N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-(2-hidroxiethyl)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida)



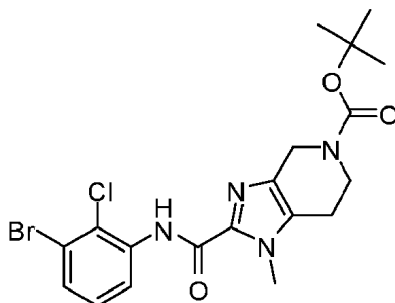
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 22 con 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído reemplazando al (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₃₃H₄₀ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 647.3; encontrado 647.2.

Ejemplo 24

(S)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



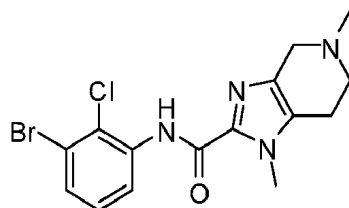
Paso 1: 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se añadió terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 5,42 ml, 5,42 mmol) a una solución de 2-metil 1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo (Ejemplo 13, Paso 2: 800 mg, 2,71 mmol) y 3-bromo-2-cloroanilina (559 mg, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (13,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el producto deseado (1,15 g, 90% de

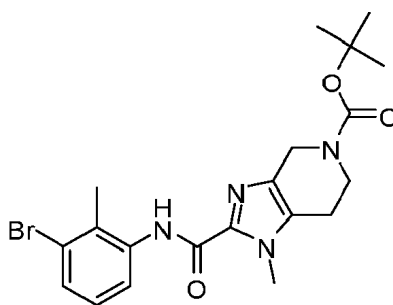
rendimiento). LCMS calculada para $C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 469.1/471.1; encontrado 469.1/471.1.

Paso 2: N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6, 7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



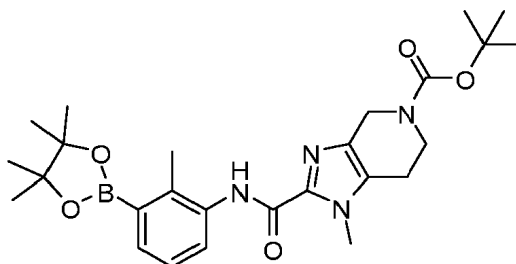
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 300 mg, 0,64 mmol) en ácido trifluoroacético (0,2 ml) y diclorometano (0,4 ml). El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml). Se añadieron sucesivamente formaldehído al 37% en peso en agua (0,48 ml, 6,39 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (406 mg, 1,92 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con solución de $NaHCO_3$ y saturada y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{15}H_{17}BrClN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 383.0/385.0; encontrado 383.0/385.0.

Paso 3: 2-((3-bromo-2-metilfenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se añadió terc-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 13,54 ml, 13,54 mmol) a una solución de 2-metil-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-2,5-dicarboxilato de terc-butilo (Ejemplo 13, Paso 2: 2,00 g, 6,77 mmol) y 3-bromo-2-metilanilina (1,26 g, 6,77 mmol) en tetrahidrofurano (34,0 ml). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el producto deseado (2,82 g, 93% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{20}H_{26}BrN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 449.1/451.1; encontrado 449.1/451.1.

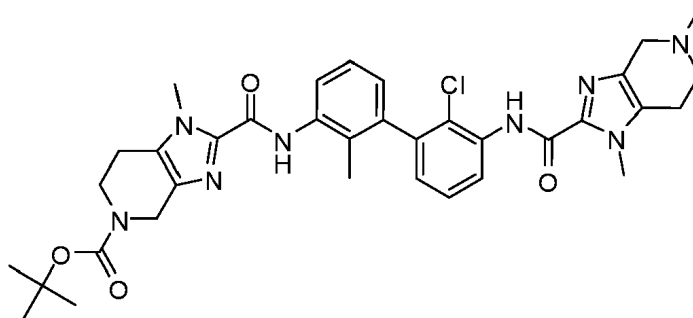
Paso 4: 1-metil-2-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 2-((3-bromo-2-metilfenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 3: 600 mg, 1,34 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (509 mg, 2,00 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) complejoado con diclorometano (1:1) (109 mg, 0,14 mmol) y acetato de potasio (393 mg, 4,01 mmol) en 1,4-dioxano (12,5 ml) y luego

se agitó a 100° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₆H₃₈BN₄O₅ (M+H)⁺: m/z = 497.3; encontrado 497.3.

Paso 5: 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



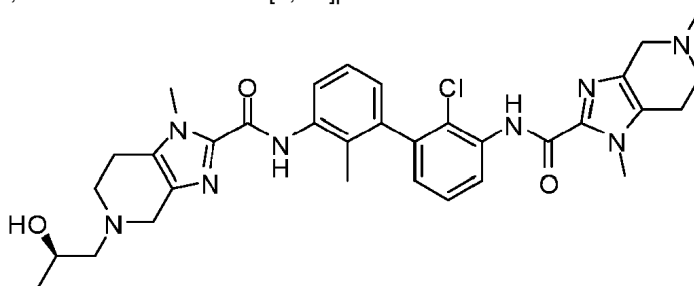
Se purgó con nitrógeno una mezcla de N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 2: 450 mg, 1,17 mmol), 1-metil-2-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 4: 699 mg, 1,41 mmol), [1,1'-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (89 mg, 0,12 mmol) y carbonato de sodio (373 mg, 3,52 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (6 ml) y luego se agitó a 110° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₅H₄₂ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 673.3; encontrado 673.3.

Paso 6: (S)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 5: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,10 ml) y luego se trató sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (13,0 µl, 0,074 mmol) y (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal (Oakwood, N° de cat. 048933: 8,4 mg, 0,045 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,44 mg, 0,045 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se trató con una solución de HCl (ac.) 2N (0,20 ml) y se agitó a 50° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se concentró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₃H₄₀ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 631.3; encontrado 631.5. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (br, 1H), 9.89 (br, 1H), 8.22 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.11 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.00 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Ejemplo 25

(R)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

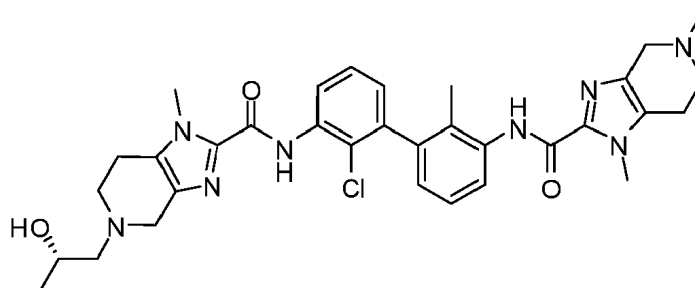


Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con (R)-2-

((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal (Aurum, N° de cat. U24448) reemplazando al (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en el Paso 6. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{33}H_{40}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 631.3; encontrado 631.4.

Ejemplo 26

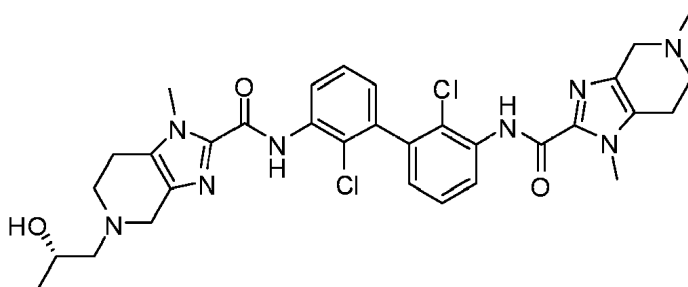
(S)-N-(2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con 3-bromo-2-metilnilina reemplazando a la 3-bromo-2-cloroanilina en el Paso 1 y 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando a la 3-bromo-2-metilnilina en el Paso 3. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{33}H_{40}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 631.3; encontrado 631.4.

Ejemplo 27

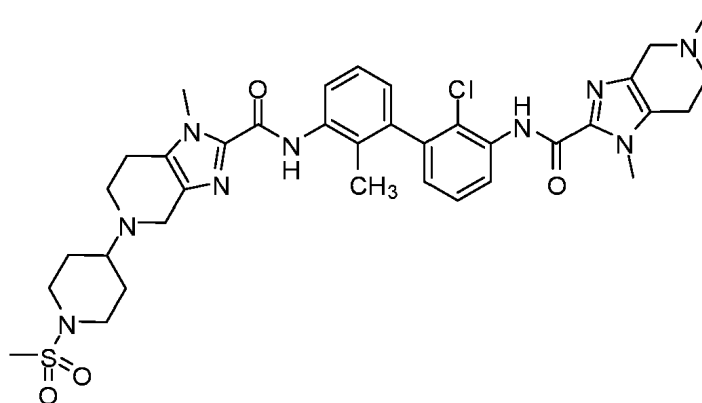
(S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando a la 3-bromo-2-metilnilina en el Paso 3. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+ TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{32}H_{37}Cl_2N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 651.2; encontrado 651.3.

Ejemplo 28

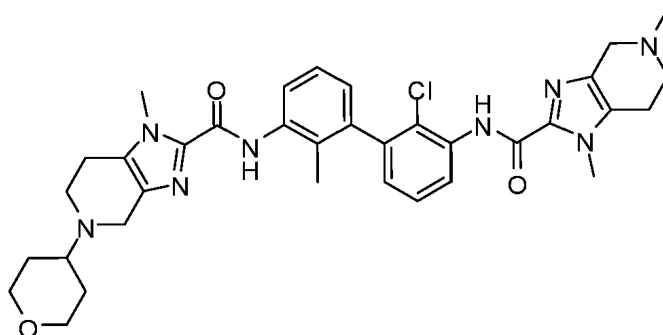
N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 5: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,10 ml) y se trató sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (13,0 µl, 0,074 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona (7,9 mg, 0,045 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,5 mg, 0,045 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por LC/MS preparativa de pH 2 (MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{36}H_{45}ClN_9O_4S$ ($M+H$)⁺: m/z = 734.3; encontrado 734.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.95 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.13 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.93- 3.36 (m, 7H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.91 - 1.78 (s, 2H).

Ejemplo 29

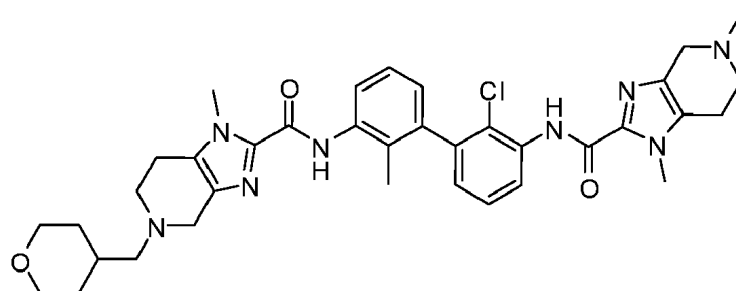
N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 con tetrahidro-4H-piran-4-ona reemplazando a la 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{35}H_{42}ClN_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 657.3; encontrado 657.5.

Ejemplo 30

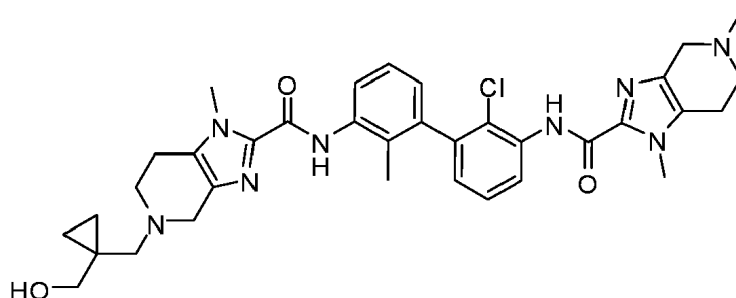
N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



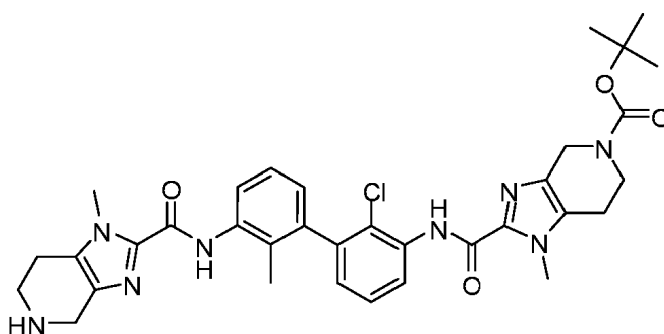
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 tetrahydro- con 2H-piran-4-carbaldehído reemplazando a la 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{36}H_{44}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 671.3; encontrado 671.3.

Ejemplo 31

N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Paso 1: 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



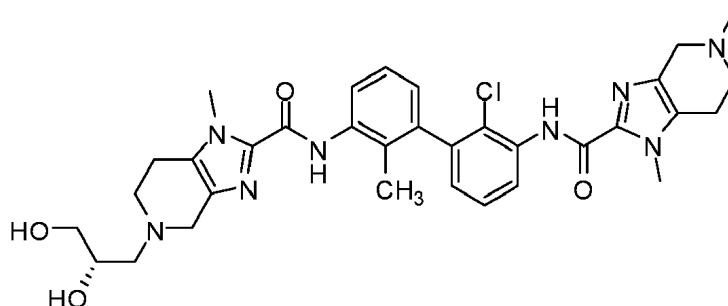
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 1-metil-2-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 4: 254 mg, 0,511 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. Se purgó con nitrógeno una mezcla del residuo, 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 1: 200 mg, 0,426 mmol), carbonato de sodio (226 mg, 2,129 mmol) y [1,1-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (32,3 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (2,0 ml) y luego se agitó a 100° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{34}H_{40}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 659.3; encontrado 659.4.

Paso 2: N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 10 mg, 0,015 mmol), 1,1-bis(yodometil)ciclopropano (14,7 mg, 0,046 mmol) y carbonato de potasio (6,3 mg, 0,046 mmol) en DMF (0,20 ml). Luego, se añadió solución de NaOH (ac.) 2N (0,10 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,10 ml) y se trató sucesivamente con formaldehído al 37% en peso en agua (5,7 µl, 0,076 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (9,65 mg, 0,046 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₅H₄₂ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 657.3; encontrado 657.5.

Ejemplo 32

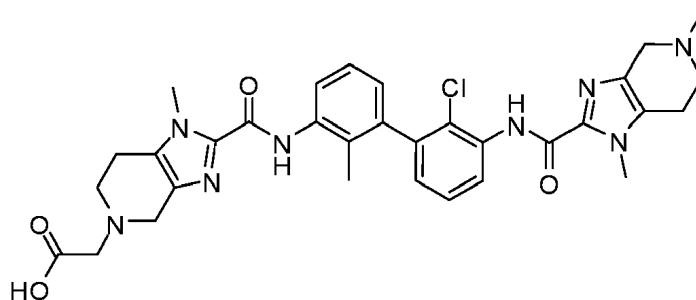
(S)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2,3-dihidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 con (R)-2,3-dihidroxipropanal reemplazando a la 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄ OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₃H₄₀ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 647.3; encontrado 647.3.

Ejemplo 33

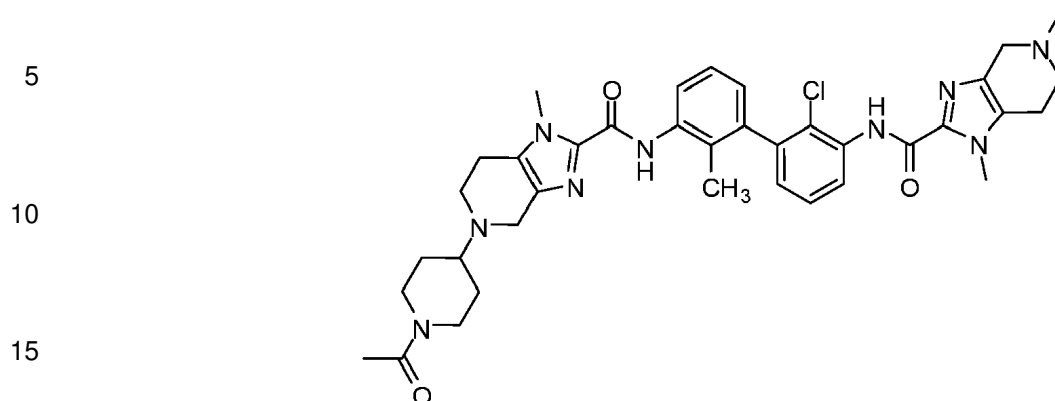
Ácido 2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)acético



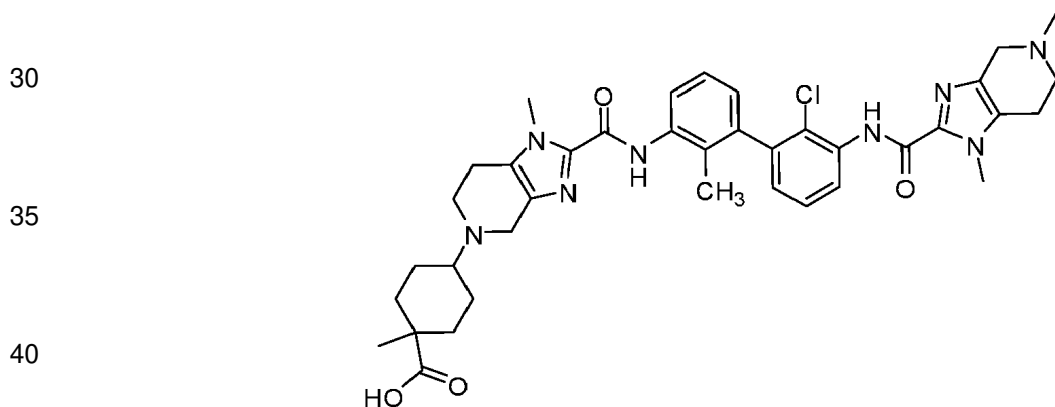
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 con hidrato de ácido 2-oxoacético reemplazando a la 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₂H₃₆ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 631.3; encontrado 631.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.10 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.36 (m, 4H), 3.09 - 2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

Ejemplo 34

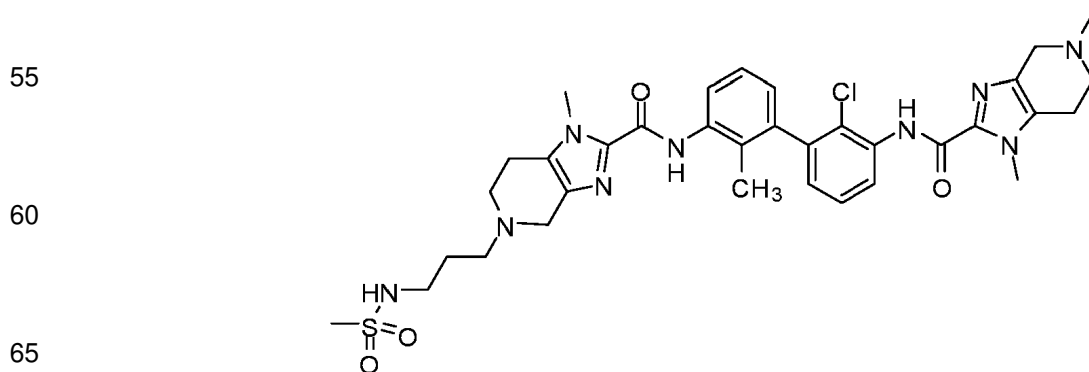
5-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-

2-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

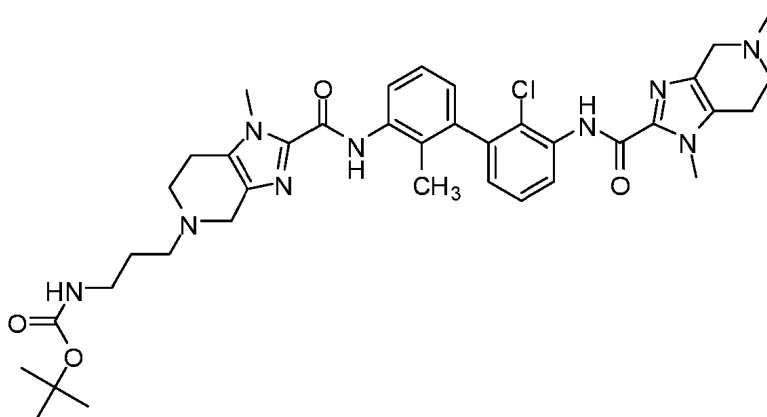
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 reemplazando 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona por la 1-acetilpiperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₇H₄₅ClN₉O₃ (M+H)⁺: m/z = 698.3; encontrado 698.4.

Ejemplo 35**Ácido 4-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoyl)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-1-metilciclohexanocarboxílico**

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 28 con ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico reemplazando a la 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis-/trans. LC-MS calculada para C₃₈H₄₆ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 713.3; encontrado 713.3.

Ejemplo 36**N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(3-(metilsulfonamido)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida**

Paso 1: 3-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)propilcarbamato de terc-butilo



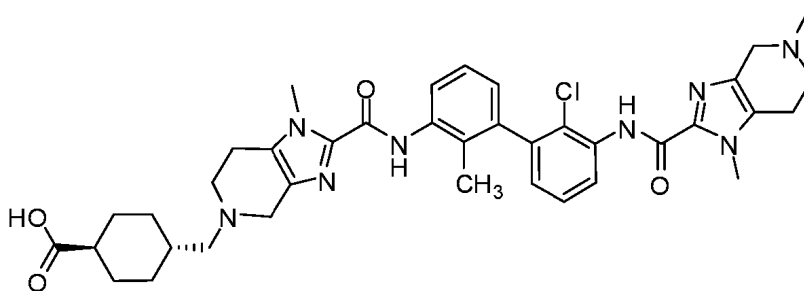
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 5: 200 mg, 0,297 mmol) en diclorometano (0,80 ml) y ácido trifluoroacético (0,40 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (3,0 ml) y se trató sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (104 µl, 0,594 mmol) y (3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (154 mg, 0,891 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (189 mg, 0,891 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ sat. y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₈H₄₉ClN₉O₄ (M+H)⁺: m/z = 730.4; encontrado 730.4.

Paso 2: N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(3-(metilsulfonamido)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-j-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de (3-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)propil)carbamato de terc-butilo (Paso 1: 10 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (0,15 ml) y se trató sucesivamente con trietilamina (9,6 µl, 0,068 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,1 µl, 0,027 mmol) a 0° C. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 10 (MeCN/agua con NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₄H₄₃ClN₉O₄S (M+H)⁺: m/z = 708.3; encontrado 708.5.

Ejemplo 37

Ácido trans-4-((2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

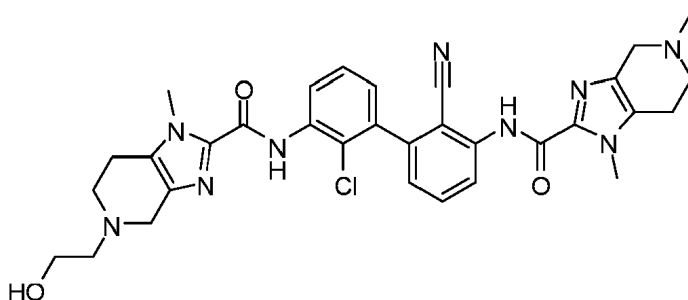


Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 5: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (0,15

ml) y se trató sucesivamente con *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (7,58 mg, 0,045 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,0 µl, 0,074 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,44 mg, 0,045 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (0,20 ml) y agua (0,04 ml) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (3,12 mg, 0,074 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de la reacción se neutralizó con solución de HCl 2 N (ac.) hasta pH = 7, se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa de pH = 2 (MeCN/agua con TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₆ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 713.3; encontrado 713.4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 - 1.80 (m, 5H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H).

Ejemplo 38

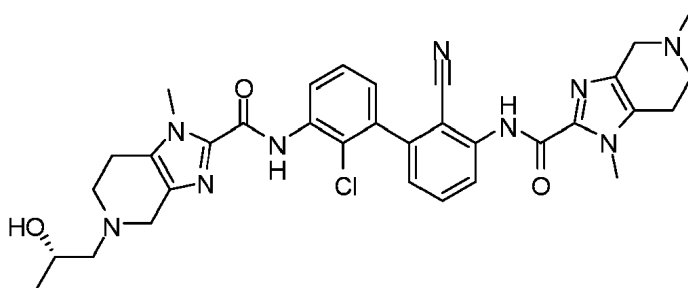
N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con 2-amino-6-bromobenzonitrilo reemplazando a la 3-bromo-2-cloroanilina en el Paso 1, 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando a la 3-bromo-2-metilanilina en el Paso 3 y 2-((tertbutildimetilsilil)oxi)acetaldehído reemplazando al (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en el paso 6. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LC-MS calculada para C₃₂H₃₅ClN₉O₃ (M+H)⁺: m/z = 628.3; encontrado 628.3.

Ejemplo 39

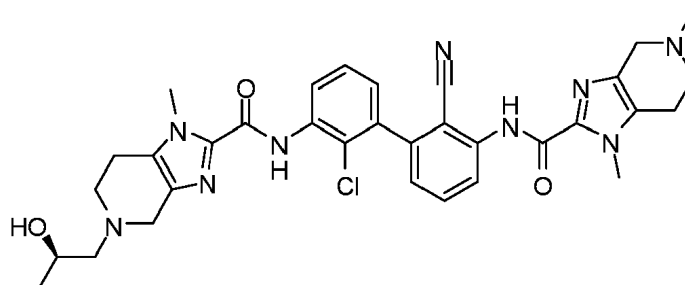
(S)-N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con 2-amino-6-bromobenzonitrilo reemplazando a la 3-bromo-2-cloroanilina en el Paso 1 y 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando a la 3-bromo-2-metilanilina en el Paso 3. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₃H₃₇ClN₉O₃ (M+H)⁺: m/z = 642.3; encontrado 642.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.58 (br, 2H), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.13 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 - 3.00 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Ejemplo 40

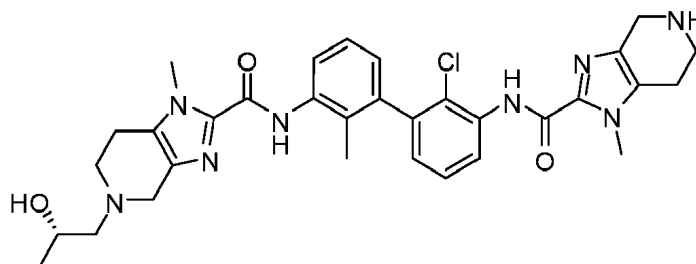
(R)-N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 24 con 2-amino-6-bromobenzonitrilo reemplazando a la 3-bromo-2-cloroanilina en el Paso 1, 3-bromo-2-cloroanilina reemplazando a la 3-bromo-2-metilanilina en el Paso 3 y (R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal reemplazando al (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal en el paso 6. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{33}H_{37}ClN_9O_3$ (M+H)⁺: m/z = 642.3; encontrado 642.3.

Ejemplo 41

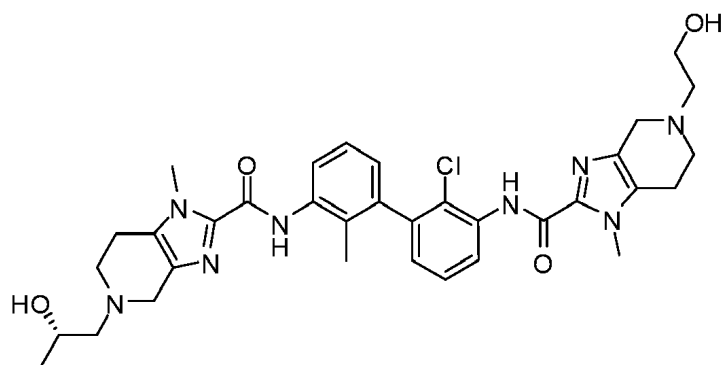
(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (79 µl, 0,455 mmol) a una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoyl)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 31, Paso 1: 100 mg, 0,152 mmol) y (S)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propanal (86 mg, 0,455 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0,759 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se trató con una solución de HCl (ac.) N (2,0 ml) y se agitó a 50° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se concentró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{32}H_{38}ClN_8O_3$ (M+H)⁺: m/z = 617.3; encontrado 617.3.

Ejemplo 42

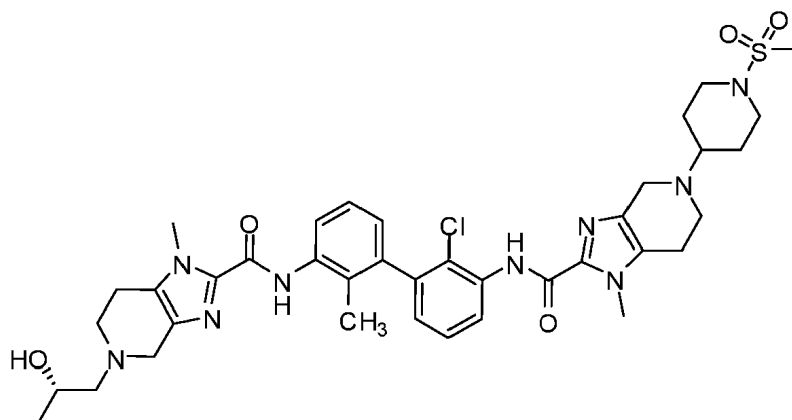
(S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,49 μ l, 0,049 mmol) a una solución de (S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 41: 10 mg, 0,016 mmol) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,47 mg, 0,049 mmol) en tetrahidrofurano (0,20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,30 mg, 0,049 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se trató con una solución de HCl (ac.) 2N (0,20 ml) y se agitó a 50° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se concentró y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{34}H_{42}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 661.3; encontrado 661.4.

Ejemplo 43

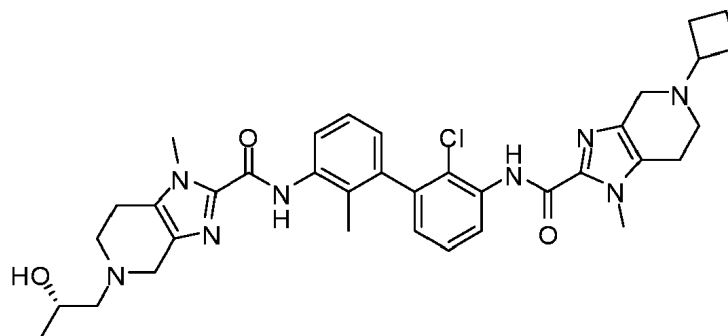
(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8,5 μ l, 0,049 mmol) a una solución de (S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 41: 10 mg, 0,016 mmol) y 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ona (8,6 mg, 0,049 mmol) en THF (0,15 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,3 mg, 0,049 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{38}H_{49}ClN_9O_5S$ (M+H)⁺: m/z = 778.3; encontrado 778.3.

Ejemplo 44

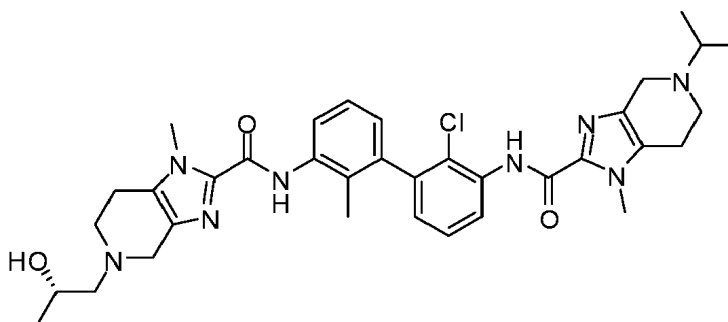
(S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-ciclobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Se agitó a 90° C durante 3 h una suspensión de (S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 41: 10 mg, 0,016 mmol), bromociclobutano (10,9 mg, 0,081 mmol) y carbonato de potasio (6,7 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,10 ml). Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₆H₄₄ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 671.3; encontrado 671.3.

Ejemplo 45

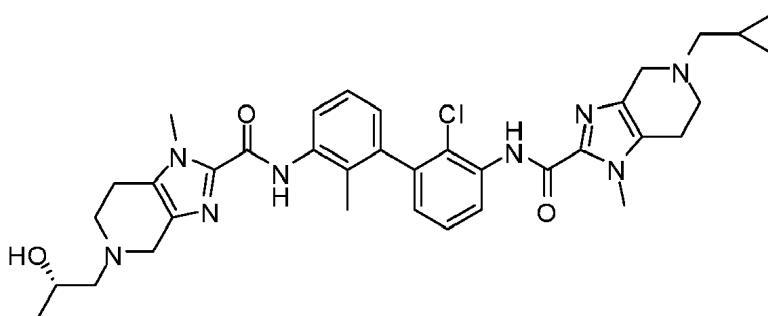
(S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 44 con 2-yodopropano reemplazando al bromociclobutano. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄ OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₅H₄₄ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 659.3; encontrado 659.4.

Ejemplo 46

(S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

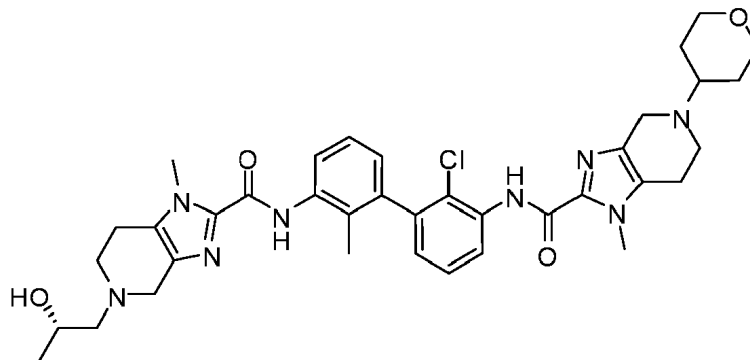


Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 44 con (yodometil)ciclopropano reemplazando al bromociclobutano. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC

preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{ClN}_8\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 671.3; encontrado 671.5.

Ejemplo 47

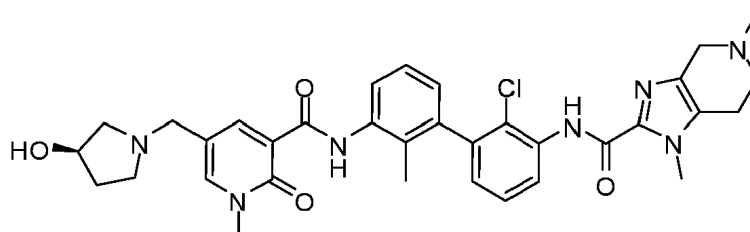
(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



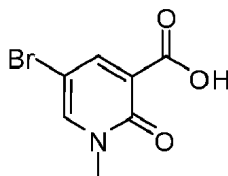
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 43 reemplazando tetrahydro-4H-piran-4-ona por la 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ona. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 701.3; encontrado 701.4.

Ejemplo 48

(R)-N-(2-cloro-3'-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

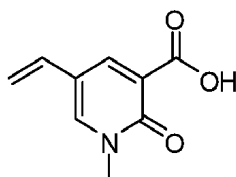


Paso 1: Ácido 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



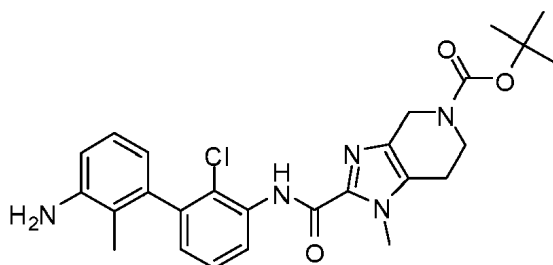
Se añadió yoduro de metilo (1,71 ml, 27,5 mmol) a una mezcla de ácido 5-bromo-2-hidroxinicotínico (5,0 g, 22,94 mmol) y carbonato de potasio (4,75 g, 34,4 mmol) en metanol (76,0 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 10 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se lavó dos veces con diclorometano. A la fase acuosa se añadió solución acuosa 1 M de HCl hasta que el pH = 2. Luego, la fase acuosa ácida se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró el filtrado. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 232.0/234.0; encontrado 232.0/234.0.

Paso 2: Ácido 1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



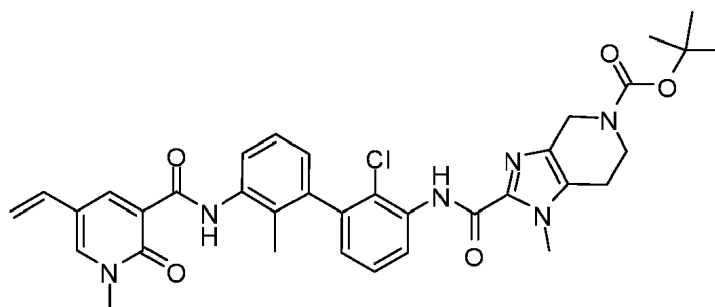
Se desgasificó y selló una mezcla de ácido 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (Paso 1: 321 mg, 1,385 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (213 mg, 1,385 mmol), carbonato de sodio (440 mg, 4,15 mmol) y *tetrakis* (trifenilfosfina) paladio(0) (80 mg, 0,069 mmol) en terc-butanol (1,4 ml) y agua (1,4 ml). Se agitó a 80° C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se lavó dos veces con diclorometano. A la fase acuosa se le añadió solución acuosa 1 M de HCl hasta que el pH = 2. Luego, la fase acuosa ácida se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₉H₁₀NO₃ (M+H)⁺: m/z = 180.1; encontrado 180.1.

Paso 3: 2-(3'-amino-2-cloro-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno Una mezcla de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 24, Paso 1*: 620,0 mg, 1,320 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (400 mg, 1,716 mmol), dicloro[1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio(II) (108 mg, 0,132 mmol) y carbonato de sodio (280 mg, 2,64 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) y agua (0,2 ml) y luego se agitó a 110° C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₆H₃₁ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 496.2; encontrado 496.2.

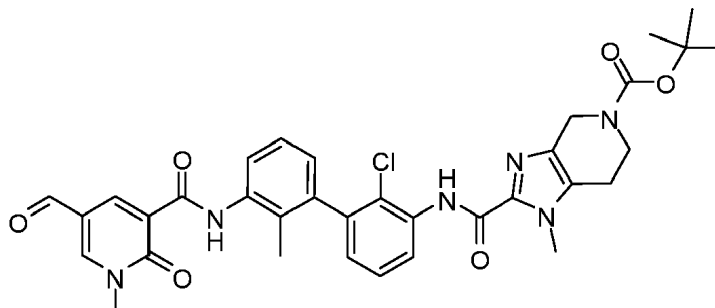
Paso 4: 2-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoilo)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución de ácido 1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (*Paso 2*: 395,0 mg, 1,04 mmol), 2-(3'-amino-2-cloro-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (*Paso 3*: 395,0 mg, 1,04 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (306 mg, 0,804 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,2 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (233 µl, 1,339 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ antes de filtrarla. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 8% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₅H₃₈ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 657.3;

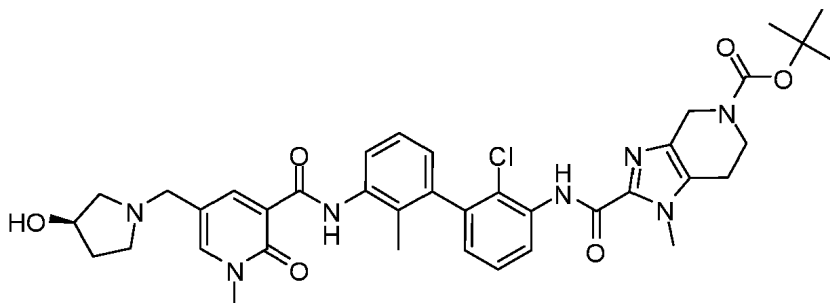
encontrado 657.3.

Paso 5: 2-(2-cloro-3'-(5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Se cargó un vial con 2-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-vinil-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-ycarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (Paso 4: 440 mg, 0,670 mmol), una barra agitadora, 1,4- dioxano (1,7 ml) y agua (0,6 ml). A esta suspensión se añadió osmato potásico dihidrato (9,87 mg, 0,027 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se añadió peryodato de sodio (716 mg, 3,35 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 6% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₄H₃₆ClN₆O₆ (M+H)⁺: m/z = 659.2; encontrado 659.4.

Paso 6: 2-(2-cloro-3'-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



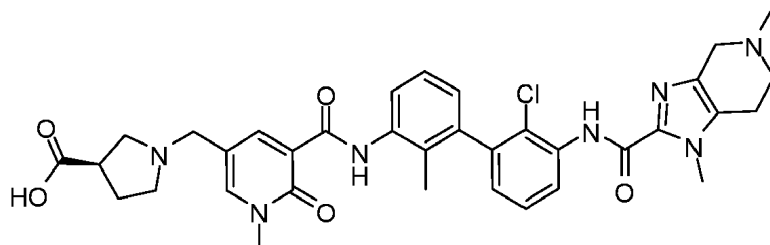
Se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h una mezcla de 2-(2-cloro-3'-(5-formil-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (Paso 5: 12 mg, 0,018 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (8 mg, 0,092 mmol) y ácido acético (5,26 µl, 0,092 mmol) en THF (0,5 ml). Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,68 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa de NH₄OH y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, luego se filtraron. Se concentró el filtrado y se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₈H₄₅ClN₇O₆ (M+H)⁺: m/z = 730.3; encontrado 730.5.

Paso 7: (R)-N-(2-cloro-3'-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-(2-cloro-3'-(5-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (Paso 6: 10 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,6 ml). Se añadieron sucesivamente formaldehído al 37% en peso en agua (0,020 ml, 0,27 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (9,44 mg, 0,045 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₄H₃₉ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 644.3; encontrado 644.3.

Ejemplo 49

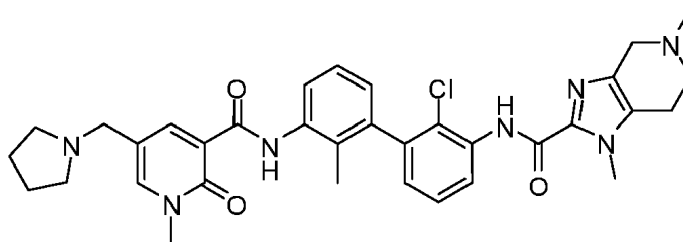
Ácido (R)-1-((5-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 48 con ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico reemplazando al (*R*)-pirrolidin-3-ol en el Paso 6. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₅H₃₉ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 672.3; encontrado 672.3.

Ejemplo 50

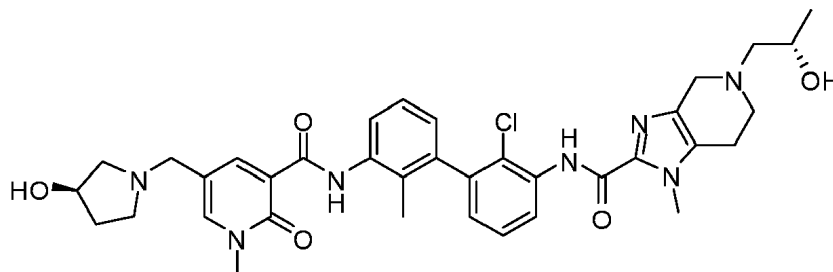
N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 48 con pirrolidina reemplazando al (*R*)-pirrolidin-3-ol en el Paso 6. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+ NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₄H₃₉ClN₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 628.3; encontrado 628.3.

Ejemplo 51

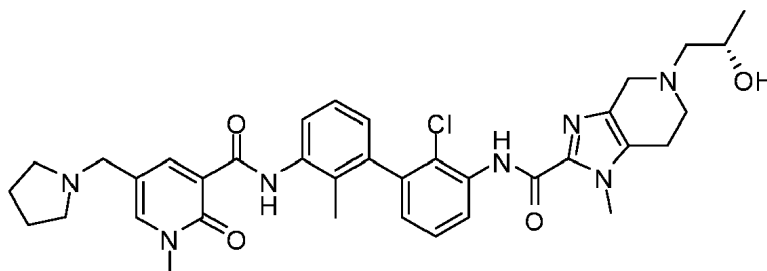
N-(2-cloro-3'-(5-(((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(((*S*)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 48 con (*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal reemplazando el 37% en peso de formaldehído en agua en el Paso 7. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se trató con una solución de HCl 1 M (ac.) (0,45 ml) y se agitó a 60° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₆H₄₃ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 688.3; encontrado 688.3.

Ejemplo 52

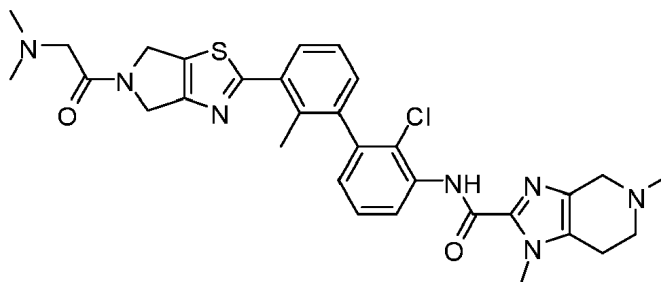
(S)-N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



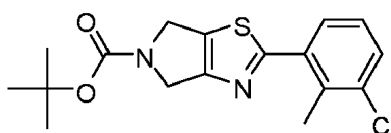
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 48 con pirrolidina reemplazando al (*R*)-pirrolidin-3-ol en el Paso 6, y (*S*)-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propanal reemplazando el 37% en peso de formaldehído en agua en el Paso 7. Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se trató con solución de HCl 1 M (ac.) (0,45 ml) y se agitó a 60° C durante 30 min. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₆H₄₃ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 672.3; encontrado 672.3.

Ejemplo 53

N-(2-cloro-3'-(5-(2-(dimetilamino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenilo- 3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

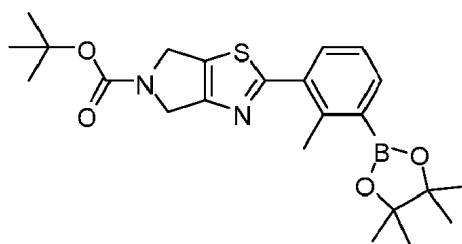


Paso 1: 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo



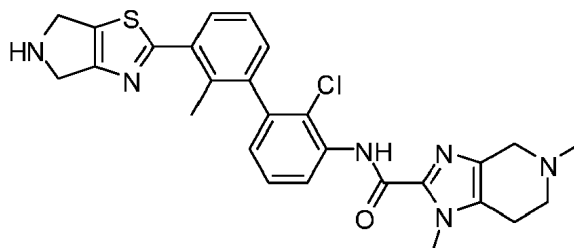
Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 0,983 mmol), ácido (3-cloro-2-metilfenil)borónico (0,201 g, 1,180 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,114 g, 0,098 mmol) y carbonato de potasio (0,272 g, 1,966 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml) y se agitó a 90° C durante 3 h. Se añadieron EtOAc y agua y se agitaron durante un fin de semana. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para proporcionar el producto deseado (228 mg, rendimiento del 66%). LCMS calculada para C₁₇H₂₀ClN₂O₂S (M+H)⁺: m/z = 351.1; encontrado 351.1.

Paso 2: 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo



Se desgasificó una mezcla de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 228 mg, 0,650 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (248 mg, 0,975 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (47,6 mg, 0,052 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (49,6 mg, 0,104 mmol) y acetato de potasio (128 mg, 1,300 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se agitó a 100°C durante 3 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para proporcionar el producto deseado (250 mg, 87% de rendimiento). LCMS calculada para C₂₃H₃₂BN₂O₄S (M+H)⁺: m/z = 443.2; encontrado 443.2.

Paso 3: N-(2-cloro-3'-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



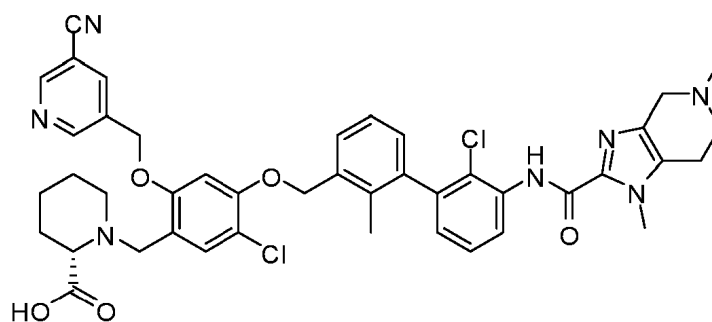
Se desgasificó una mezcla de N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 24, Paso 2: 248 mg, 0,647 mmol), 2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 220 mg, 0,497 mmol), carbonato de sodio (117 mg, 1,100 mmol) y [1,1-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (37,7 mg, 0,050 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,0 ml) y se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el bruto, que se agitó en DCM (3,0 ml) y TFA (3,0 ml) durante 2,5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₂₇H₂₈ClN₆O (M+H)⁺: m/z = 519.2; encontrado 519.2.

Paso 4: N-(2-cloro-3'-(5-(2-(dimetilamino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

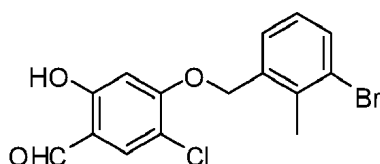
A una solución de N-(2-cloro-3'-(5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida compuesto con ácido 2,2,2-trifluoroacético (~ 1:3) (Paso 3: 10,0 mg, 0,012 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió sucesivamente N,N-diisopropiletilamina (0,028 ml, 0,160 mmol) y clorhidrato de cloruro de dimetilglicinoilo (5,8 mg, 0,037 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante LC/MS preparativa de pH 10 (MeCN/agua con NH₄OH) para dar el producto deseado. LCMS calculada para C₃₁H₃₅ClN₇O₂S (M+H)⁺: m/z = 604.2; encontrado 604.2.

Ejemplo 54

Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico

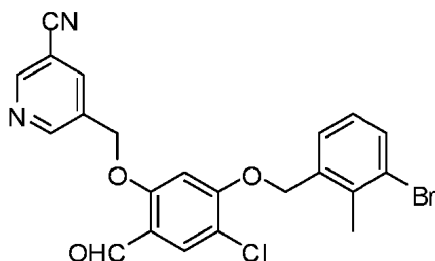


Paso 1: 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído



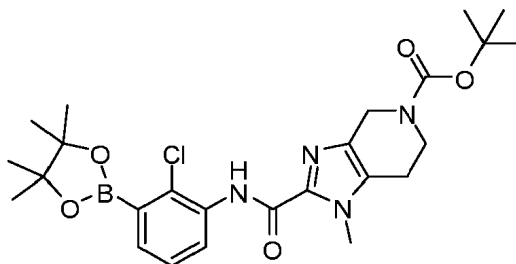
A una mezcla de (3-bromo-2-metilfenil)metanol (2,330 g, 11,59 mmol), 5-cloro-2,4-dihidroxibenzaldehído (2,0 g, 11,59 mmol) y trifenilfosfina (3,65 g, 13,91 mmol) en THF (10 ml) a 0° C se le añadió DIAD (2,93 ml, 15,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc. El sólido se recogió por filtración para dar el producto deseado (2,0 g, 48,5% de rendimiento). LCMS calculada para $C_{15}H_{13}BrClO_3$ (M+H)⁺: m/z = 355.0; encontrado 355.0.

Paso 2: -5-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo



Se agitó a 70° C durante 3 horas una mezcla de 4-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (Paso 1: 2,0 g, 5,62 mmol), 5-(clorometil)nicotinonitrilo (0,927 g, 6,07 mmol) y carbonato de cesio (2,75 g, 8,44 mmol) en DMF (12 ml). La mezcla se vertió en agua. El sólido se recogió por filtración y se secó al aire para dar el producto deseado (2,2 g, 83% de rendimiento). LCMS calculada para $C_{22}H_{17}BrClN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 471.0; encontrado 471.0.

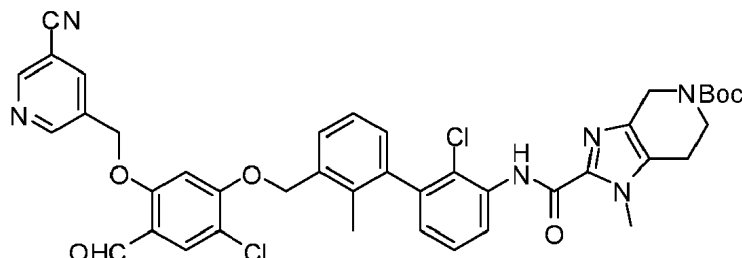
Paso 3: 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 1: 1,0 g, 2,129 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (0,649 g, 2,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejado con diclorometano (1:1) (0,174 g, 0,213 mmol) y acetato de potasio (0,522 g, 5,32 mmol) en 1,4-dioxano (24,0 ml) y luego se agitó a 100° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

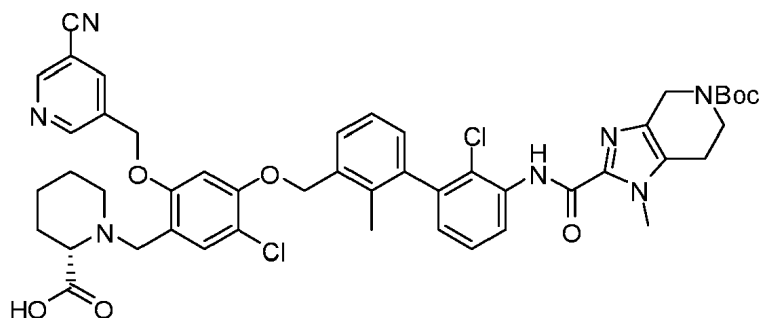
con diclorometano y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 517.2; encontrado 517.2.

5 **Paso 4:** 2-((2-cloro-3'-((2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenoxi)metil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



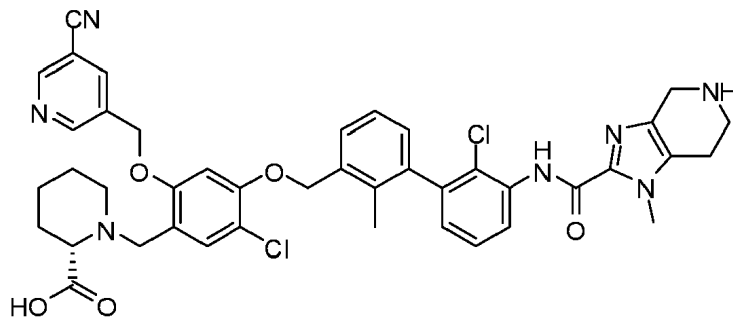
20 Se purgó con nitrógeno una mezcla de 5-((5-((3-bromo-2-metilbencil)oxi)-4-cloro-2-formilfenoxi)metil)nicotinonitrilo (Paso 2: 90 mg, 0,191 mmol), 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 3: 118 mg, 0,229 mmol), carbonato de potasio (52,7 mg, 0,382 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (22,05 mg, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,60 ml) y luego se calentó a 100° C durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía en sílice (EtOAc al 0-100%/Hexanos) para dar el producto deseado (100 mg, 67,1% de rendimiento).
25 LCMS calculada para $C_{41}H_{39}Cl_2N_6O_6$ ($M+H$)⁺: m/z = 781.2; encontrado 781.2.

30 **Paso 5:** Ácido (S)-1-(4-((3'-((5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico



45 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (56,9 mg, 0,269 mmol) a una mezcla de 2-((2-cloro-3'-((2-cloro-5-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)-4-formilfenoxi)metil)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 4: 140 mg, 0,179 mmol), ácido (S)-piperidina-2-carboxílico (41,6 mg, 0,322 mmol) y trietilamina (0,050 ml, 0,358 mmol) en DCM (3 ml) después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto deseado (80 mg, 49,9% de rendimiento). LCMS calculada para $C_{47}H_{50}Cl_2N_7O_7$ ($M+H$)⁺: m/z = 894.2; encontrado 894.2.

50 **Paso 6:** Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico



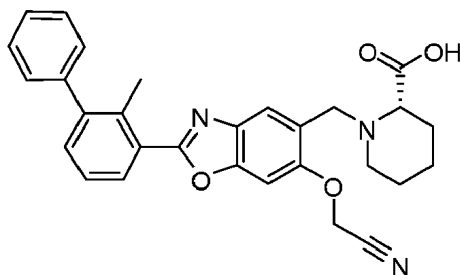
Se trató ácido (S)-1-(4-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5-cloro-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico (Paso 5: 80 mg, 0,089 mmol) con una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol) en DCM (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (30 mg, 42,2% de rendimiento). LCMS calculada para $C_{42}H_{42}Cl_2N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 794.3; encontrado 794.3.

Paso 7: Ácido (S)-1-(5-cloro-4-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de ácido (S)-1-(5-cloro-4-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)bencil)piperidina-2-carboxílico (4,5 mg, 5,66 μ mol) y formaldehído al 37% en peso en agua (0,92 mg, 0,011 mmol) en DCM (1,0 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 mg, 0,011 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{43}H_{44}Cl_2N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 808.3; encontrado 808.3.

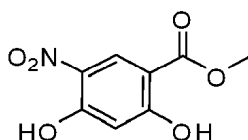
Ejemplo 55

Ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidina-2-carboxílico



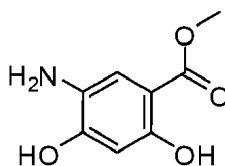
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos de la US2017/0145025.

Paso 1: 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo



A una solución de 2,4-dihidroxibenzoato de metilo (Aldrich, N° de catálogo M42505: 9,15 g, 54,4 mmol) en anhídrido acético (34 ml) y ácido acético (66 ml) se le añadió lentamente una mezcla de ácido nítrico (3,82 ml, 63,8 mmol) en ácido acético (30 ml) a 0° C. Después de la adición, se formó una solución de color marrón claro. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después de lo cual se formó una suspensión. Se añadió agua (130 ml), después de lo cual la mezcla se envejeció durante otros 30 min sin agitación. El precipitado se filtró, se enjuagó con una pequeña cantidad de agua y se secó al vacío para dar un producto bruto, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_8H_8NO_6$ (M+H)⁺: m/z = 214.0; encontrado 214.0.

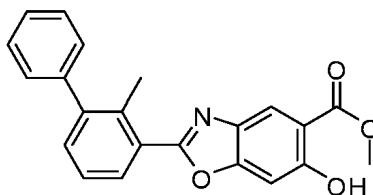
Paso 2: 5-amino-2,4-dihidroxibenzoato de metilo



Se hidrogenó 2,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (592 mg, 2,78 mmol) a presión ambiente de hidrógeno usando paladio sobre carbono (10% en peso, 300 mg, 0,28 mmol) en acetato de etilo (30 ml) durante 3 h. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada

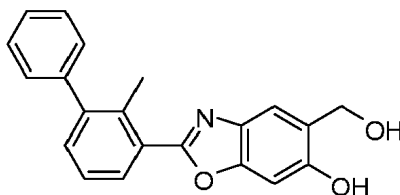
para $C_8H_{10}NO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 184.1; encontrado 184.0.

Paso 3: 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo



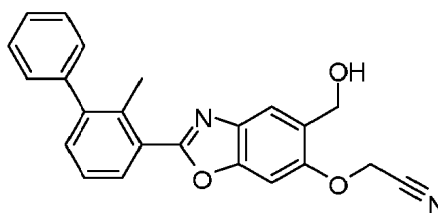
Se colocó en un vial una mezcla de 5-amino-2,4-dihidroxibenzoato de metilo (660 mg, 3,60 mmol), 2-metilbifenil-3-carbaldehído (777,8 mg, 3,96 mmol) en etanol (23 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC-MS calculada para $C_{22}H_{20}NO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 362.1; encontrado 362.1. Luego, la mezcla se concentró. El residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió diclorodicianoquinona (981 mg, 4,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$ y una solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 50% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para $C_{22}H_{18}NO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 360.1; encontrado 360.1.

Paso 4: 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol



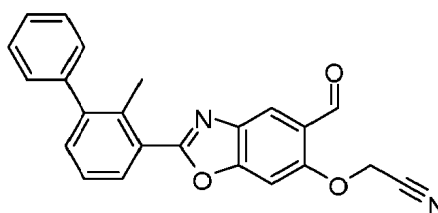
A una solución de 6-hidroxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (845,3 mg, 2,35 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió tetrahidroaluminato de litio en THF (1,0 M, 1600 μ l) gota a gota a 0° C. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Luego, la mezcla se inactivó con acetato de etilo seguido de agua y solución de hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{21}H_{18}NO_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 332.1; encontrado 332.1.

Paso 5: {[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo



A 5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-ol en N,N-dimetilformamida (0,64 ml) se le añadió carbonato de potasio (34,1 mg, 0,247 mmol) y bromoacetonitrilo (17,2 μ l, 0,247 mmol). La mezcla se agitó a 50° C durante 40 min. Luego, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, se inactivó con agua. Después de la extracción, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{23}H_{19}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: m/z = 371.1; encontrado 371.1.

Paso 6: {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo



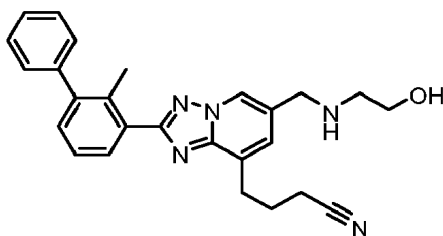
Se disolvió {[5-(hidroximetil)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo (52 mg, 0,14 mmol) en cloruro de metileno (0,4 ml) y se trató con peryodinano de Dess-Martin (60,1 mg, 0,142 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y luego se inactivó con una solución de NaHCO₃ y una solución de Na₂S₂O₃. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con del 0 al 45% de EtOAc/Hexanos. LC-MS calculada para C₂₃H₁₇N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 369.1; encontrado 369.2.

Paso 7: Ácido (2S)-1-[[6-(cianometoxi)-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil]piperidin-2-carboxílico

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 de la Publicación de Estados Unidos N° 2017/0145025 con {[5-formil-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-6-il]oxi}acetonitrilo (producto del Paso 6) reemplazando al 2-(2-metilbifenil-3-il) furo[2,3-b]piridina-6-carbaldehído y ácido (S)-piperidina-2-carboxílico reemplazando a la etanolamina en el Paso 5. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/ agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₉H₂₈N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 482.2; encontrado 482.2.

Ejemplo 56

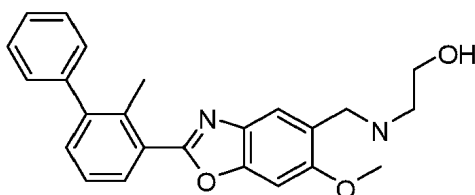
4-[6-[[2-(2-metilbifenil-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il]butanonitrilo]



Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en la Publicación de Estados Unidos 2017/0107216. Se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (RuPhos-Pd-G2, Aldrich, N° de cat. 753246: 1,6 mg, 0,0020 mmol) a una mezcla de 2-([8-cloro-2-(2-metilbifenil-3-il)[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il]metil)amino)etanol (del Ejemplo 21 de la US2017/0107216: 8,0 mg, 0,02 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butanonitrilo (7,9 mg, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (13,3 mg, 0,0407 mmol) en 1,4-dioxano (94,5 µl)/agua (31,1 µl). La mezcla se agitó a 100° C durante 1 h. El producto bruto se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₆H₂₈N₅O (M+H)⁺: m/z = 426.2; encontrado: 426.3.

Ejemplo 57

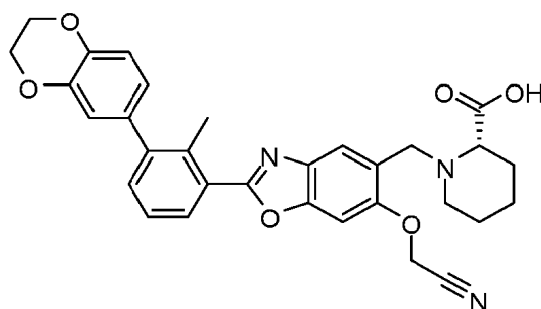
2-([6-metoxi-2-(2-metilbifenil-3-il)-1,3-benzoxazol-5-il]metil)amino)etanol



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 26 en Publicación de Estados Unidos N° 2017/0145025 con yoduro de metilo reemplazando al bromoacetonitrilo en el Paso 5 y etanolamina reemplazando al ácido (S)-piperidina-2-carboxílico en el Paso 7. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₄H₂₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 389.2; encontrado 389.2.

Ejemplo 58

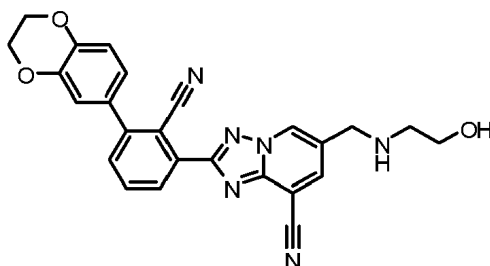
Ácido (2S)-1-([6-(cianometoxi)-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil]-1,3-benzoxazol-5-il]metil)piperidina-2-carboxílico



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 26 de la Publicación de Estados Unidos N° 2017/0145025 con 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilbenzaldehído (producto del Paso 2 en el Ejemplo 15 de la US2017/0145025) reemplazando al 2-metilbifenil-3-carbaldehído en el Paso 3. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₁H₃₀N₃O₆ (M+H)⁺: m/z = 540.2; encontrado 540.2.

Ejemplo 59

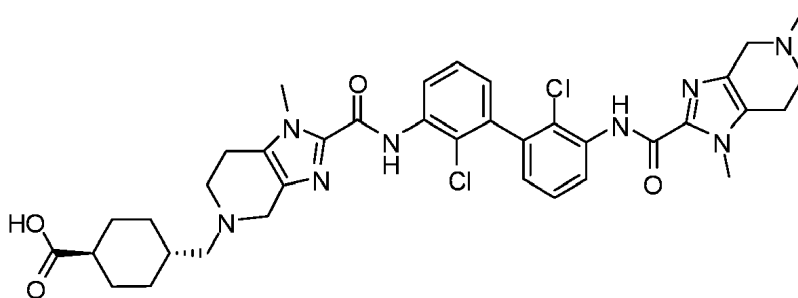
2-[2-ciano-3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-6-[[2-(2-hidroxietil)amino]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-8-carbonitrilo



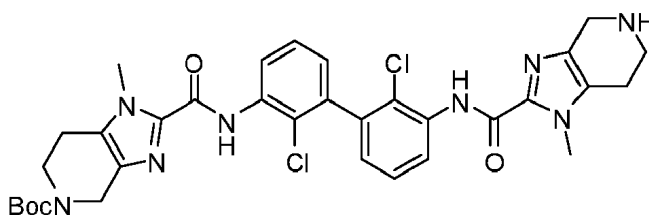
Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos de la Publicación de Estados Unidos N° 2017/0107216. Se agitó una mezcla de 2-(8-cloro-6-[[2-(2-hidroxietil)amino]metil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-6-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)benzonitrilo (Ejemplo 25 de US2017/0107216: 6,0 mg, 0,013 mmol), trihidrato de hexacianoferrato(II) de potasio (5,49 mg, 0,0130 mmol) y acetato de potasio (0,255 mg, 0,00260 mmol) en 1,4-dioxano (32,2 µl)/agua (32,2 µl) y se calentó a 100° C durante 1 h. El producto bruto resultante se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₂₅H₂₁N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 453.2; encontrado: 453.2.

Ejemplo 60

Ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboílico

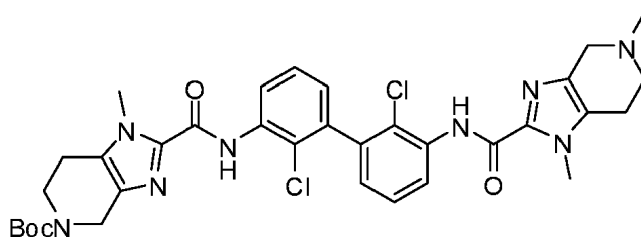


Paso 1: 2-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 1: 900 mg, 1,92 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) y diclorometano (4 ml). La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. Se purgó con nitrógeno una mezcla del residuo anterior, 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, Paso 3: 1188 mg, 2,30 mmol), carbonato de sodio (1015 mg, 9,58 mmol) y [1,1-bis(di-ciclohexilfosfo)ferroceno]dicloropaldio(II) (145 mg, 0,19 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (6,0 ml) y luego se agitó a 110° C durante 2 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₃H₃₇Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 679.2; encontrado 679.2.

Paso 2: 2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



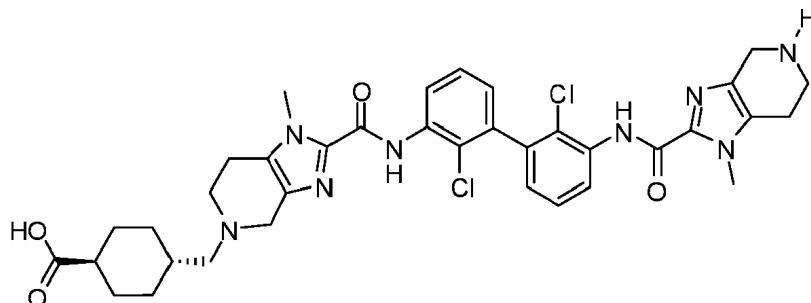
Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 500 mg, 0,736 mmol), formaldehído al 37% en peso en agua (0,274 ml, 3,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,257 ml, 1,471 mmol) en diclorometano (7,0 ml). Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (468 mg, 2,207 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para C₃₄H₃₉Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 693.2; encontrado 693.3.

Paso 3: Ácido *trans*-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

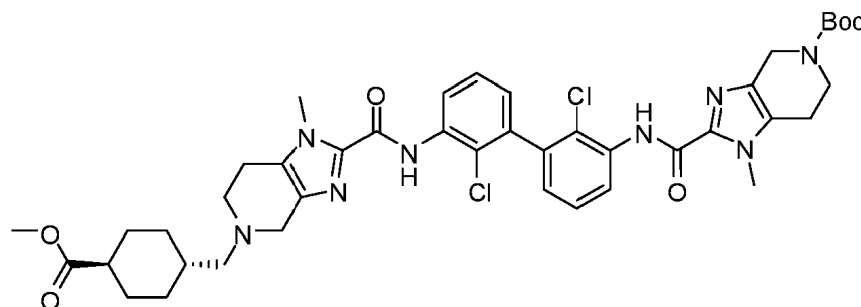
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 20 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,115 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (9,8 mg, 0,058 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (6,1 mg, 0,144 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₇H₄₃Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 733.3; encontrado 733.3. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.28 - 2.09 (m, 1H), 1.98 - 1.78 (m, 5H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.08 - 0.96 (m, 2H).

Ejemplo 61

Ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: trans-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



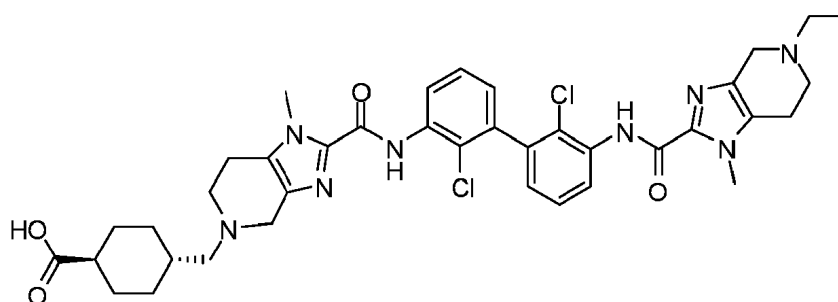
Se añadió trans-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (30,1 mg, 0,177 mmol) a una mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 1: 80 mg, 0,118 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (49,9 mg, 0,235 mmol) en diclorometano (1,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₂H₅₁Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z = 833.3; encontrado 833.5

Paso 2: Ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de trans-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 60 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (30,2 mg, 0,720 mmol). Después de agitar a 30°C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₆H₄₁Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 719.3; encontrado 719.2.

Ejemplo 62

Ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de trans-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonyl)ciclohexil)methyl)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 61, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y acetaldehído (2,7 µl, 0,048 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,1 mg, 0,240 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₅Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 747.3; encontrado 747.4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.48 - 8.06 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.55 - 4.47 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 3.53 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 6H), 2.16 (tt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.80 (m, 5H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 2H).

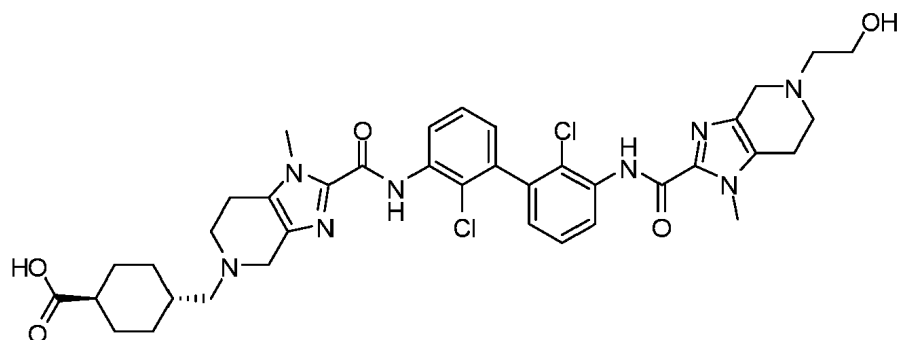
Tabla 5. Los compuestos de la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el **Ejemplo 62** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre/ ¹ H NMR	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
63	ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)methyl)ciclohexano-1-carboxílico		773.4
64	ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)methyl)ciclohexano-1-carboxílico ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (br, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.28 (m, 4H), 3.18 - 2.95 (m, 6H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.97 - 1.72 (m, 7H), 1.32 - 1.42 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H).		803.4

Ejemplo 65

Ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-

ii)metil)ciclohexano-1-carboxílico



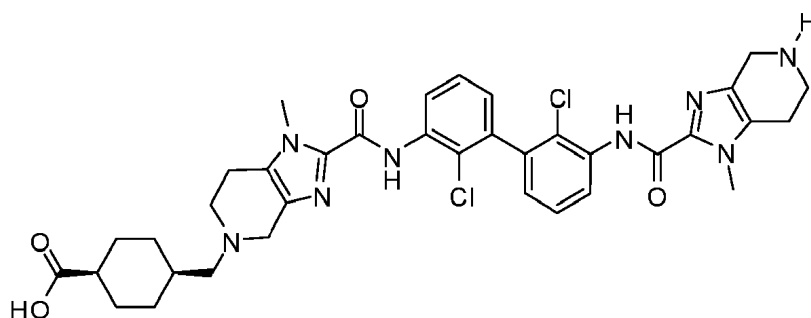
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de trans-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 61, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y 2-((tercbutildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,4 mg, 0,048 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,480 mmol) a 30° C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,1 mg, 0,240 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₅Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 763.3; encontrado 763.4.

Tabla 6. Los compuestos de la **Tabla 6** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el **Ejemplo 65** usando los materiales de partida apropiados.

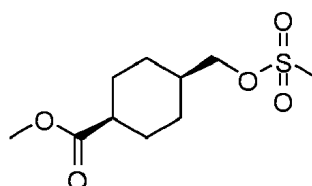
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
66	ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		777.4
67	ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((R)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo [4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		777.4

Ejemplo 68

Ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoi)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

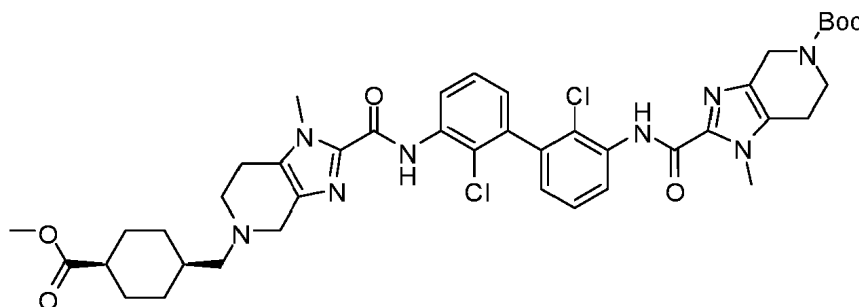


Paso 1: cis-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,77 ml, 37,9 mmol) a una mezcla de ácido cis-4-(hidroximetil)ciclohexano-1-carboxílico (3,0 g, 18,96 mmol) en MeOH (45,0 ml) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (45 ml) y se trató secuencialmente con trietilamina (7,93 ml, 56,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,761 ml, 22,76 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2: cis-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a 80° C durante 12 h una mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 1: 900 mg, 1,324 mmol), cis-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 994 mg, 3,97 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,157 ml, 6,62 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (30,2 mg, 0,132 mmol) y yoduro de potasio (22,0 mg, 0,132 mmol) en DMF (5,9 ml). La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₂H₅₁Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z = 833.3; encontrado 833.5.

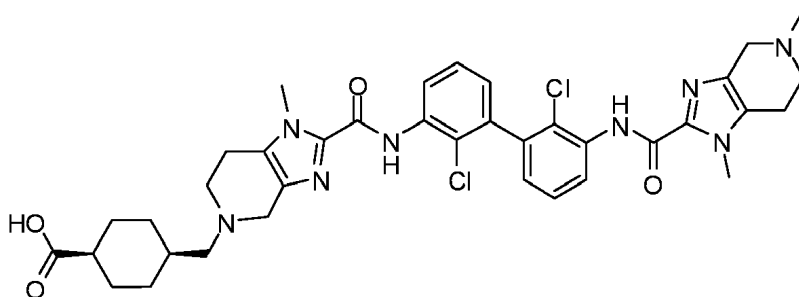
Paso 3: ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de cis-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 10 mg, 0,012

mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,120 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₆H₄₁Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 719.3; encontrado 719.3.

Ejemplo 69

Ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de cis-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 68, Paso 2: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y formaldehído al 37% en peso en agua (8,9 µl, 0,120 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,1 mg, 0,240 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₇H₄₃Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 733.3; encontrado 733.4. ¹H NMR

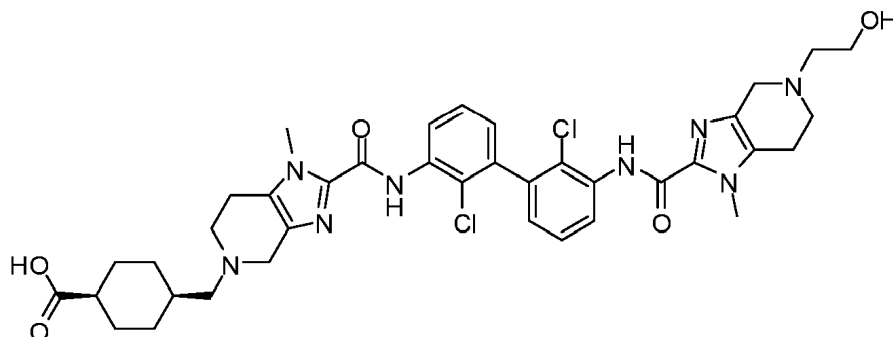
(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 4.23 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (br, 2H), 3.46 (br, 2H), 3.16 (br, 2H), 3.05 (br, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.50 (m, 4H), 1.33 - 1.18 (m, 2H).

Tabla 7. Los compuestos de la **Tabla 7** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 69** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
70	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		747.3
71	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		773.4
72	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		761.3
73	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		803.5

Ejemplo 74

Ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de cis-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 68, Paso 2: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,4 mg, 0,048 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h,

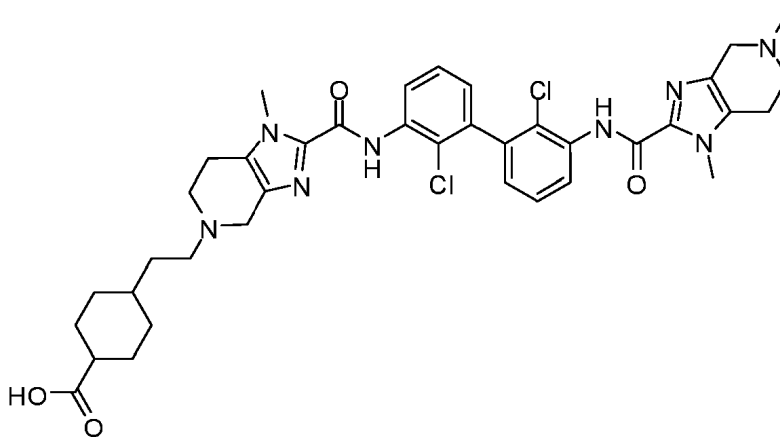
la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,480 mmol) a 30°C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,1 mg, 0,240 mmol). Después de agitar a 30°C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 763.3; encontrado 763.4.

Tabla 8. Los compuestos de la **Tabla 8** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el **Ejemplo 74** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
75	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		777.4
76	ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((R)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		777.4

Ejemplo 77

Ácido 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 2: 10 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,0 μl , 0,058 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato (5,3 mg, 0,029 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (3,0 mg, 0,072 mmol). Después de agitarla a 30°C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar dos productos deseados como la sal de TFA:

Compuesto 77-1 (pico principal, isómero trans): tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2,

acetonitrilo/agua+TFA) t_r = 0.95 min, LC-MS calculada para $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 747.3; encontrado 747.3; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.44 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 4.45 (br, 2H), 4.21 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88 - 3.20 (m, 6H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.66 (br, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 2H).

Compuesto 77-2 (pico menor, isómero cis): tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) t_r = 0.98 min, LC-MS calculada para $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 747.3; encontrado 747.3.

Tabla 9. Los compuestos de la **Tabla 9** se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el **Ejemplo 77** usando los materiales de partida apropiados.

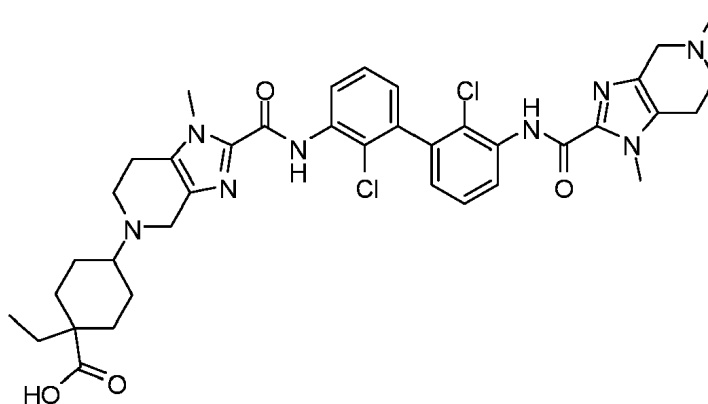
Nº de Ejemplo	Nombre/ ¹ H NMR	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
78	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.10 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.17 - 3.42 (s, 6H), 3.21 (br, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.96 (s, 3H).		741.3
79	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil 1-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)ciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	719.4
80	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil 1-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	733.4
81	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil 1-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metilo)biciclo[2.2.2]octano e-1-carboxílico		759.3

(continuación)

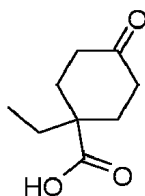
Nº de Ejemplo	Nombre/ ¹ H NMR	Estructura	LC-MS (M+H)+
82 (pico 1; Compuesto 82-1)	ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-1,4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metilo)-1-metilciclohexano-1-carboxílico		747.4
		Pico 1, <i>t_r</i> = 1,00 min (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA)	
82 (pico 2; Compuesto 82-2)	ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-1,4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metilo)-1-metilciclohexano-1-carboxílico		747.4
		Pico 2, <i>t_r</i> = 1,02 min (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA)	

Ejemplo 83

Ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico



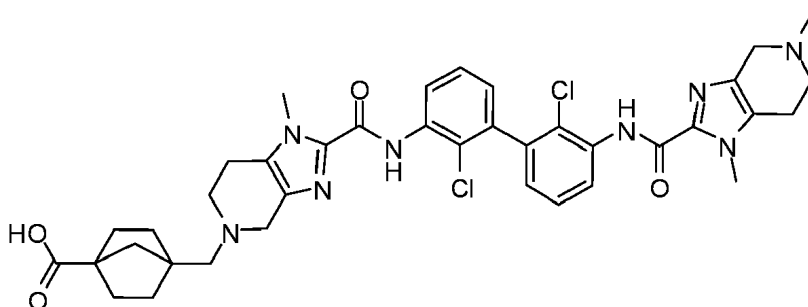
Se agitó a 70° C durante 2 h una mezcla de 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 2,52 mmol) e hidróxido de litio, monohidrato (529 mg, 12,61 mmol) en MeOH (20,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 6 N en agua hasta pH = 2. La mezcla de la reacción se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2: Ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico

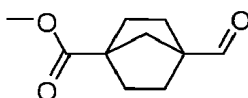
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 2: 10 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,0 µl, 0,058 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico. (Paso 1: 7,4 mg, 0,043 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para C₃₈H₄₅Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 747.3; encontrado 747.3.

Ejemplo 84

Ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



Paso 1: 4-formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



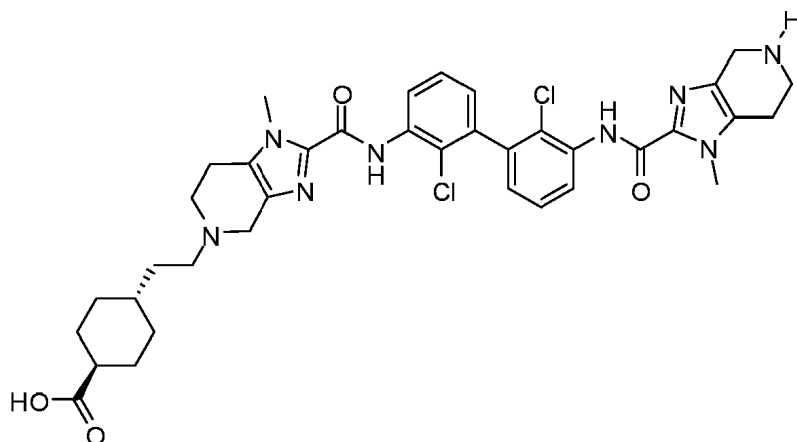
Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h una mezcla de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (PharmaBlock, N° de cat. PBZ3820: 400 mg, 2,171 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (1381 mg, 3,26 mmol) en diclorometano (12,0 ml). La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa al 20% de Na₂S₂O₃ y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2: ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

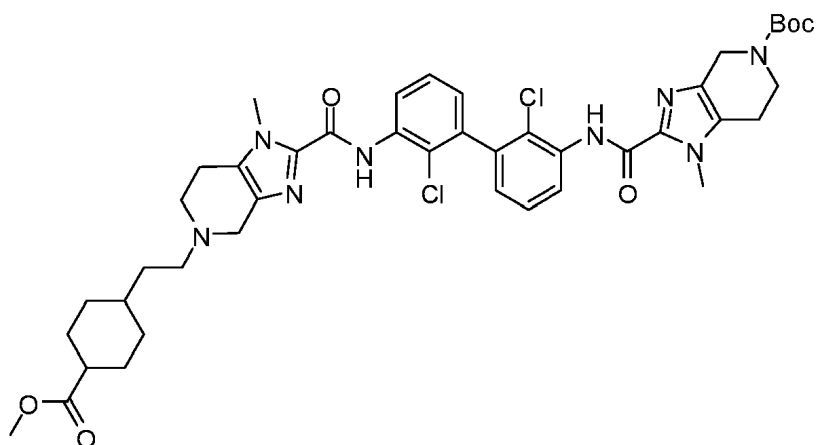
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 2: 10 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,0 µl, 0,058 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y 4-formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 5,3 mg, 0,029 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre solución acuosa saturada de Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (3,0 mg, 0,072 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₃Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 745.3; encontrado 745.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.31 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 - 3.70 (m, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.12 - 2.99 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.80 - 1.55 (m, 8H).

Ejemplo 85

Ácido trans-4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-

bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

Paso 1: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(4-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro)-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se añadió 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (61,0 mg, 0,331 mmol) a una mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 1: 150 mg, 0,221 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,441 mmol) en diclorometano (2,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z = 847.3; encontrado 847.5.

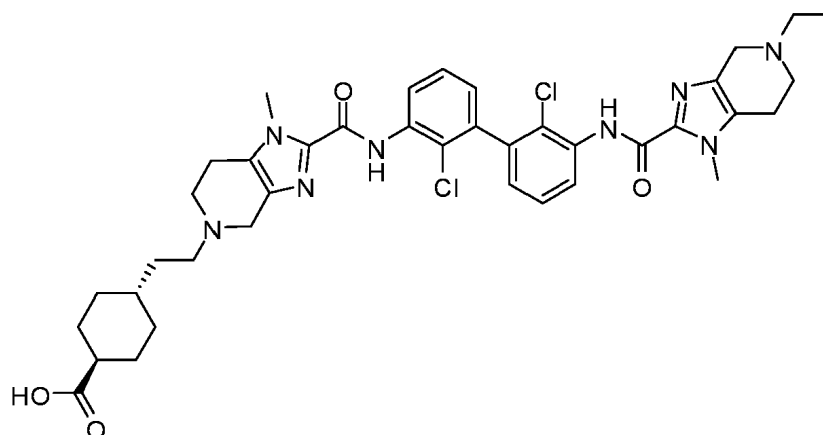
Paso 2: ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(4-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,118 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₇H₄₃Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 733.3; encontrado 733.4.

Ejemplo 86

Ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-

[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(4-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 85, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,016 ml, 0,094 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,0 mg, 0,071 mmol) y acetaldehído (2,7 µl, 0,047 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,118 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₄₇Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 761.3; encontrado 761.4.

Tabla 10. Los compuestos de la **Tabla 10** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 86** usando los materiales de partida apropiados.

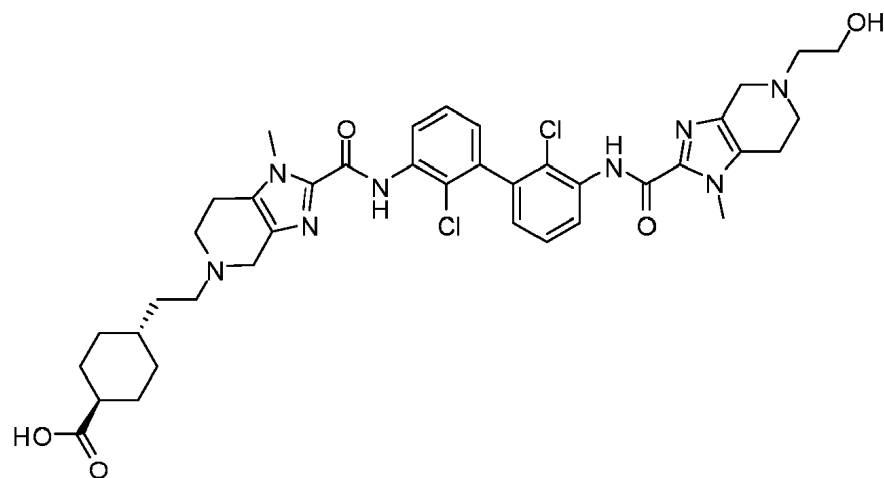
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
87	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		787.4
88	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		775.3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H)+
89	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-ciclobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		787.4
90	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-ciclopentil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		801.5
91	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-ciclohexil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		815.5
92	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		817.4

Ejemplo 93

Ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



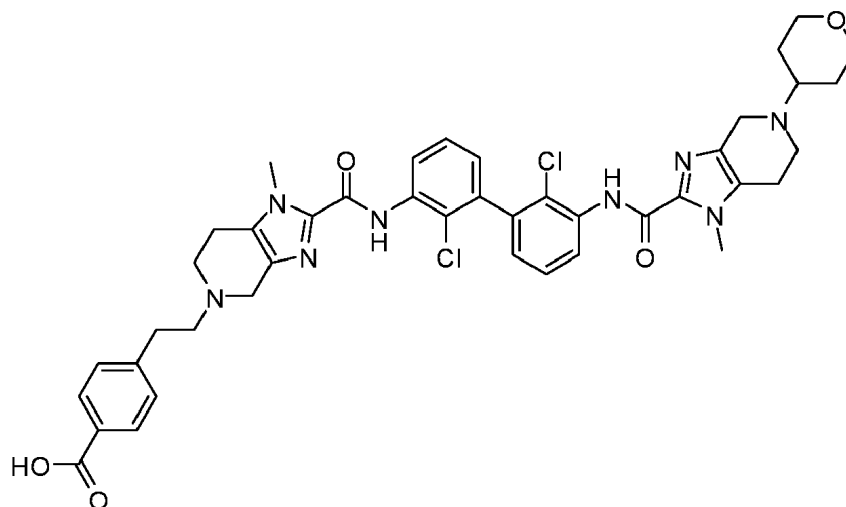
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 85, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,0 mg, 0,047 mmol) y 2-((tercbutildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,2 mg, 0,047 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,480 mmol) a 30° C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,1 mg, 0,240 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₄₇Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 777.3; encontrado 777.4.

Tabla 11. Los compuestos de la **Tabla 11** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 93** usando los materiales de partida apropiados.

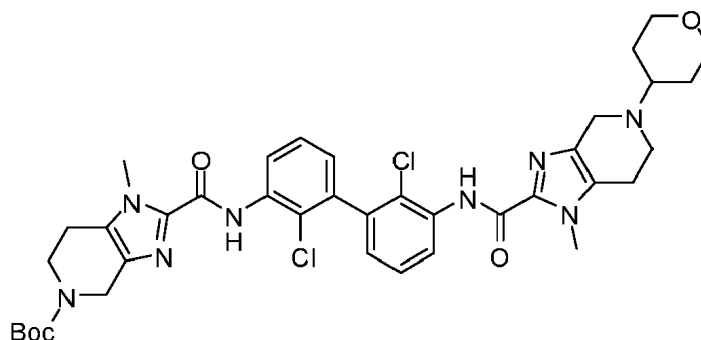
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
94	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		791.4
95	ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((R)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		791.4

Ejemplo 96

Ácido 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico



Paso 1: 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo

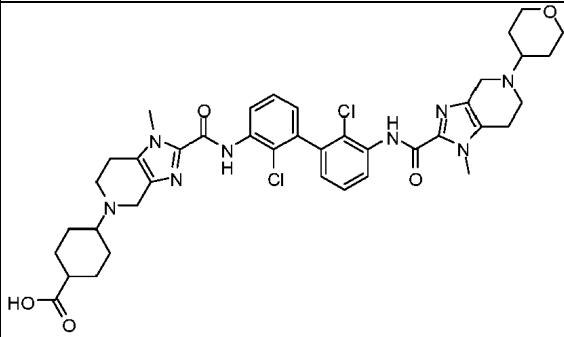
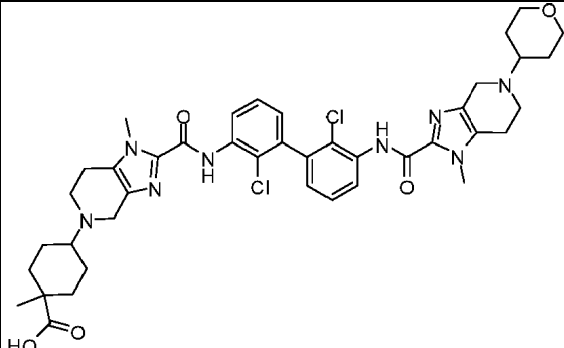


Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 60, Paso 1: 400 mg, 0,589 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,206 ml, 1,177 mmol) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,163 ml, 1,766 mmol) en diclorometano (4,9 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (374 mg, 1,766 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₈H₄₅Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 763.3; encontrado 763.3

Paso 2: ácido 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico

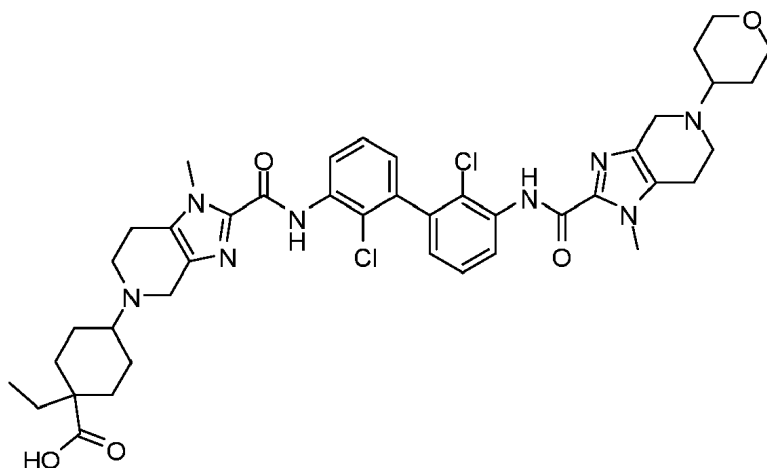
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 10 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,12 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (9,2 µl, 0,052 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (8,3 mg, 0,039 mmol) y 4-(2-oxoetil)benzoato de metilo (7,0 mg, 0,039 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (2,8 mg, 0,065 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₂H₄₅Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 811.3; encontrado 811.4.

Tabla 12. Los compuestos de la **Tabla 12** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 96** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H)+
97	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)ciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	789.4
98	ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	803.4

Ejemplo 99

Ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico

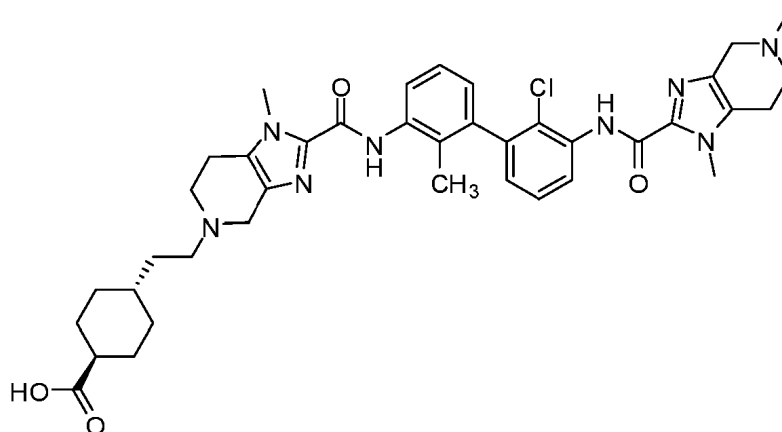


Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 96, Paso 1: 10 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,12 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (9,2 µl, 0,052 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (8,3 mg, 0,039 mmol) y ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (Ejemplo 83, Paso 1: 4,5 mg, 0,026 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado

como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 817.3; encontrado 817.4.

Ejemplo 100

Ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 5: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,4 µl, 0,059 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (9,4 mg, 0,045 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato (5,5 mg, 0,030 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (3,2 mg, 0,074 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 727.3; encontrado 727.4. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.23 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.34 (m, 2H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.29 (br, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 2H).

Tabla 13. Los compuestos de la **Tabla 13** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 100** usando los materiales de partida apropiados.

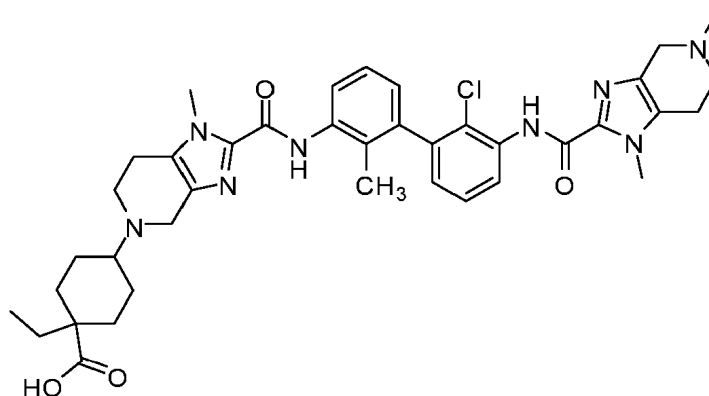
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
101	ácido 4-(2-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico		721.3

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
102	ácido 4-((2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		725.4
103	ácido 4-((2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico		739.4

Ejemplo 104

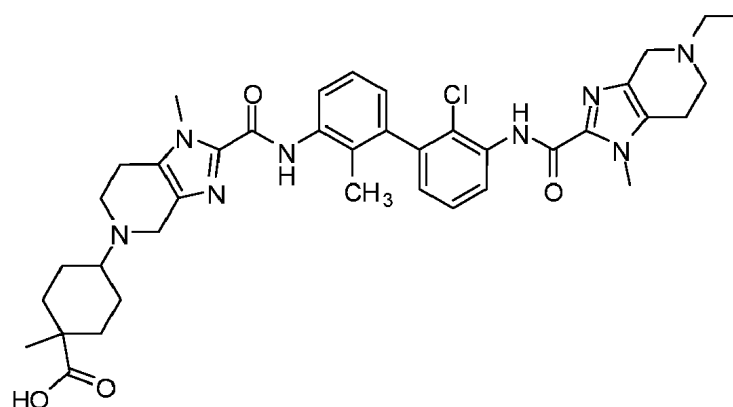
Ácido 4-((2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)-1-etilciclohexano-1-carboxílico



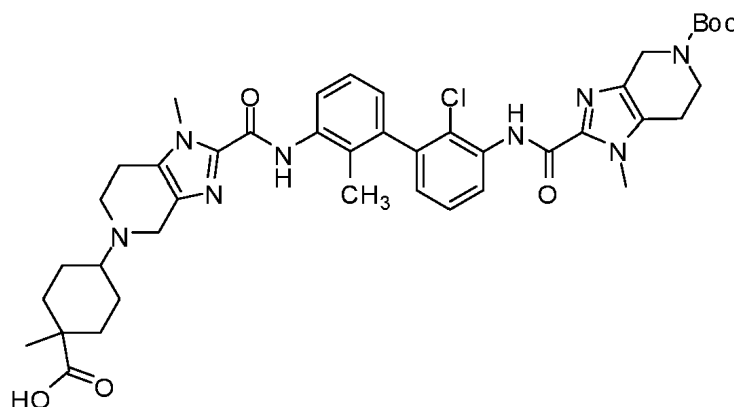
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 5: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (13,0 µl, 0,074 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (9,5 mg, 0,045 mmol) y ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico. (Ejemplo 83, Paso 1: 7,6 mg, 0,045 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para C₃₉H₄₈ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 727.3; encontrado 727.4.

Ejemplo 105

Ácido 4-((2-((2'-cloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)-1-metilciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: ácido 4-(2-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

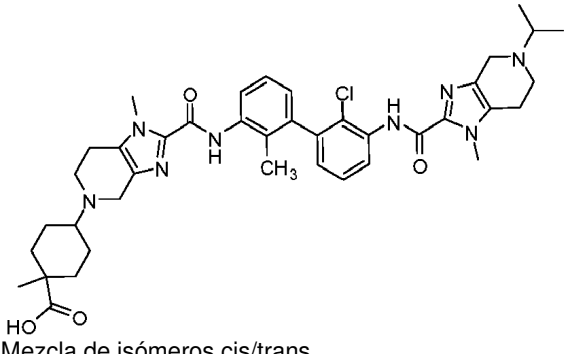
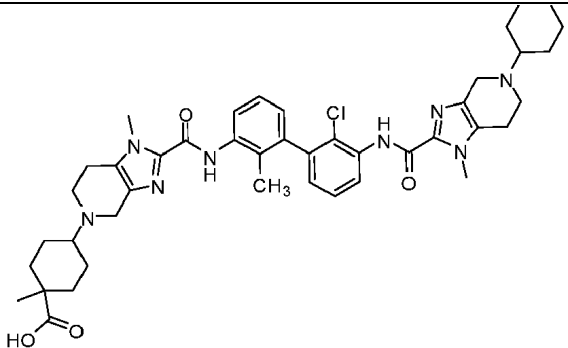
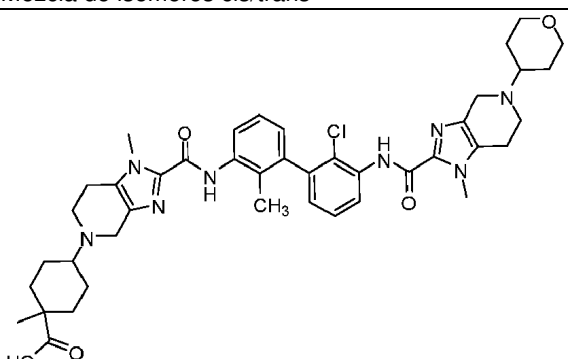


Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 31, Paso 1: 200 mg, 0,303 mmol) y ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (95 mg, 0,607 mmol) en diclorometano (3,0 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0,910 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 20% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{42}H_{52}ClN_8O_6$ (M+H)⁺: m/z = 799.4; encontrado 799.4.

Paso 2: ácido 4-(2-((2'-cloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

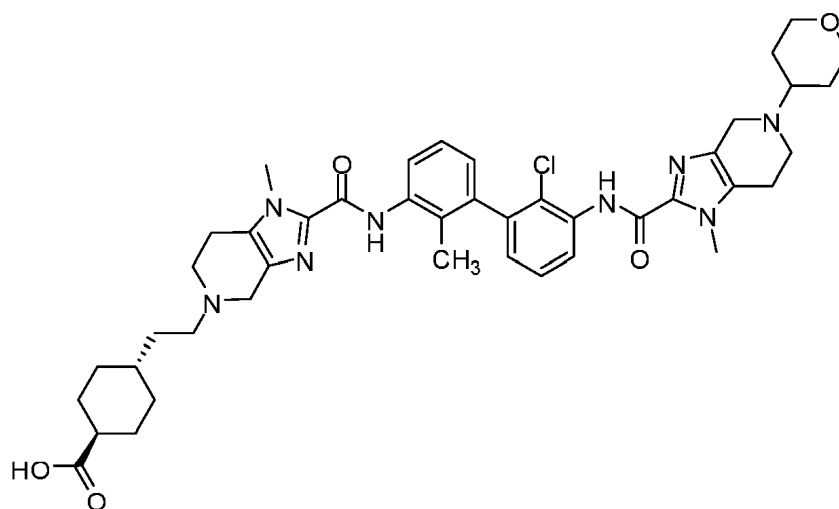
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de ácido 4-(2-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico (Paso 1: 10 mg, 0,013 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,12 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,9 µl, 0,063 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (7,9 mg, 0,038 mmol) y acetaldehído (1,7 mg, 0,038 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 727.3; encontrado 727.4.

Tabla 14. Los compuestos de la **Tabla 14** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 105** usando los materiales de partida apropiados.

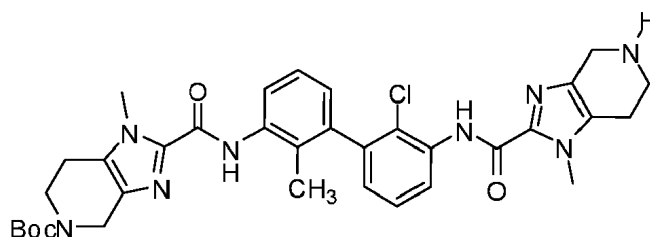
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
106	ácido 4-(2-((2'-cloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	741.4
107	ácido 4-(2-((2'-cloro-3'-(5-ciclohexil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	781.4
108	ácido 4-(2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	783.3

Ejemplo 109

Ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

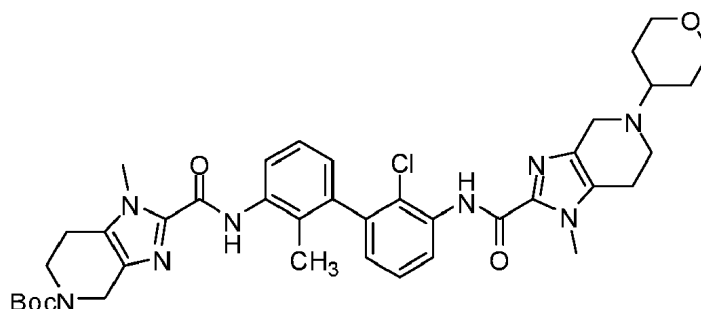


Paso 1: 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 1: 1,0 g, 2,129 mmol) en diclorometano (1,0 ml) y ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. Se purgó con nitrógeno una mezcla del residuo anterior, 1-metil-2-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 4: 1,162 g, 2,342 mmol), carbonato de sodio (1,023 ml, 10,64 mmol) y [1,1-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,161 g, 0,213 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (6,0 ml) y luego se agitó a 100° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₄H₄₀ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 659.3; encontrado 659.4.

Paso 2: 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min una solución de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 200 mg, 0,303 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,106 ml,

0,607 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,084 ml, 0,910 mmol) en diclorometano (3,0 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0,910 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 743.3; encontrado 743.5

Paso 3: ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

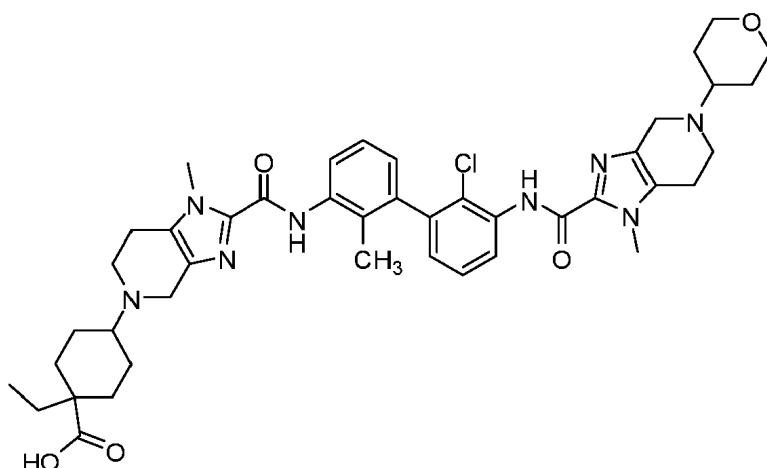
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 20 mg, 0,027 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (23,5 μl , 0,135 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (17,11 mg, 0,081 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo. (9,9 mg, 0,054 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,7 mg, 0,135 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{ClN}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 797.4; encontrado 797.4.

Tabla 15. Los compuestos de la **Tabla 15** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 109** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
110	ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		783.4
111	ácido 4-(2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)ciclohexano-1-carboxílico		769.5

Ejemplo 112

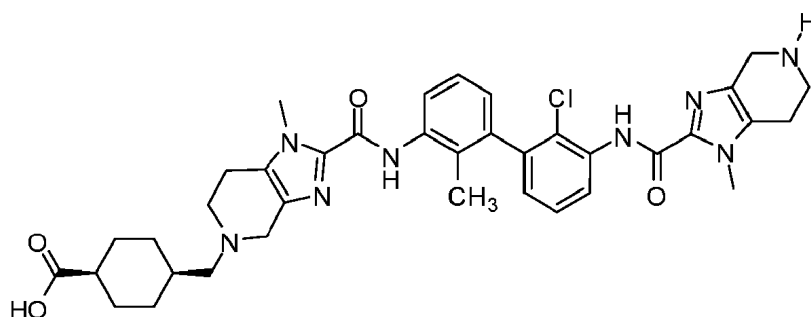
Ácido 4-(2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etil)ciclohexano-1-carboxílico



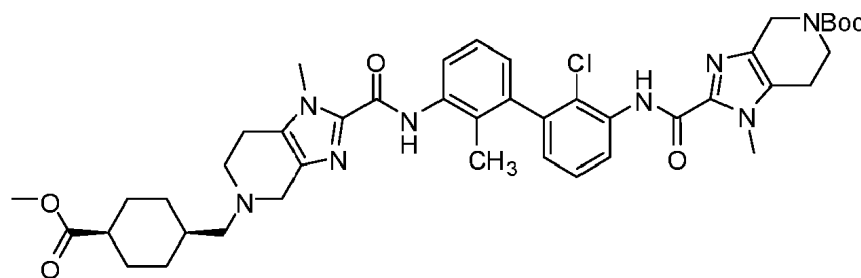
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 109, Paso 2: 20 mg, 0,027 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (23,5 µl, 0,135 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (17,1 mg, 0,081 mmol) y ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (Ejemplo 83, Paso 1: 9,2 mg, 0,054 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH, y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₃H₅₄ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado 797.4.

Ejemplo 113

Ácido cis-4-((2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2-cloro-3'-(5-((cis-4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a 80° C durante 12 h una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 31, Paso 1: 50 mg, 0,076 mmol), cis-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 68, Paso 1: 57,0 mg, 0,228 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,053 ml, 0,303 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (1,7 mg, 7,59 µmol) y yoduro de potasio (1,3 mg, 7,59 µmol) en DMF (0,30 ml). La

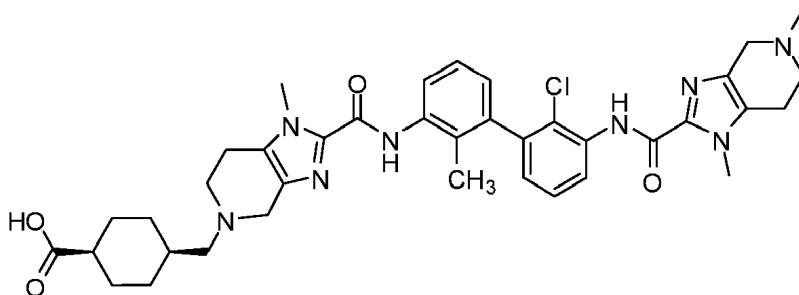
mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{ClN}_8\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 813.4; encontrado 813.4.

Paso 2: ácido *cis*-4-((2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2-cloro-3'-(5-((*cis*-4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de *tert*-butilo (Paso 1: 10 mg, 0,012 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,120 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 699.3; encontrado 699.3.

Ejemplo 114

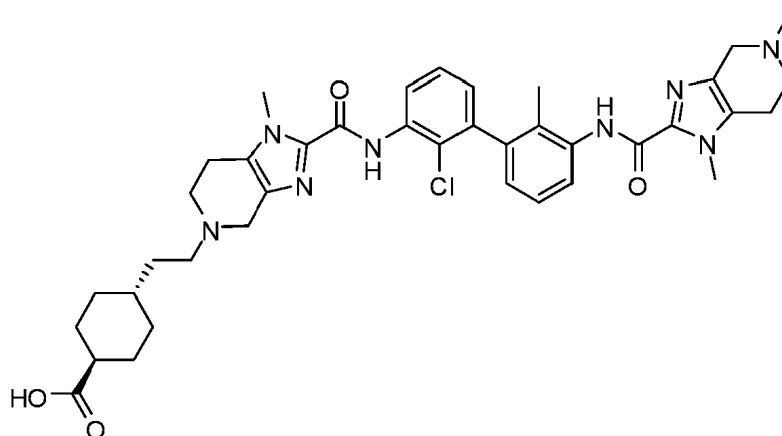
Ácido *cis*-4-((2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)metil)ciclohexano-1-carboxílico



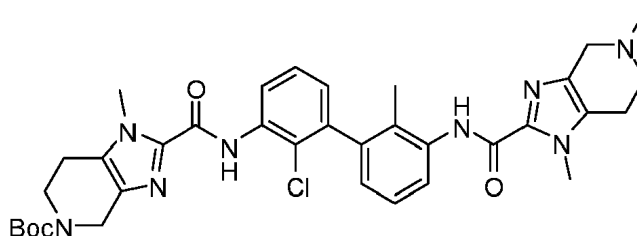
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2-cloro-3'-(5-((*cis*-4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 113, Paso 1: 20 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con *N,N*-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,098 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,4 mg, 0,049 mmol) y formaldehído al 37% en peso en agua (9,2 μl , 0,123 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,3 mg, 0,246 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 713.3; encontrado 713.4. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.20 (m, 2H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 - 3.69 (m, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.73 - 1.48 (m, 4H), 1.34 - 1.22 (m, 2H).

Ejemplo 115

Ácido *trans*-4-(2-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

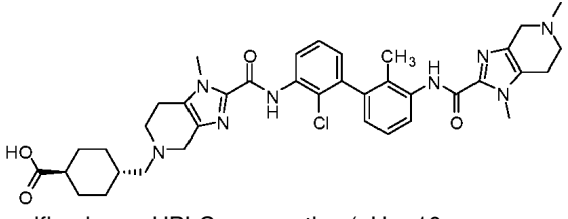
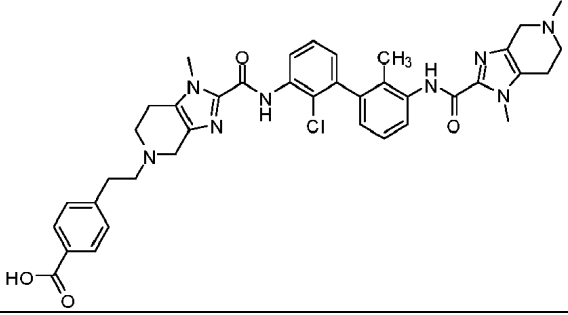
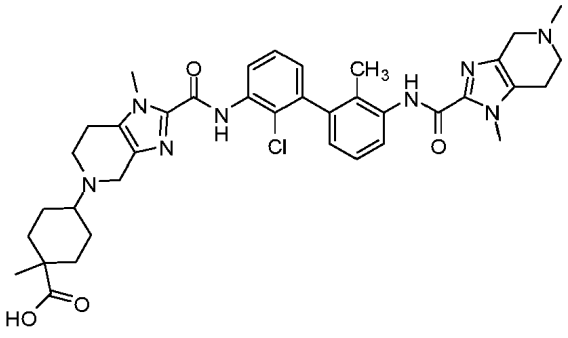
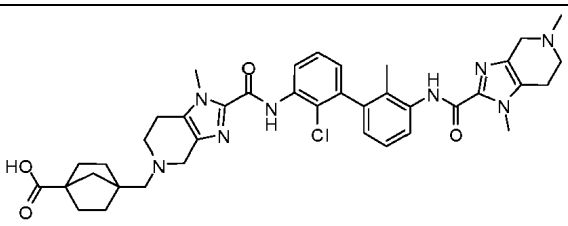


Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 31, Paso 1: 150 mg, 0,228 mmol), formaldehído al 37% en peso en agua (141 μ l, 1,896 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (79 μ l, 0,455 mmol) en diclorometano (2,0 ml). Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (145 mg, 0,683 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 673.3; encontrado 673.3.

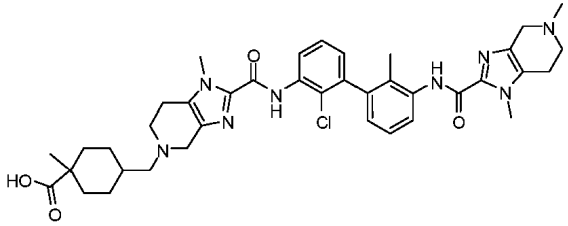
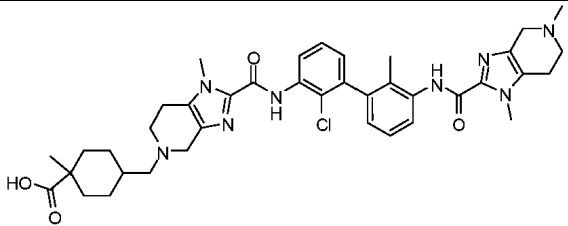
Paso 2: ácido trans-4-(2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (10,4 μ l, 0,059 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (9,4 mg, 0,045 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (5,5 mg, 0,030 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (3,2 mg, 0,074 mmol). Después de agitar a 30°C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 727.3; encontrado 727.4.

Tabla 16. Los compuestos de la **Tabla 16** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 115** usando los materiales de partida apropiados.

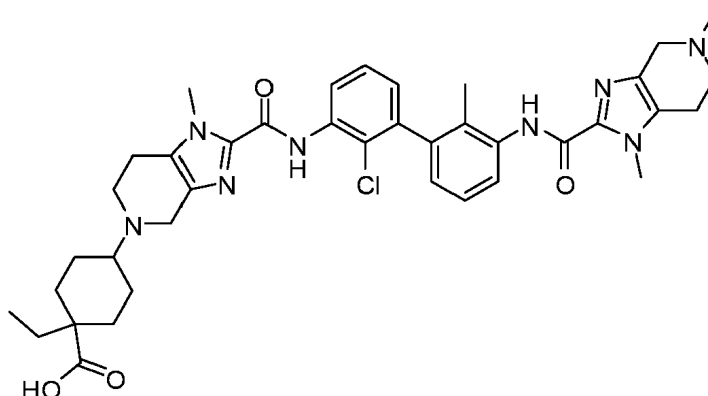
Nº de Ejemplo	Nombre/ ¹ H NMR	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
116	ácido trans-4-((2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenilo]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico	 purificado por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄ OH)	713.4
	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (br, 4H), 2.77 - 2.62 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.7 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 2H).		
117	ácido 4-(2-(2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico		721.4
118	ácido 4-(2-(2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Mezcla de isómeros cis/trans	713.3
119	ácido 4-(2-(2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano e-1-carboxílico		725.4

(continuación)

Nº de Ejemplo	Nombre/ ¹ H NMR	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
120 (pico 1; Compuesto 120-1)	ácido 4-((2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Pico 1, <i>t_r</i> = 0,93 min (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA)	727.4
120 (pico 2; Compuesto 120-2)	ácido 4-((2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 Pico 2, <i>t_r</i> = 0,95 min (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA)	727.4

Ejemplo 121

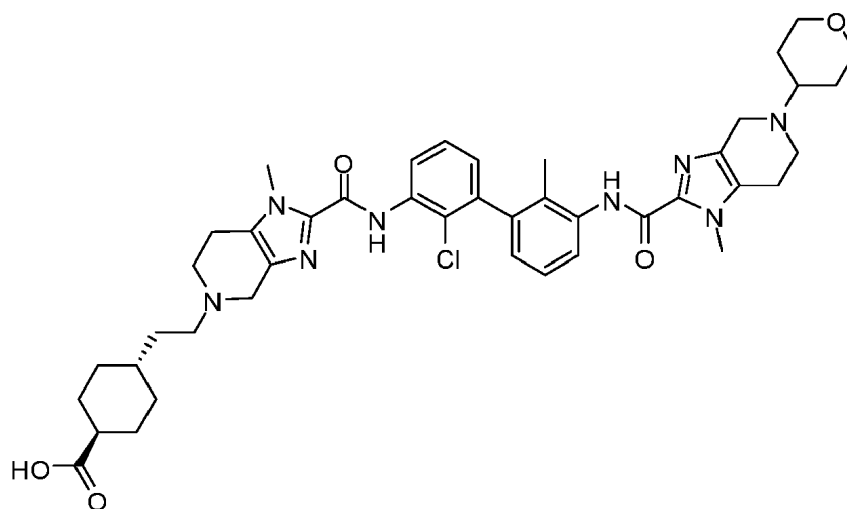
Ácido 4-((2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico



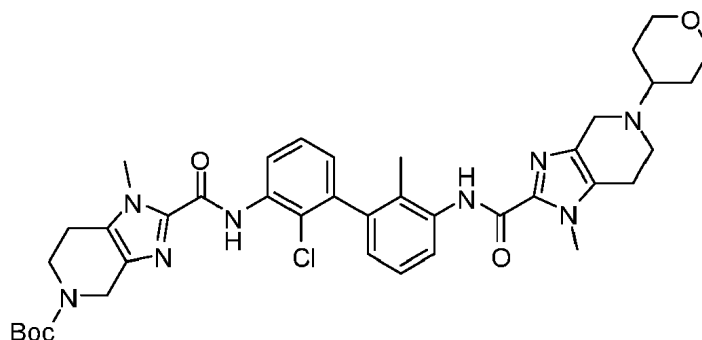
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 115, Paso 1: 10 mg, 0,015 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,15 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (13,0 µl, 0,074 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (9,4 mg, 0,045 mmol) y ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico. (Ejemplo 83, Paso 1: 7,6 mg, 0,045 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para C₃₉H₄₈ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 727.3; encontrado 727.4.

Ejemplo 122

Ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 31, Paso 1: 200 mg, 0,303 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,106 ml, 0,607 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,084 ml, 0,910 mmol) en diclorometano (3,0 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (193 mg, 0,910 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₉H₄₈ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 743.3; encontrado 743.5

Paso 2: ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

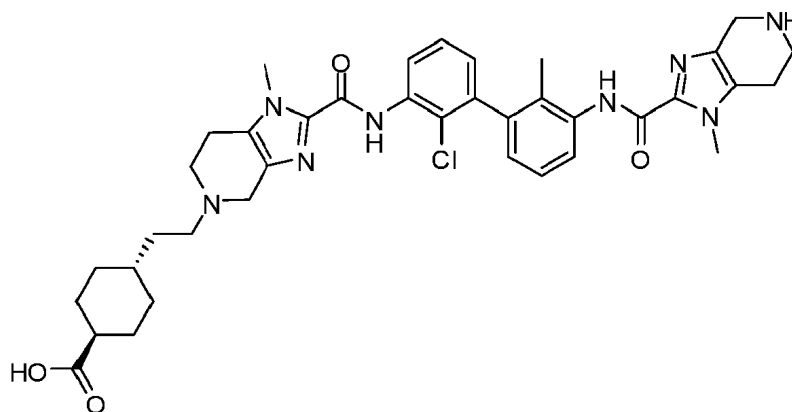
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 20 mg, 0,027 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (23,5 µl, 0,135 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (17,1 mg, 0,081 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo. (9,9 mg, 0,054 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,7 mg, 0,135 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₃H₅₄ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado 797.4.

Tabla 17. Los compuestos de la **Tabla 17** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 122** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H)+
123	ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		783.4
124	ácido 4-(2-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico		791.4
125	ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)ciclohexano-1-carboxílico		769.4

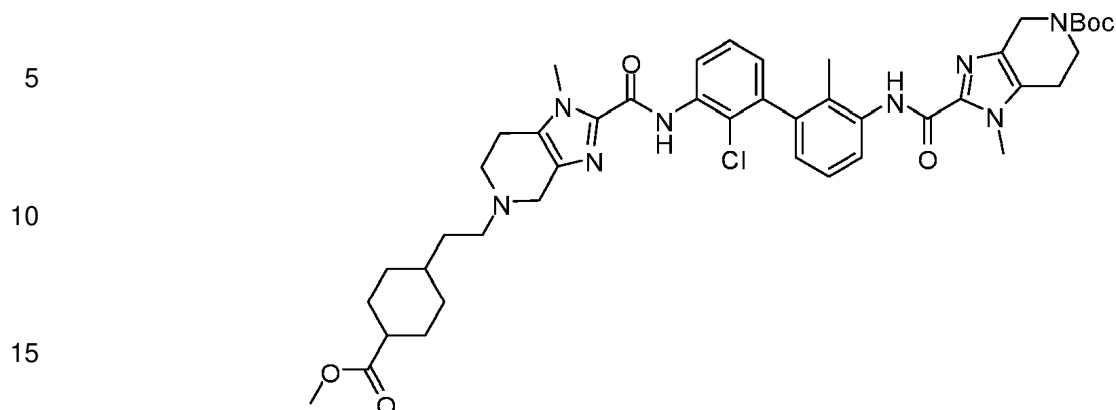
Ejemplo 126

Ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2'-cloro-3'-(5-(2-(4-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de

terc-butilo



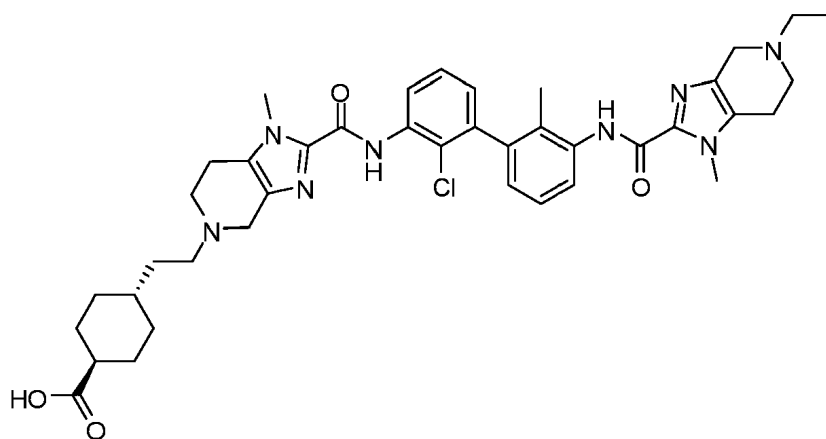
Se añadió 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (61,0 mg, 0,331 mmol) a una mezcla de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 109, Paso 1: 150 mg, 0,221 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,441 mmol) en diclorometano (2,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{ClN}_8\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 827,4; encontrado 827,5.

Paso 2: ácido *trans*-4-(2-(2-((2'-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(5-(2-(4-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,118 mmol). Después de agitar a 30°C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{ClN}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 713,3; encontrado 713,4.

Ejemplo 127

Ácido *trans*-4-(2-(2-((2'-cloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(5-(2-(4-(metoxicarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-

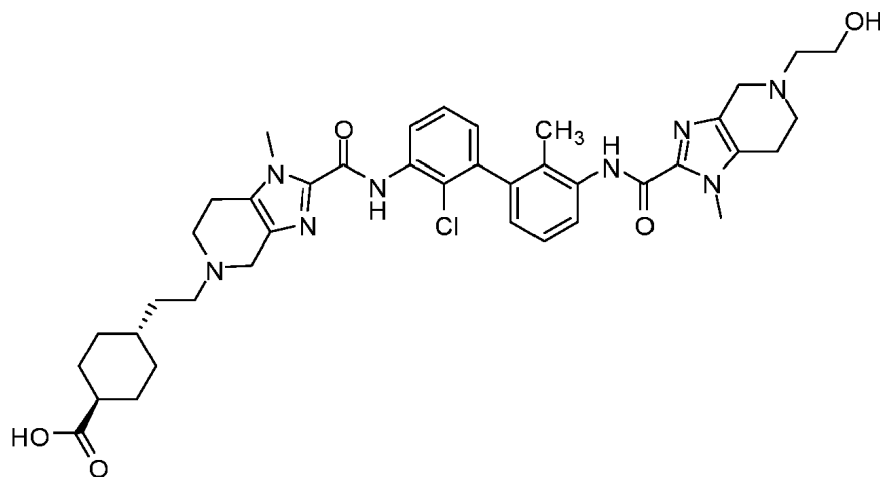
bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro- 5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 126, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,097 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,37 mg, 0,073 mmol) y acetaldehído (2,130 mg, 0,048 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,1 mg, 0,121 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₀H₅₀ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 741.4; encontrado 741.5.

Tabla 18. Los compuestos de la **Tabla 18** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 127** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
128	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		767.5
129	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		755.5
130	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-ciclopentil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		781.4
131	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-ciclohexil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		795.5

Ejemplo 132

Ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



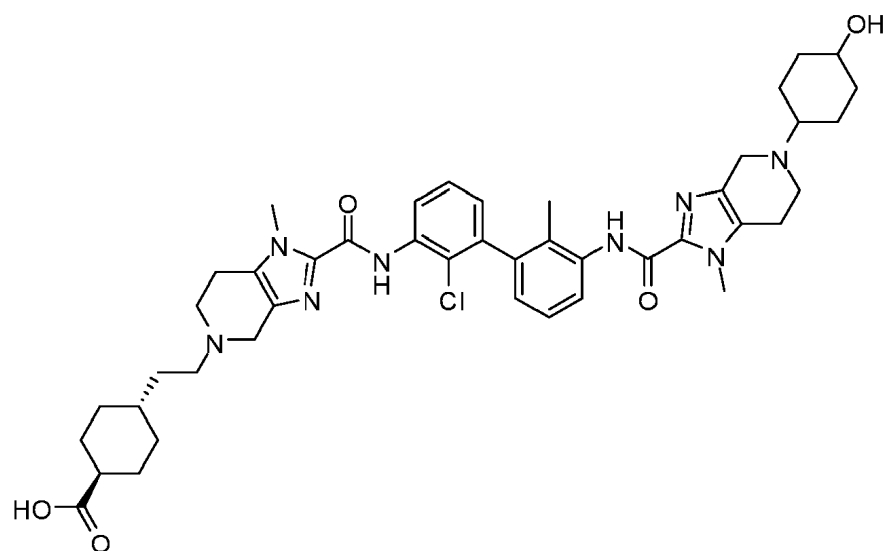
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(5-(2-(4-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 126, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,097 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,4 mg, 0,073 mmol) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,4 mg, 0,048 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,480 mmol) a 30° C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,1 mg, 0,121 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₀H₅₀ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 757.4; encontrado 757.5.

Tabla 19. El compuesto de la **Tabla 19** se preparó de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 132** usando el material de partida apropiado.

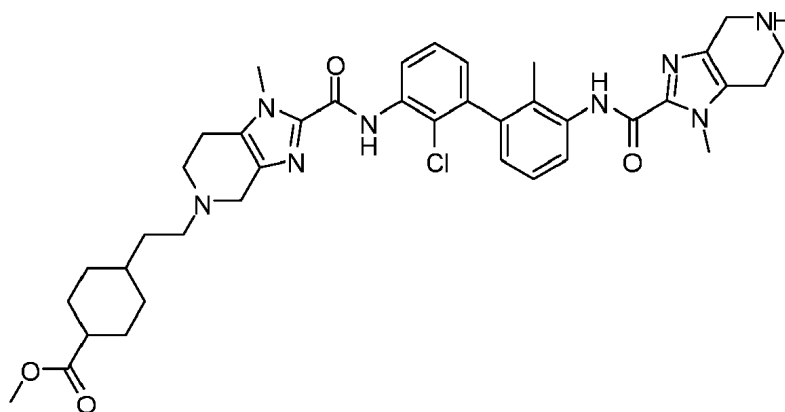
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
133	ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		771.4

Ejemplo 134

Ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-4-carboxílico

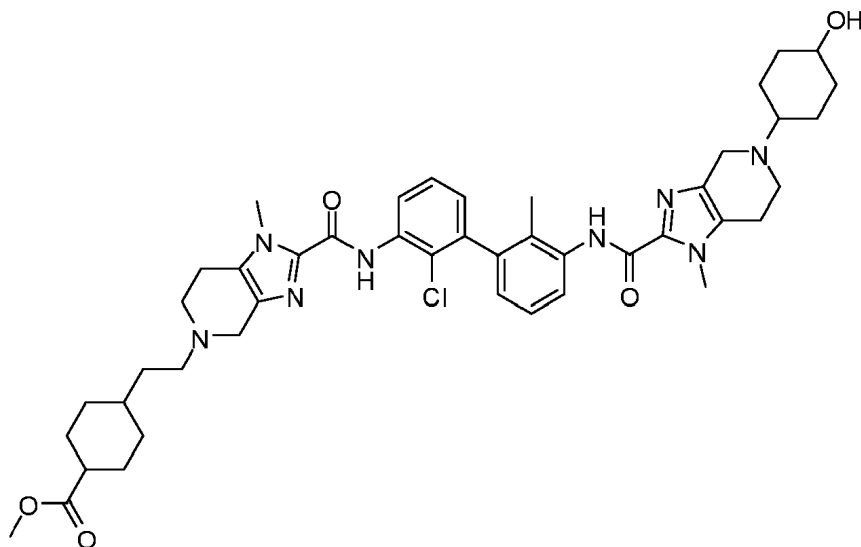


Paso 1: 4-(2-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se trató con ácido clorhídrico 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(5-(2-(4-(metoxycarbonyl)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 126, Paso 1: 260 mg, 0,314 mmol) en diclorometano (3,0 ml). La mezcla se destiló hasta la sequedad para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 727.3; encontrado: 727.2.

Paso 2: 4-(2-(2-((2'-cloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de 4-(2-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 22 mg, 0,030 mmol) y 4-hidroxyciclohexan-1-ona (6,9 mg, 0,060 mmol) en diclorometano (1 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (19,2 mg, 0,091 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se concentró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 3.25 min, LCMS calculada para C₄₅H₅₈ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 825.4; Encontrado: 825.4;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 3.30 min, LC-MS calculada para C₄₅H₅₈ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 825.4; Encontrado: 825.4.

Paso 3: Ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

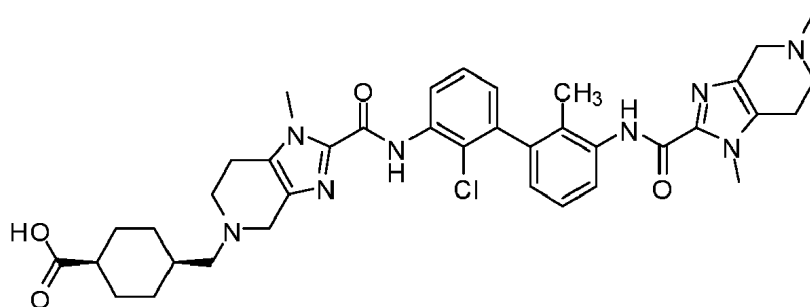
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de 4-(2-(2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidrox ciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (5 mg, 6,06 μ mol) del Paso 2, respectivamente con hidróxido de litio (3,3 mg, 0,139 mmol) en MeOH/THF/agua (0,5 ml/0,5 ml/0,25 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

Compuesto 134-1 (del Paso 2, pico 1): LC-MS calculada para $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 811.4; encontrado: 811.2.

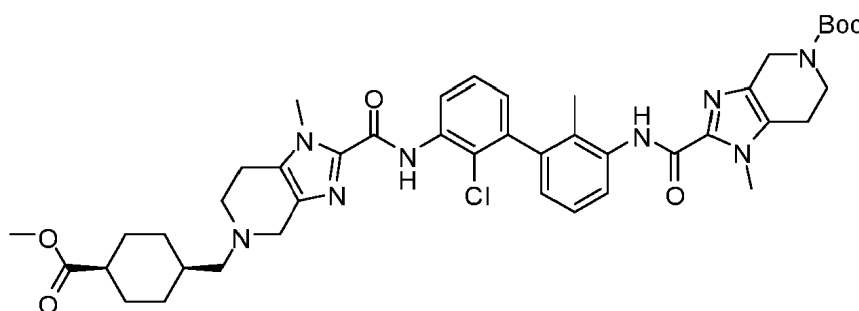
Compuesto 134-2 (del Paso 2, pico 2): LC-MS calculada para $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 811.4; encontrado: 811.2.

Ejemplo 135

Ácido cis-4-((2-((2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-11-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2'-cloro-3'-(5-((cis-4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a 80° C durante 12 h una solución de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 109, Paso 1: 400 mg, 0,607 mmol), cis-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 68, Paso 1: 456 mg, 1,820 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,530 ml, 3,03 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (13,8 mg, 0,061 mmol) y yoduro de potasio (10,1 mg, 0,061 mmol) en DMF (5,9 ml). La mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₃H₅₄ClN₈O₆ (M+H)⁺: m/z = 813,4; encontrado: 813,2.

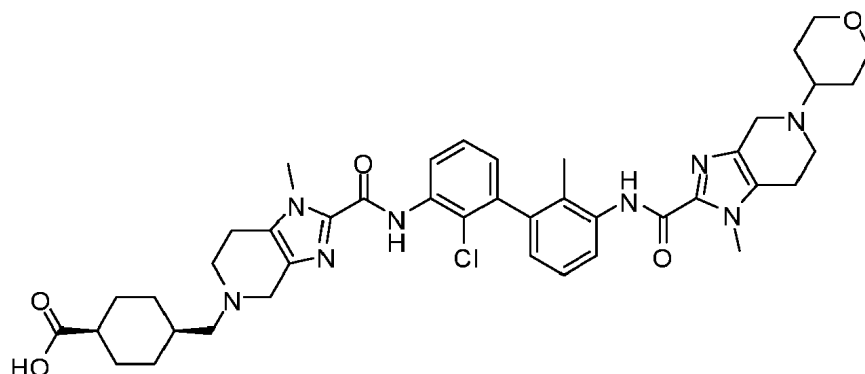
Paso 2: ácido cis-4-((2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-3'-(5-((cis-4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 20 mg, 0,025 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,098 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,4 mg, 0,049 mmol) y formaldehído al 37% en peso en agua (9,2 μl, 0,123 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (10,3 mg, 0,246 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₆ClN₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 713,3; encontrado 713,4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,86 - 3,69 (m, 2H), 3,46 (br, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,51 (br, 1H), 2,02 (br, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 2H).

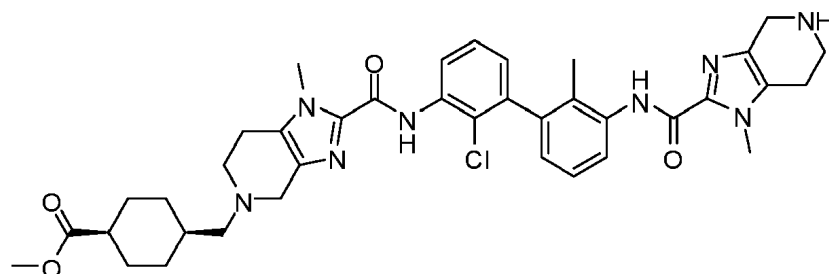
Ejemplo 136

Ácido cis-4-((2-((2'-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-

c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

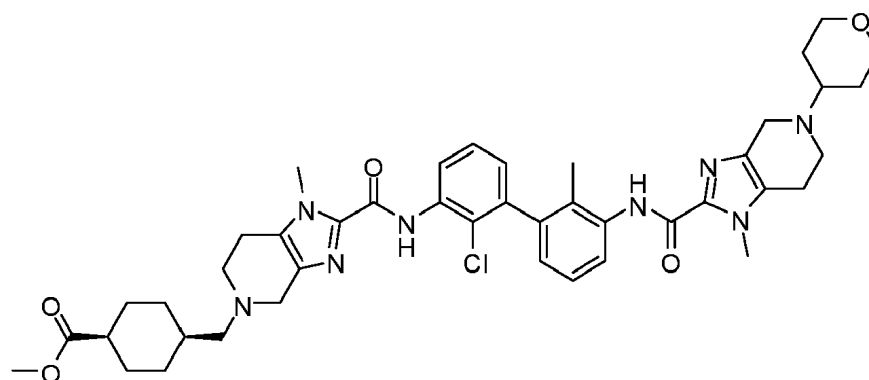


Paso 1: cis-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se trató 2-((2'-cloro-3'-(5-((cis-4-(metoxicarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 135, Paso 1: 540 mg, 0,664 mmol) con HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se destiló hasta la sequedad para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 713.3; encontrado: 713.2.

Paso 2: cis-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de cis-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (paso 1: 100 mg, 0,140 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (28,1 mg, 0,280 mmol) en diclorometano (3 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (59,4 mg, 0,280 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 797.4; encontrado: 797.2.

Paso 3: ácido cis-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-

c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

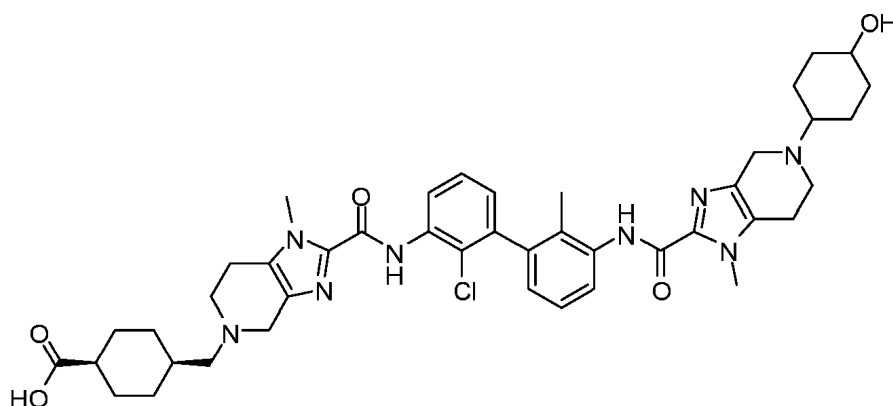
Se trató *cis*-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 2: 100 mg, 0,130 mmol) con solución de hidróxido de sodio 1 N acuosa (0,42 ml, 0,421 mmol) en MeOH (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 783.4; encontrado: 783.2.

Tabla 20. El compuesto de la **Tabla 20** se preparó de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 136** usando el material de partida apropiado.

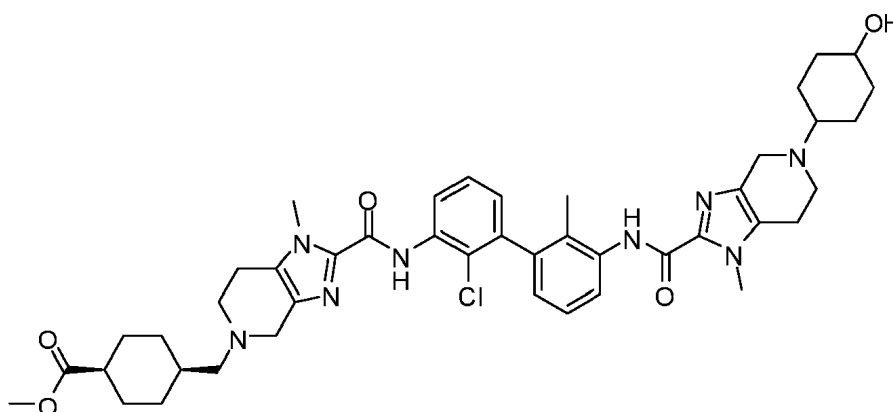
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
137	ácido <i>cis</i> -4-((2-((2-cloro-3'-(5-((R)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		757.3

Ejemplo 138

Ácido *cis*-4-((2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: *cis*-4-((2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de *cis*-4-((2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 136, Paso 1: 20 mg, 0,028 mmol) y 4-hidroxyciclohexan-1-ona (3,2 mg, 0,028 mmol) en diclorometano (3 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (11,89 mg, 0,056 mmol), agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, se concentró y se purificó en HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 3.29 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₆ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 811.4; Encontrado: 811.2;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 3.36 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₆ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 811.4; Encontrado: 811.2.

Paso 2: ácido cis-4-((2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

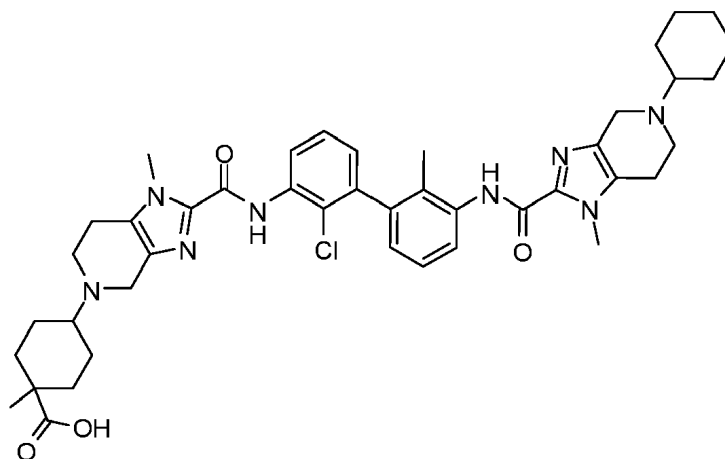
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de cis-4-((2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (5 mg, 6,16 μmol) del Paso 1, respectivamente con hidróxido de sodio (3,3 mg, 0,083 mmol) en MeOH/THF/ agua (0,5 ml/0,5 ml/0,25 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

Compuesto 138-1 (del Paso 1, pico 1): LC-MS calculada para C₄₃H₅₄ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado: 797.2.

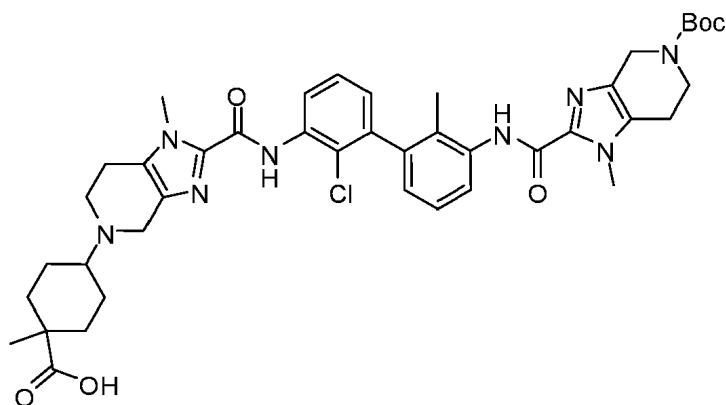
Compuesto 138-2 (del Paso 1, pico 2): LC-MS calculada para C₄₃H₅₄ClN₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado: 797.2.

Ejemplo 139

Ácido 4-((2-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

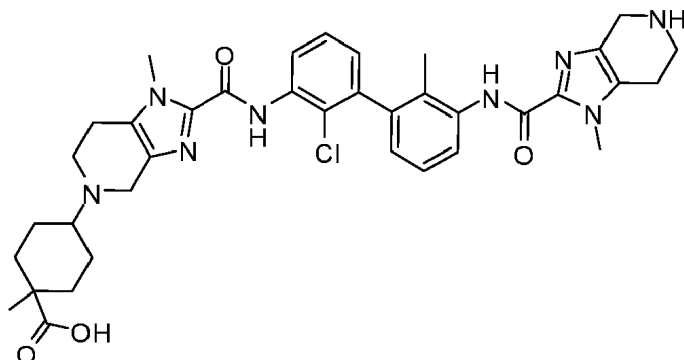


Paso 1: ácido 4-((2-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de 2-((2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 109, Paso 1: 170 mg, 0,258 mmol) y ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (81 mg, 0,516 mmol) en diclorometano (3 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (137 mg, 0,645 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 20% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{42}H_{52}ClN_8O_6$ (M+H)⁺: m/z = 799.4; encontrado: 799.2.

Paso 2: ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

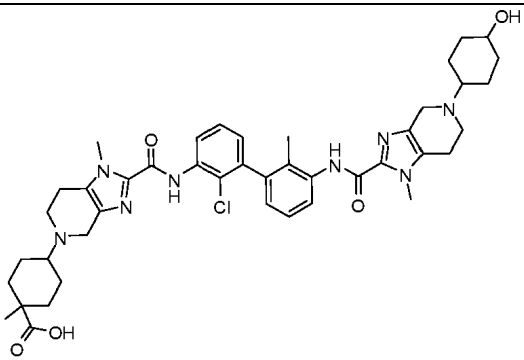
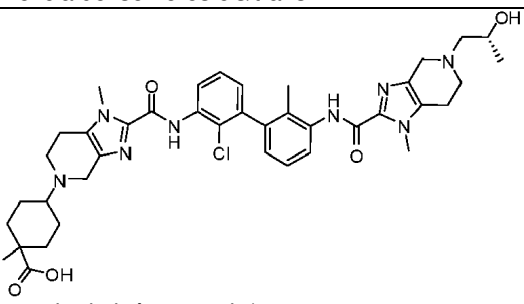


Se trató ácido 4-(2-((3'-(5-(terc-butoxicarbonil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico (Paso 1: 160 mg, 0,200 mmol) con HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se destiló hasta la sequedad para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{37}H_{44}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 699.3; encontrado: 699.1.

Paso 3: ácido 4-(2-((2-cloro-3'-(5-ciclohexil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

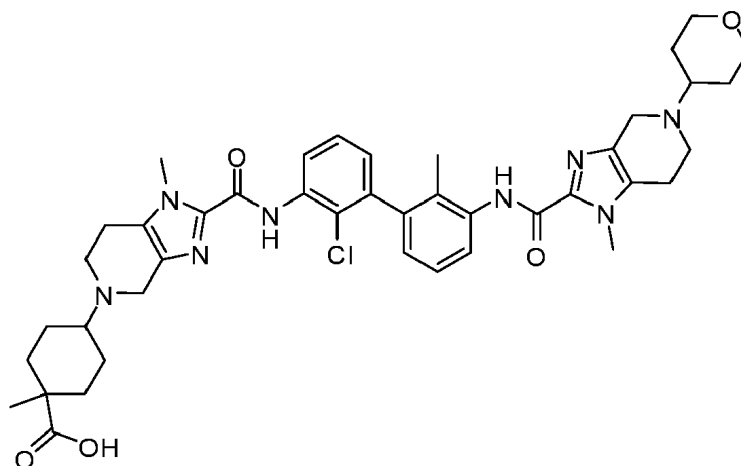
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico (Paso 2: 10 mg, 0,014 mmol) y ciclohexanona (2,8 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (0,3 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (6,1 mg, 0,029 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para $C_{43}H_{54}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 781.4; encontrado: 781.2.

Tabla 21. Los compuestos de la **Tabla 21** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 139** usando los materiales de partida apropiados.

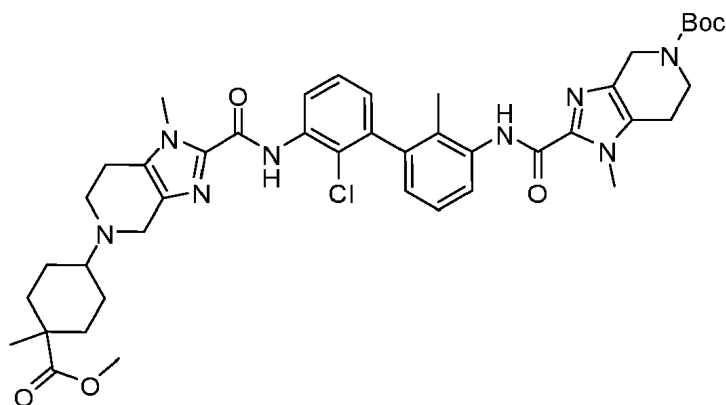
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
140	ácido 4-(2-((2-cloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 mezcla de isómeros cis/trans	797.2
141	ácido (R)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico	 mezcla de isómeros cis/trans	757.2

Ejemplo 142

Ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

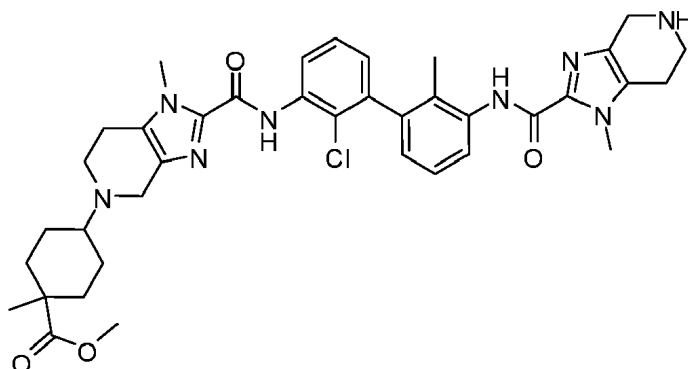


Paso 1: 2-((2'-cloro-3'-(5-(4-(metoxycarbonil)-4-metilciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



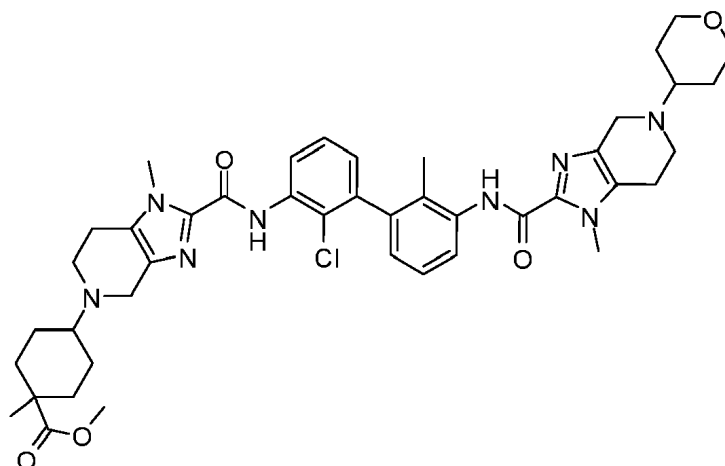
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de 2-((2'-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 109, Paso 1: 440 mg, 0,667 mmol) y 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxilato de metilo (261 mg, 1,535 mmol) en diclorometano (8 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg, 2,002 mmol), agitando a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 20% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{43}H_{54}ClN_8O_6$ (M+H)⁺: m/z = 813.4; encontrado: 813.2.

Paso 2: 4-(2-((2'-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se trató 2-((2'-cloro-3'-(5-(4-(metoxycarbonil)-4-metilciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Paso 1: 480 mg, 0,590 mmol) con HCl 4 N en 1,4-dioxano (3 ml, 12,00 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se destiló hasta la sequedad para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 713.3; encontrado: 713.2.

Paso 3: 4-(2-((2'-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-ilo)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 2: 220 mg, 0,308 mmol) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (77 mg, 0,771 mmol) en diclorometano (3 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (261 mg, 1,234 mmol), agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 1.85 min, LCMS calculada para $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado: 797.2;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 1.90 min, LCMS calculada para $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 797.4; encontrado: 797.2.

Paso 4: ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

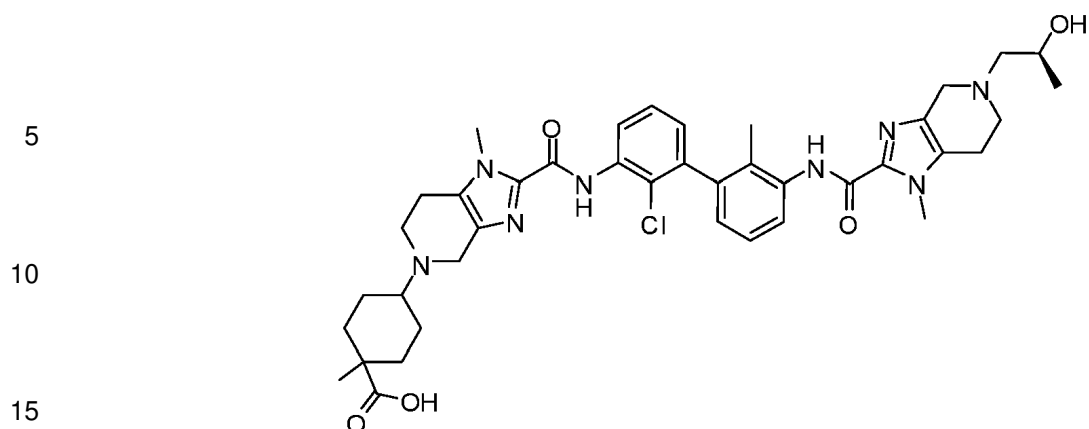
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (8 mg, 10,03 μ mol) del Paso 3, respectivamente con hidróxido de litio (3,2 mg, 0,130 mmol) en MeOH/THF/agua (0,5 ml/0,5 ml/0,25 ml) a 35° C durante la noche. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

Compuesto 142-1 (del Paso 3, pico 1): LC-MS calculada para $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 783.4; encontrado: 783.2.

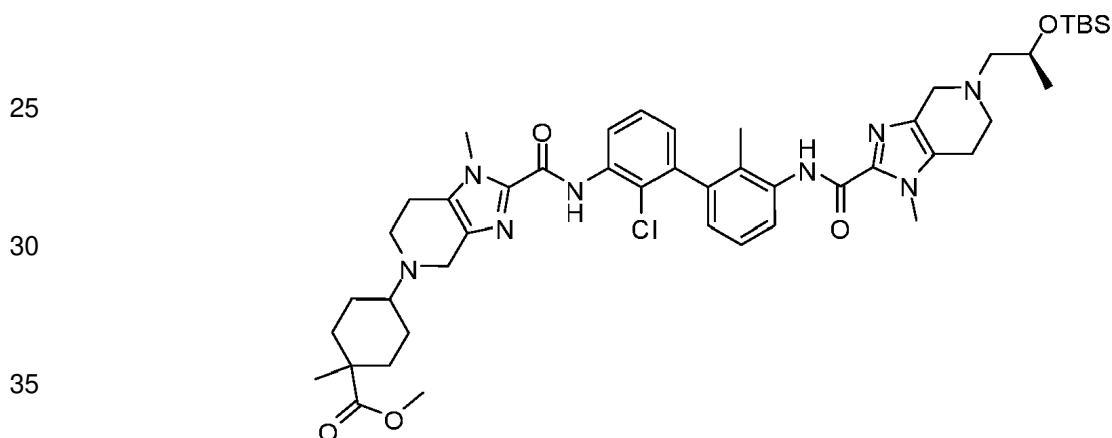
Compuesto 142-2 (del Paso 3, pico 2): LC-MS calculada para $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 783.4; encontrado: 783.2.

Ejemplo 143

Ácido (S)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

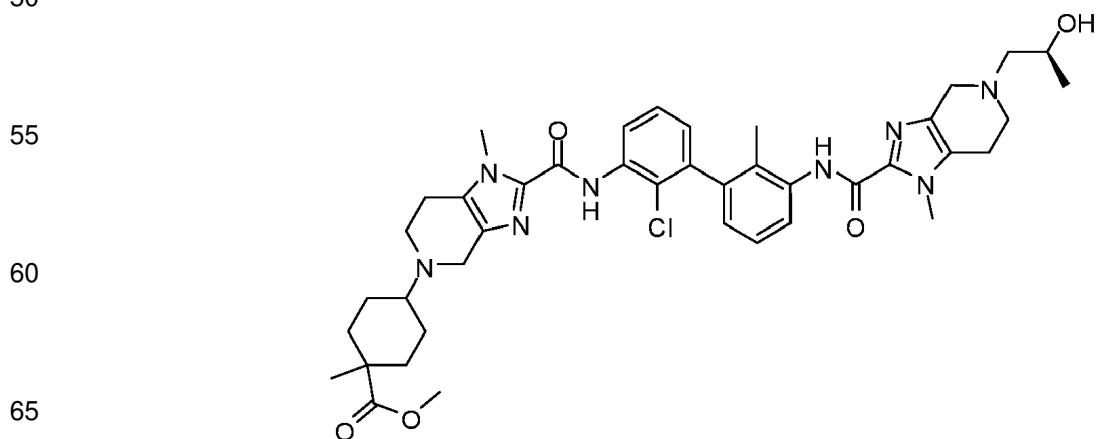


Paso 1: (S)-4-(2-((3'-(5-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)propil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H)-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una mezcla de 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 142, Paso 2: 24 mg, 0,034 mmol) y (S)-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)propanal (12,7 mg, 0,067 mmol) en diclorometano (1 ml). Luego se añadió a la mezcla triacetoxiborohidruro de sodio (14,3 mg, 0,067 mmol), agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₄₇H₆₆ClN₈O₅Si (M+H)⁺: m/z = 885.5; encontrado: 885.2.

Paso 2: (S)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se trató una solución de (S)-4-(2-((3'-(5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)propil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 20 mg, 0,023 mmol) en THF (1 ml) con solución de HCl 4 N ac. (56,5 µl, 0,34 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 1.82 min, LCMS calculada para $C_{41}H_{52}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 771.4; encontrado: 771.2;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 1.88 min, LCMS calculada para $C_{41}H_{52}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 771.4; encontrado: 771.2.

Paso 3: ácido (S)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

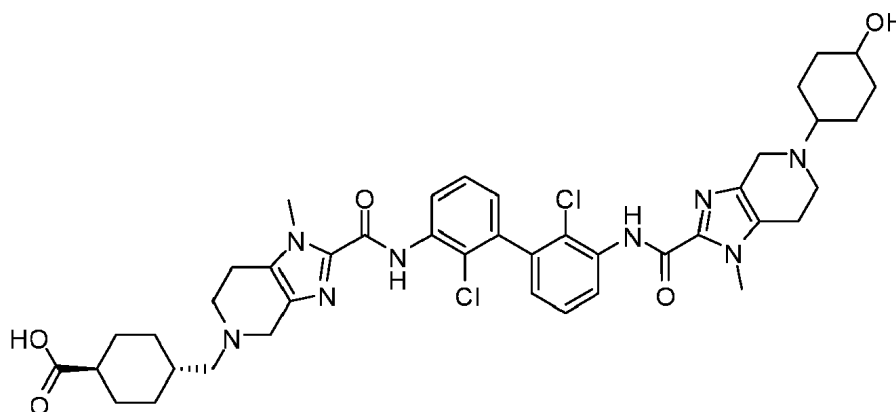
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de (S)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (5 mg, 6,48 µmol) de la Paso 2, respectivamente con solución acuosa de hidróxido de sodio (1 ml, 1.000 mmol) en MeOH (1 ml)/THF (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

Compuesto 143-1 (del Paso 2, pico 1): LC-MS calculada para $C_{40}H_{50}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 757.4; encontrado: 757.2.

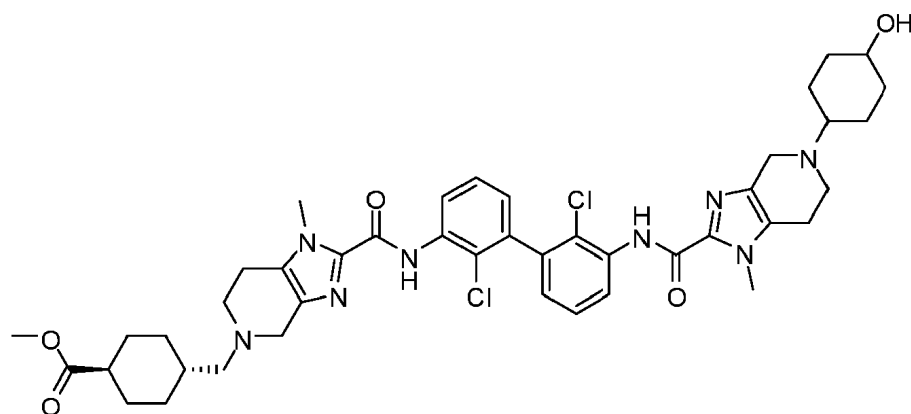
Compuesto 143-2 (del Paso 2, pico 2): LC-MS calculada para $C_{40}H_{50}ClN_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 757.4; encontrado: 757.2.

Ejemplo 144

Ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de trans-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 61, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y 4-hidroxyciclohexano-1-ona (5,5 mg, 0,048 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua+NH₄OH) t_r = 1.71 min, LCMS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; Encontrado: 831.4;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 1.73 min, LC-MS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; Encontrado: 831.4.

Paso 2: ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

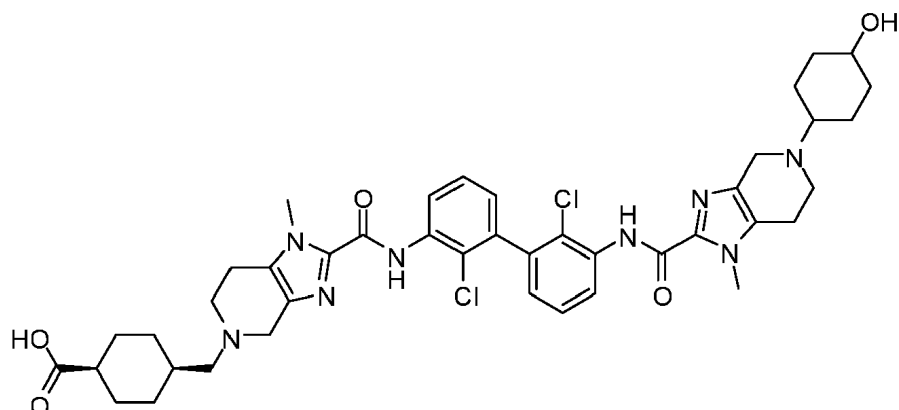
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 5 mg, 6,01 μmol) del Paso 1, respectivamente con hidróxido de litio, monohidrato (1,3 mg, 0,030 mmol) en THF /MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) a 30° C durante 3 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

Compuesto 144-1 (del Paso 1, pico 1): LC-MS calculada para C₄₂H₅₁Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 817.3; encontrado: 817.4.

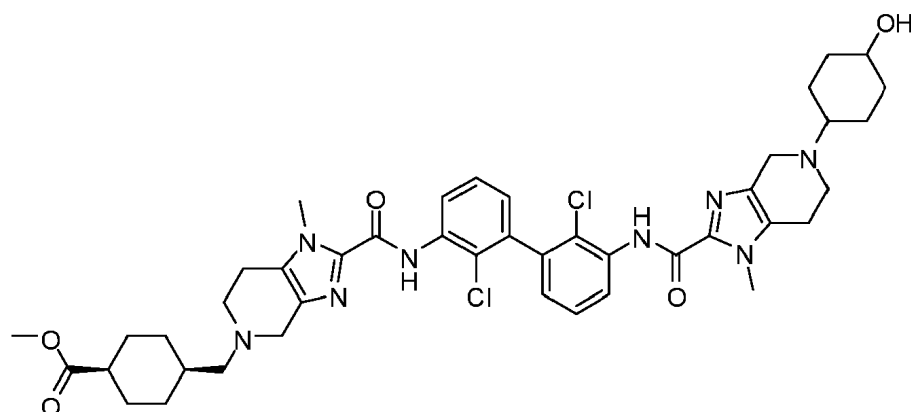
Compuesto 144-2 (del Paso 1, pico 2): LC-MS calculada para C₄₂H₅₁Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 817.3; encontrado: 817.4.

Ejemplo 145

Ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxyciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: *cis-4-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo*



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de cis-2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxicarbonil)ciclohexil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 68, Paso 2: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,096 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (10,2 mg, 0,048 mmol) y 4-hidroxiciclohexan-1-ona (5,5 mg, 0,048 mmol).). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 1.73 min, LCMS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; Encontrado: 831.4;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS/MS (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) *t*_r = 1.75 min, LC-MS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; Encontrado: 831.4.

Paso 2: ácido *cis*-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidrox ciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se trataron el pico 1 y el pico 2 de *cis*-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidrox ciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (5 mg, 6,01 μ mol) del Paso 1, respectivamente con hidróxido de litio, monohidrato (1,3 mg, 0,030 mmol) en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) a 30° C durante 3 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar los productos deseados como la sal de TFA.

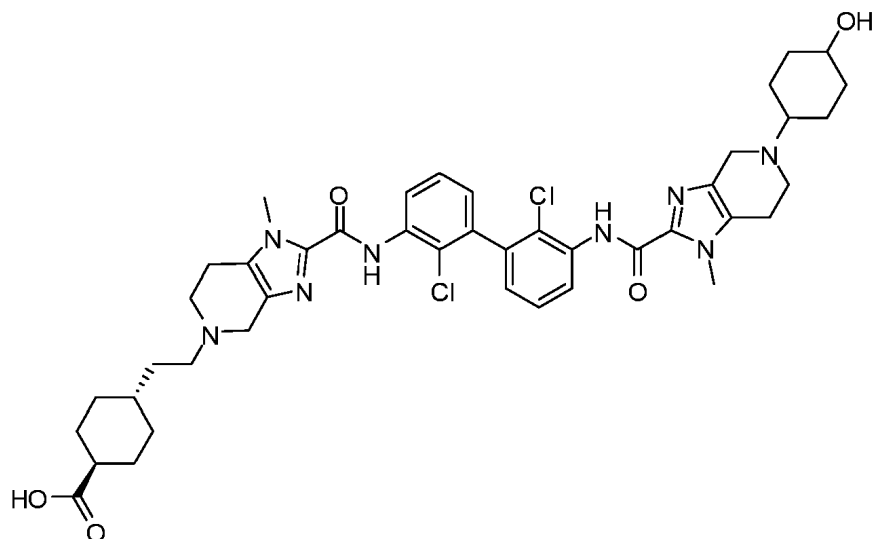
Compuesto 145-1 (del Paso 1, pico 1): LC-MS calculada para $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 817.3;

encontrado: 817.4.

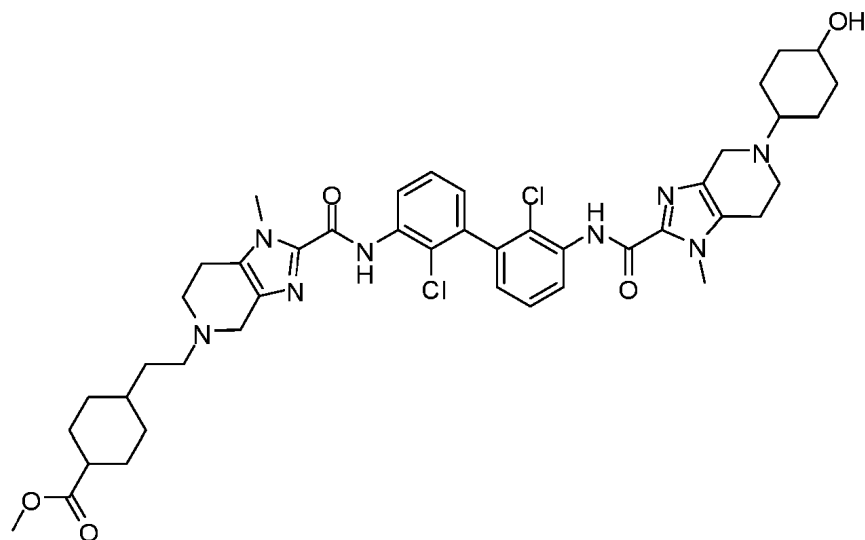
Compuesto 145-2 (del Paso 1, pico 2): LC-MS calculada para $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ (M+H)⁺: m/z = 817.3; encontrado: 817.4.

Ejemplo 146

Ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(4-(metoxycarbonil)ciclohexil)etil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 85, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,016 ml, 0,094 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,00 mg, 0,071 mmol) y 4-hidroxiciclohexan-1-ona (5,4 mg, 0,047 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 1.77 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₅Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 845.4; Encontrado: 845.4;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄ OH) t_r = 1.79 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₅Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 845.4; Encontrado: 845.4.

Paso 2: ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidrox ciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

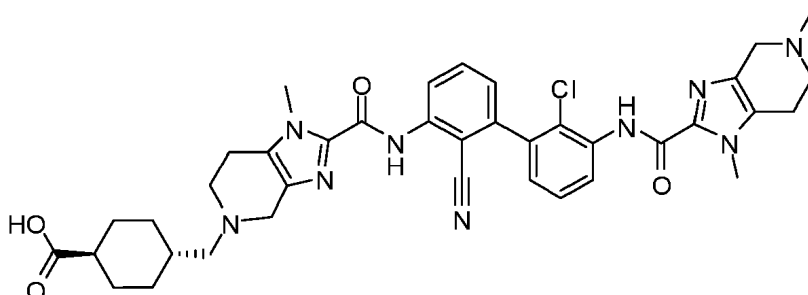
Se trataron el pico 1 y el pico 2 de 4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidrox ciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (Paso 1: 5,0 mg, 6,0 μmol) del Paso 1, respectivamente con hidróxido de litio, monohidrato (1,3 mg, 0,030 mmol) en THF /MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) a 30° C durante 3 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar los productos deseados (pico principal) como la sal de TFA.

Compuesto 146-1 (del Paso 1, pico 1): LC-MS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; encontrado: 831.4.

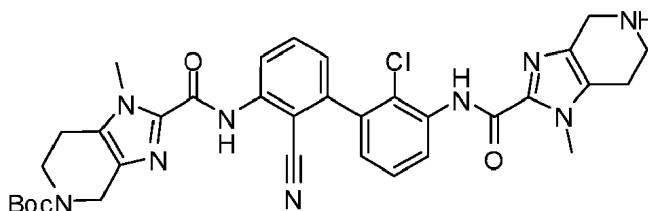
Compuesto 146-2 (del Paso 1, pico 2): LC-MS calculada para C₄₃H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 831.4; encontrado: 831.4.

Ejemplo 147

Ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



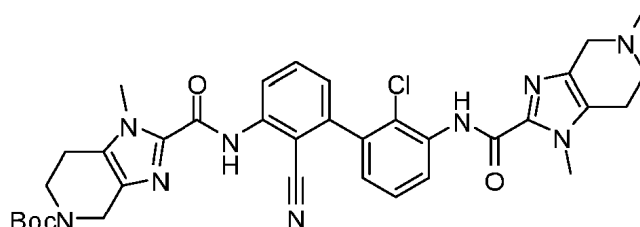
Paso 1: 2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, Paso 3: 1078 mg, 2,085 mmol) en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y diclorometano (4,0 ml). La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. Se purgó con nitrógeno una mezcla del residuo anterior, 2-((3-bromo-2-cianofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 13, Paso 3: 800 mg, 1,738 mmol), carbonato de sodio (921 mg, 8,69 mmol) y [1,1-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (132 mg, 0,174 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 ml) y agua (6,0 ml) y luego se agitó a 110° C durante 3 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada

para $C_{34}H_{37}ClN_9O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 670.3; encontrado 670.4.

Paso 2: 2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



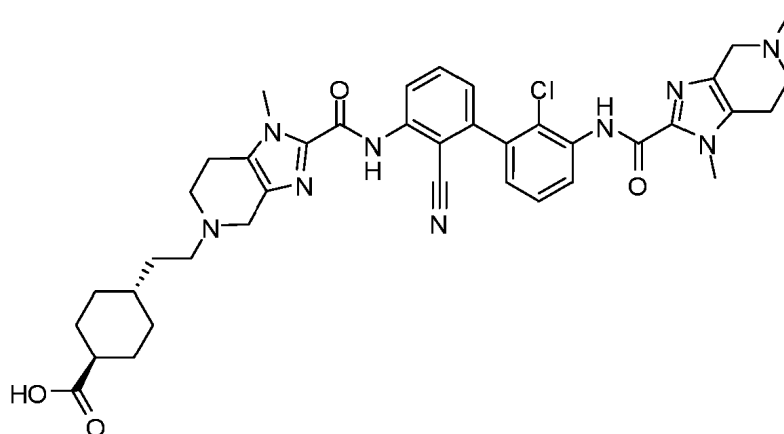
Se agitó a temperatura ambiente durante 15 min una solución de 2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butil (Paso 1: 100 mg, 0,149 mmol), formaldehído al 37% en peso en agua (55,5 μ l, 0,745 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (52,1 μ l, 0,298 mmol) en diclorometano (1,5 ml). Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0,448 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{35}H_{39}ClN_9O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 684.3; encontrado 684.3.

Paso 3: ácido *trans*-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butil (Paso 2: 20 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,29 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,117 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y *trans*-4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (9,9 mg, 0,058 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (6,1 mg, 0,146 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 724.3; encontrado 724.4.

Ejemplo 148

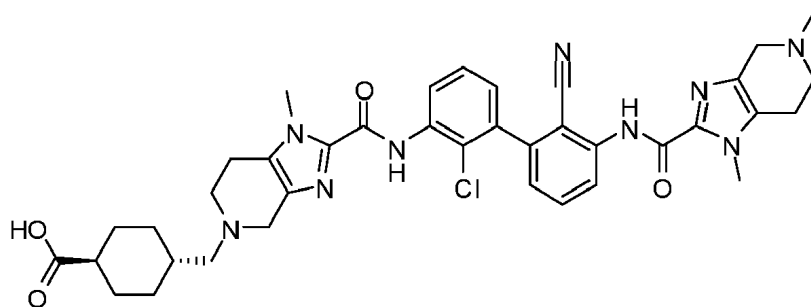
Ácido *trans*-4-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



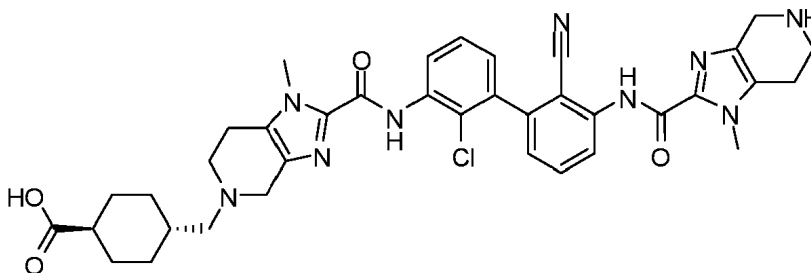
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 147, Paso 2: 20 mg, 0,029 mmol) en diclorometano (0,10 ml) y ácido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,29 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,020 ml, 0,117 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,2 mg, 0,058 mmol) y 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (10,1 mg, 0,058 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (6,1 mg, 0,146 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₄₅ClN₉O₄ (M+H)⁺: m/z = 738.3; encontrado 738.4.

Ejemplo 149

Ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Paso 1: ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2'-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 147, Paso 1: 75 mg, 0,112 mmol), trans-4-formilciclohexano-1-carboxilato de metilo (57,1 mg, 0,336 mmol) y ácido acético (0,019 ml, 0,336 mmol) en diclorometano (1 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,392 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (1,0 ml) y TFA (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se trató con KOH (100 mg, 1,78 mmol) en THF/MeOH/agua (1 ml/1 ml/0,5 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para C₃₇H₄₁ClN₉O₄ (M+H)⁺: m/z = 710.3; encontrado 710.2.

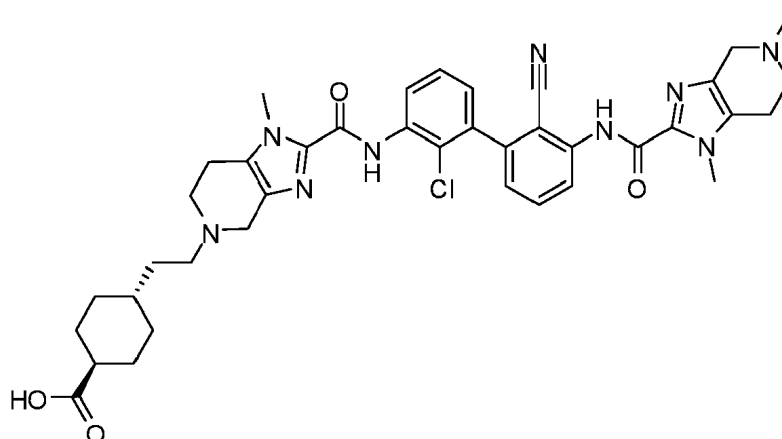
Paso 2: ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

A una solución de ácido trans-4-((2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-

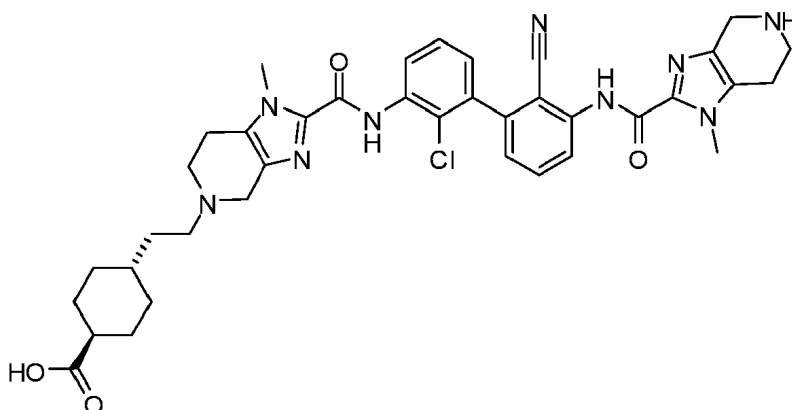
2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico (Paso 1: 6,0 mg, 5,14 μ mol) se le añadió formaldehído al 37% en peso en agua (10,0 μ l, 0,134 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,5 mg, 0,026 mmol). Después de agitarla adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 724.3; encontrado 724.2.

Ejemplo 150

Ácido **trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico**



Paso 1: ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



A una solución de 2-((2'-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 147, Paso 1: 95 mg, 0,142 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió secuencialmente 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (39,2 mg, 0,213 mmol), ácido acético (0,012 ml, 0,213 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (75 mg, 0,354 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (2 ml) y TFA (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se trató con KOH (199 mg, 3,56 mmol) en THF/MeOH/agua (2 ml/2 ml/1 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 724.3; encontrado 724.2.

Paso 2: ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

A una solución de ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-

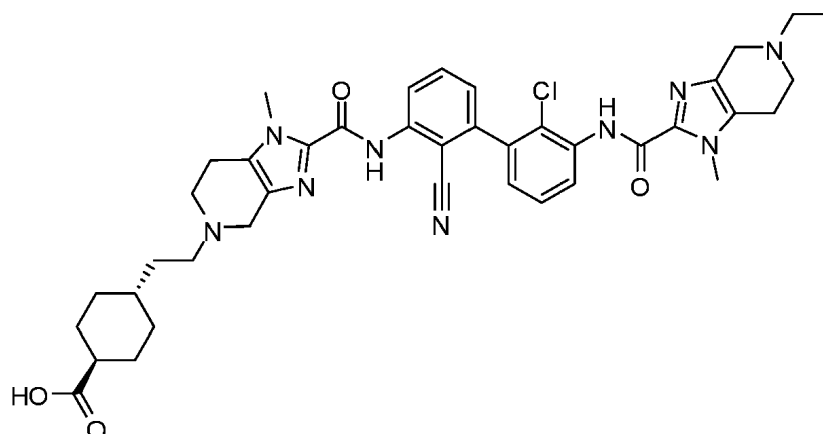
c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico (6,0 mg, 5,08 μ mol) en DMF (0,3 ml) se le añadió formaldehído al 37% en peso en agua (10,0 μ l, 0,134 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,047 mmol). Después de agitarla adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{39}H_{45}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 738.3; encontrado 738.2

Tabla 22. Los compuestos de la **Tabla 22** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 150** usando los materiales de partida apropiados.

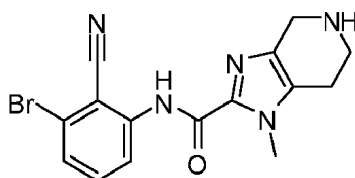
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
151	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		752.3
152	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		766.3
153	ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		808.3

Ejemplo 154

Ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

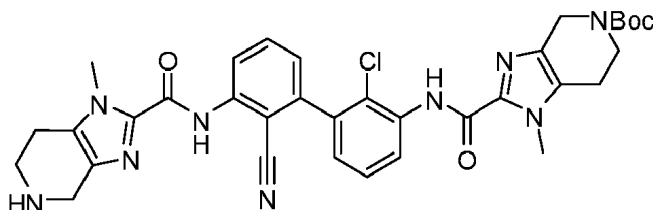


Paso 1: N-(3-bromo-2-cianofenil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



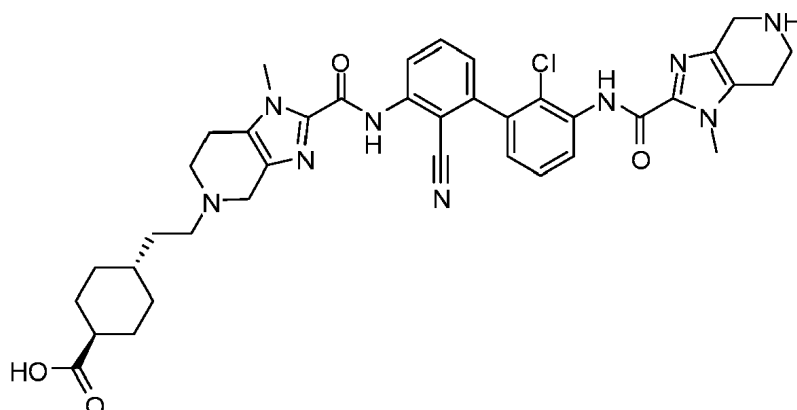
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 2-((3-bromo-2-cianofenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 13, Paso 3: 0,50 g, 1,086 mmol) en diclorometano (5,0 ml) y TFA (5,0 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{15}H_{15}BrN_5O$ (M+H)⁺: m/z = 360.0; encontrado 360.0.

Paso 2: 2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, Paso 3: 232 mg, 0,450 mmol), N-(3-bromo-2-cianofenil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 1: 135 mg, 0,375 mmol), [1,1-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (28,4 mg, 0,037 mmol) y carbonato de sodio (82,4 mg, 2,061 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,0 ml) y luego se agitó a 120° C durante 3 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{34}H_{37}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 670.3; encontrado 670.2.

Paso 3: ácido trans-4-(2-(2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



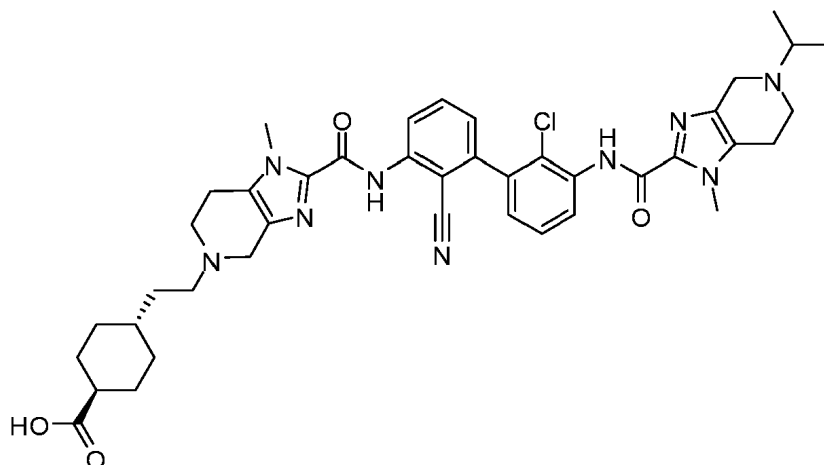
A una solución de 2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 78 mg, 0,116 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió secuencialmente trans-4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (32,2 mg, 0,175 mmol), ácido acético (9,99 μ l, 0,175 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (61,7 mg, 0,291 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (2 ml) y TFA (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se trató con KOH (199 mg, 3,56 mmol) en THF/MeOH/agua (2 ml/2 ml/1 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (pico principal) como la sal de TFA. LCMS calculada para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{ClN}_9\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 724.3; encontrado 724.2.

Paso 4: ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

A una solución de ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico (Paso 3: 6,6 mg, 5,59 μ mol) en DMF (0,3 ml) se le añadió una solución 1,3 M de acetaldehído en DCE (60 μ l, 0,078 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (12,5 mg, 0,059 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{ClN}_9\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: m/z = 752.3; encontrado 752.2.

Ejemplo 155

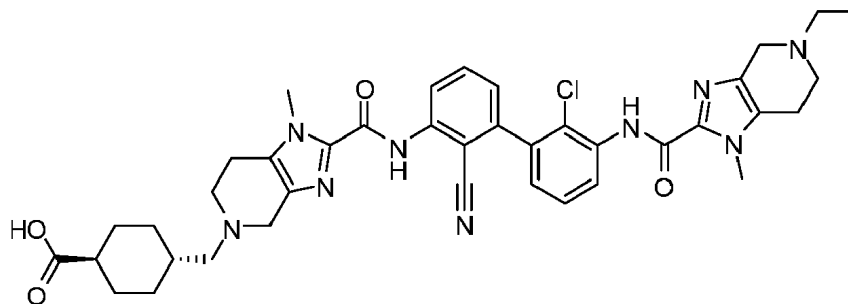
Ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico



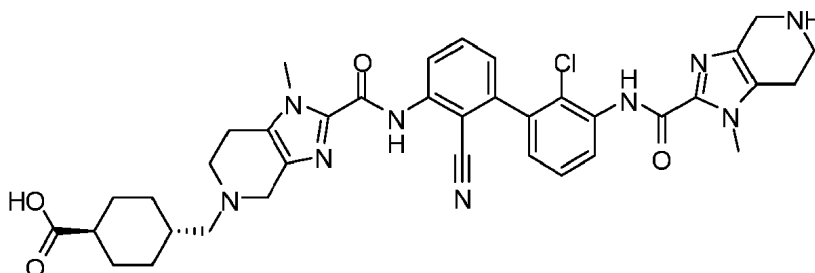
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 154 con acetona reemplazando al acetaldehído en el Paso 4. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{41}H_{49}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 766.4; encontrado 766.3

Ejemplo 156

Ácido **trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico**



Paso 1: ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



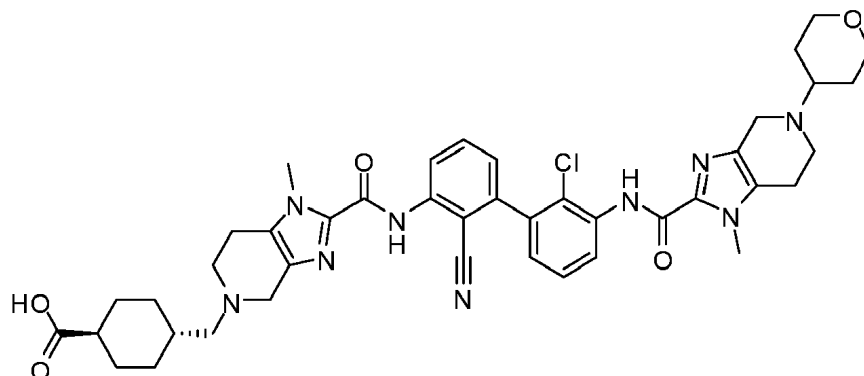
A una solución de 2-((2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 154, Paso 2: 40 mg, 0,060 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió secuencialmente trans-4-formilciclohexano-1-carboxilato de metilo (16 mg, 0,094 mmol), ácido acético (5,1 µl, 0,090 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (31,6 mg, 0,149 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con diclorometano (2,0 ml) y TFA (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción de la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se trató con KOH (99 mg, 1,78 mmol) en THF/MeOH/agua (1 ml/1 ml/1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{37}H_{41}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 710.3; encontrado 710.2.

Paso 2: ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

A una solución de ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico (Paso 1: 6,0 mg, 5,14 µmol) en DMF (0,3 ml) se le añadió una solución 1,3 M de acetaldehído en DCE (80 µl, 0,104 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (12,5 mg, 0,059 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{39}H_{45}ClN_9O_4$ (M+H)⁺: m/z = 738.3; encontrado 738.2.

Ejemplo 157

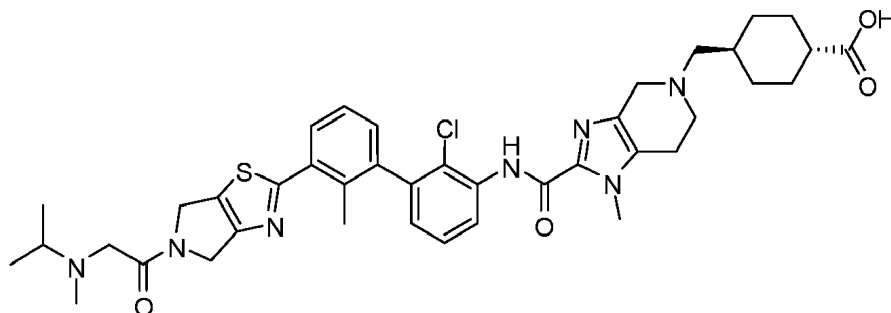
Ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



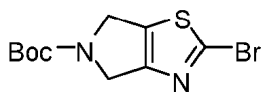
Este compuesto se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 156 con tetrahidro-4H-piran-4-ona reemplazando al acetaldehído en el Paso 2. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal TFA. LCMS calculada para $C_{42}H_{49}ClN_9O_5$ (M+H)⁺: m/z = 794.4; encontrado 794.3.

Ejemplo 158

Ácido trans-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

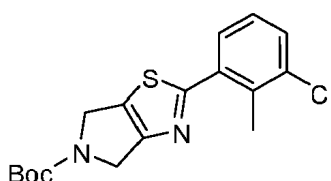


Paso 1: 2-bromo-4H-pirrol-3,4-d]tiazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de 2-bromo-5,6-dihidro-4H-pirrol-3,4-d]tiazol, sal de HBr (Aurum Pharm, N° de cat. MR22320: 220,0 mg, 0,769 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,269 ml, 1,539 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió anhídrido Boc (201 mg, 0,923 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto bruto (220 mg, 0,724 mmol, 93,6% de rendimiento), que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{10}H_{14}BrN_2O_2S$ (M+H)⁺: m/z = 305.0/307.0; encontrado 305.0/307.0.

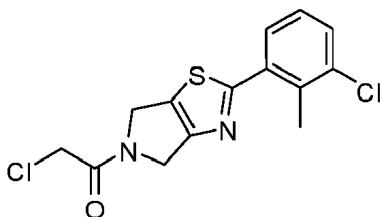
Paso 2: 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4H-pirrol-3,4-d]tiazol-5(6H)-carboxilato de terc-butilo



Se purgó con nitrógeno una mezcla de ácido (3-cloro-2-metilfenil)borónico (335 mg, 1,966 mmol), 2-bromo-

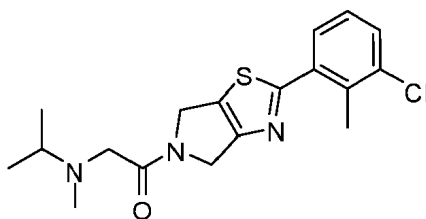
4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 600 mg, 1,966 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (114 mg, 0,098 mmol) y carbonato de sodio (521 mg, 4,91 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) y se selló. Se agitó a 100° C durante la noche. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40%/hexanos, para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₁₇H₂₀ClN₂O₂S (M+H)⁺: m/z = 351.1; encontrado 351.1.

Paso 3: 2-cloro-1-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etanona



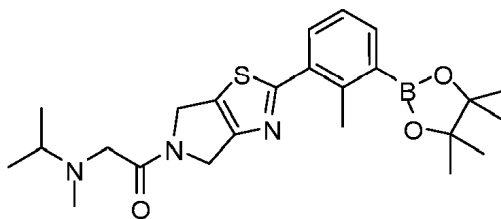
A una solución agitada de 2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 408 mg, 1,163 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (2 ml). Después de 1 hora, se eliminaron los volátiles y el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml). Luego, se añadieron secuencialmente a temperatura ambiente N,N-diisopropiletilamina (0,406 ml, 2,326 mmol) y cloruro de 2-cloroacetilo (0,102 ml, 1,279 mmol). Después de otra hora, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-30%/hexanos, para dar el producto deseado (362 mg). LC-MS calculada para C₁₄H₁₃Cl₂N₂OS (M+H)⁺: m/z = 327.0; encontrado 327.0.

Paso 4: 1-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)-2-(isopropil(metil)amino)etanona



A una solución agitada de 2-cloro-1-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)etano-1-ona (Paso 3: 200 mg, 0,611 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml), se le añadieron a temperatura ambiente N-metilpropan-2-amina (44,7 mg, 0,611 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (107 µl, 0,611 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60° C. Después de 2 h, la mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5%/DCM, para dar el producto deseado (203 mg). LC-MS calculada para C₁₈H₂₃ClN₃OS (M+H)⁺: m/z = 364.1; encontrado 364.1.

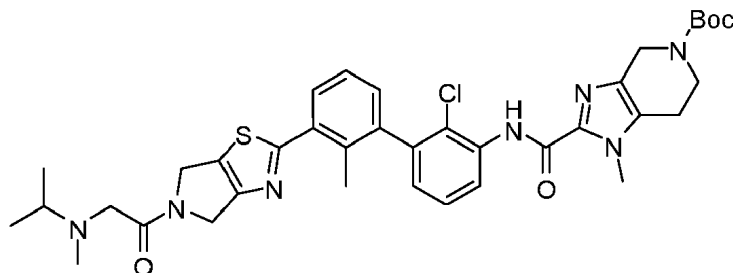
Paso 5: 2-(isopropil(metil)amino)-1-(2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-5(6H)-il)etanona



Se purgó con nitrógeno una mezcla de 1-(2-(3-cloro-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)-2-(isopropil(metil)amino)etano-1-ona (Paso 4: 200,0 mg, 0,550 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (209 mg, 0,824 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (40,3 mg, 0,044 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo (41,9 mg, 0,088 mmol) y acetato de potasio (108 mg, 1,099 mmol)

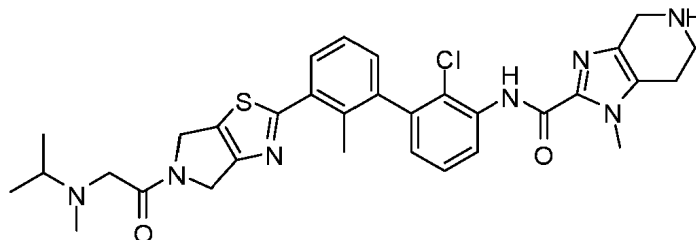
en 1,4-dioxano (5,0 ml) y se agitó a 100° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10%/DCM, para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₂₄H₃₅BN₃O₃S (M+H)⁺: m/z = 456.2; encontrado 456.3.

Paso 6: 2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoyl)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo



Se calentó a 90° C durante la noche una mezcla desgasificada de 2-((3-bromo-2-clorofenil)carbamoyl)-1-metil-4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 1: 50 mg, 0,106 mmol), 2-(isopropil(metil)amino)-1-(2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)etan-1-ona (Paso 5: 50 mg, 0,110 mmol), carbonato de sodio (22,56 mg, 0,213 mmol) y [1,1-bis(di-ciclohexilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (8,07 mg, 10,64 μmol) en *t*-BuOH (2 ml)/agua (2 ml). Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-5%/DCM, para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₇H₄₅ClN₇O₄S (M+H)⁺: m/z = 718.3; encontrado 718.4.

Paso 7: N-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



A una solución agitada de 2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoyl)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (Paso 6: 50 mg, 0,070 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto deseado, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₂H₃₇ClN₇O₂S (M+H)⁺: m/z = 618.2; encontrado 618.2.

Paso 8: ácido trans-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoyl)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico

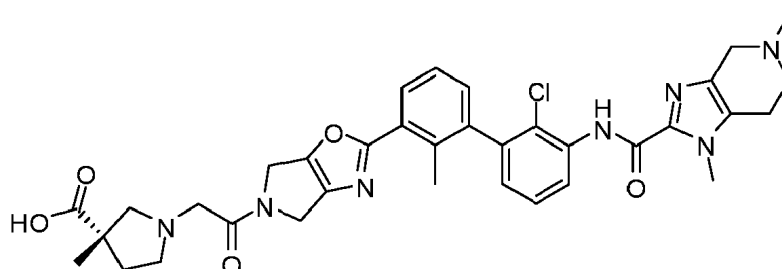
La mezcla de N-(2-cloro-3'-(5-(N-isopropil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 7: 6 mg, 9,71 μmol), trans-4-formilciclohexano-1-carboxilato de metilo (2,478 mg, 0,015 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,09 μl, 0,029 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió cianoborohidruro de sodio (2,4 mg, 0,038 mmol). Después de otras 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (1,0 ml)/agua (0,2 ml), seguido de la adición de hidróxido de litio (0,697 mg, 0,029 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60° C durante 2 h. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó en HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₀H₄₉ClN₇O₄S (M+H)⁺: m/z = 758.3; encontrado 758.2.

Tabla 23. Los compuestos de la **Tabla 23** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 158**, usando los materiales de partida apropiados.

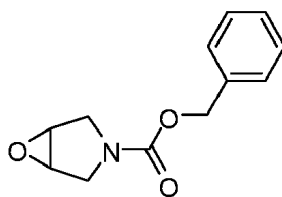
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H)+
159	ácido trans-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d]tiazol- 2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		744.3
160	ácido cis-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d]tiazol- 2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico		744.3
161	ácido 4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d]tiazol- 2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		758.3
162	ácido 4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol- 2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		772.3

Ejemplo 163

Ácido 3(S)-1-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

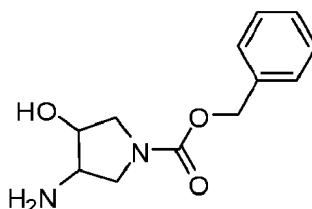


Paso 1: 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo



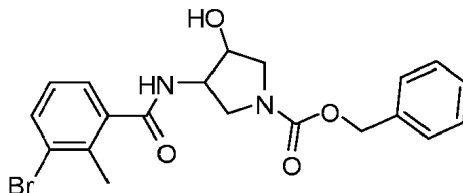
A una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (12,4 g, 61,0 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió m-CPBA (16,20 g, 61,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución saturada de NaHCO_3 , la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El producto bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 0-50% en hexanos) para dar el producto deseado como un aceite transparente (13 g, 97%). LC-MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 220.1$; encontrado 220.1.

Paso 2: 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo



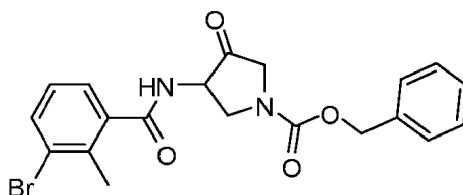
Se cargó en un matraz 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (Paso 1: 13,0 g, 59,3 mmol) e hidróxido de amonio (115 ml, 2,96 mol). La mezcla de la reacción se calentó a 90°C durante la noche. Se eliminó el solvente. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 237.1$; encontrado 237.1.

Paso 3: 3-(3-bromo-2-metilbenzamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de ácido 3-bromo-2-metilbenzoico (9,70 g, 45,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (226 ml) se le añadió N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol- hexafluorofosfato de 1-il)uronio (18,87 g, 49,6 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (Paso 2: 10,66 g, 45,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23,57 ml, 135 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (11,5 g, 59%). LC-MS calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z = 433.1/435.1$; encontrado 433.1/435.1.

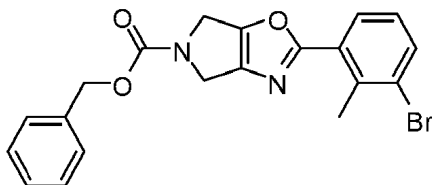
Paso 4. 3-(3-bromo-2-metilbenzamido)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de bencilo



A una solución de 3-(3-bromo-2-metilbenzamido)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (Paso 3: 16,50 g, 38,1 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (19,38 g, 45,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con Et_2O y una solución

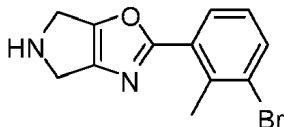
de NaOH 1 M. Después de agitar durante 1 h, la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado (9,2 g, 56%). LC-MS calculada para C₂₀H₂₀BrN₂O₄ (M+H)⁺: m/z = 431.1/433.1; encontrado 431.1/433.1.

Paso 5: 2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de bencilo



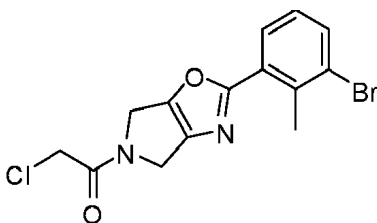
A una solución de 3-(3-bromo-2-metilbenzamido)-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (Paso 4: 9,23 g, 21,40 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió POCl₃ (1,995 ml, 21,40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 110° C durante 3 h. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y hexanos para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (4,85 g, 55%). LC-MS calculada para C₂₀H₁₈BrN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 413.0/415.0; encontrado 413.0/415.0.

Paso 6: 2-(3-Bromo-2-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol



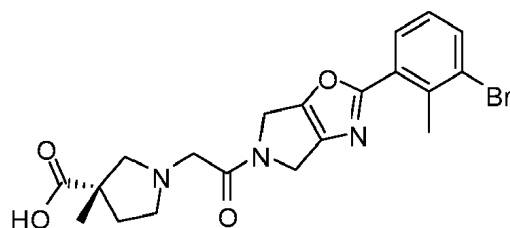
A una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-carboxilato de bencilo (Paso 5: 3,70 g, 8,95 mmol) en diclorometano (60 ml) se le añadió BBr₃ 1 M en solución de diclorometano (17,9 ml, 17,91 mmol) a 0° C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano y solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,0 g, 80%). LC-MS calculada para C₁₂H₁₂BrN₂O (M+H)⁺: m/z = 279.0/281.0; encontrado 279.0/281.0.

Paso 7: 1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona



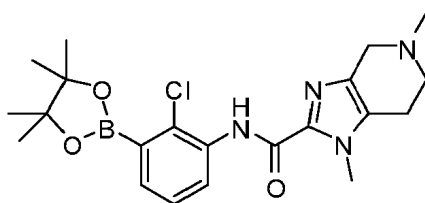
A una solución de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol (Paso 6: 1,04 g, 3,73 mmol) en diclorometano (18 ml) se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,421 g, 3,73 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,947 ml, 11,18 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 0-60% de acetato de etilo en hexanos) para dar el producto deseado como un sólido blanco (0,65 g, 49%). LC-MS calculada para C₁₄H₁₃BrClN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 355.0/357.0; encontrado 355.0/357.0.

Paso 8: ácido (S)-1-(2-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico



La mezcla de 1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona (Paso 7: 85 mg, 0,239 mmol), ácido (S)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (46,3 mg, 0,359 mmol), TEA (0,100 ml, 0,717 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se calentó a 60° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y HCl 1 N, luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (52 mg, 48%). LC-MS calculada para C₂₀H₂₃BrN₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 448.1/450.1; encontrado 448.1/450.1.

Paso 9. N-(2-Cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



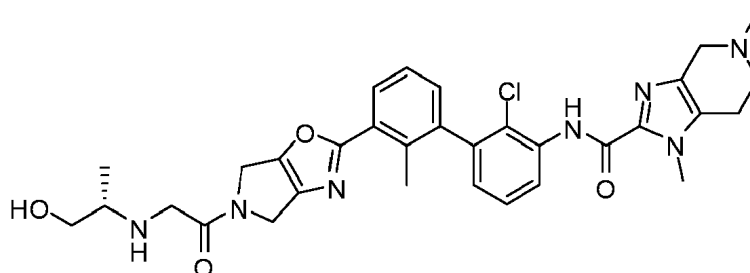
Se cargó con nitrógeno una mezcla de N-(3-bromo-2-clorofenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Ejemplo 24, Paso 2: 615 mg, 1,603 mmol), bis(pinacolato)diboro (488 mg, 1,924 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (131 mg, 0,160 mmol) y acetato de potasio (346 mg, 3,53 mmol) y se agitó a 100° C durante 12 h. El producto bruto se diluyó con DCM y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20% de metanol en diclorometano) para dar el producto deseado (0,35 g, 50%). LC-MS calculada para C₂₁H₂₉BClN₄O₃ (M+H)⁺: m/z = 431.2; encontrado 431.2.

Paso 10: ácido (S)-1-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

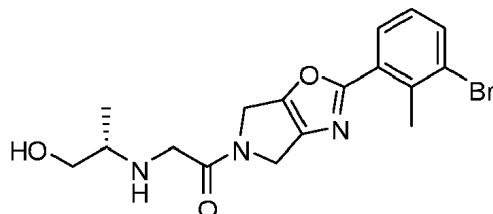
Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio(II) (1,632 mg, 2,231 μmol) a una mezcla de ácido (S)-1-(2-(2-(3-bromo-2-metilfenilo))-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (Paso 8: 10 mg, 0,022 mmol), N-(2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 9: 9,6 mg, 0,022 mmol), carbonato de sodio (5,9 mg, 0,056 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 90° C durante 2 h. La mezcla se diluyó con metanol y HCl 1 N (0,5 ml), se filtró y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₅H₃₉ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 672.3; encontrado 672.3. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.97 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.42 - 4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.29 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

Ejemplo 164

4(S)-N-(2-cloro-3'-(5-((S)-1-hidroxipropán-2-il)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Paso 1: (S)-1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)etano-1-ona



Se calentó a 60° C durante 2 h la mezcla de 1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona (Ejemplo 163, Paso 7: 16 mg, 0,045 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (3,38 mg, 0,045 mmol), TEA (0,019 ml, 0,135 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml). La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y HCl 1 N y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (16 mg, 90%). LC-MS calculada para C₁₇H₂₁BrN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 394.1/396.1; encontrado 394.1/396.1.

Paso 2: (S)-N-(2-cloro-3'-(5-((S)-1-(1-hidroxiopropan-2-il)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida

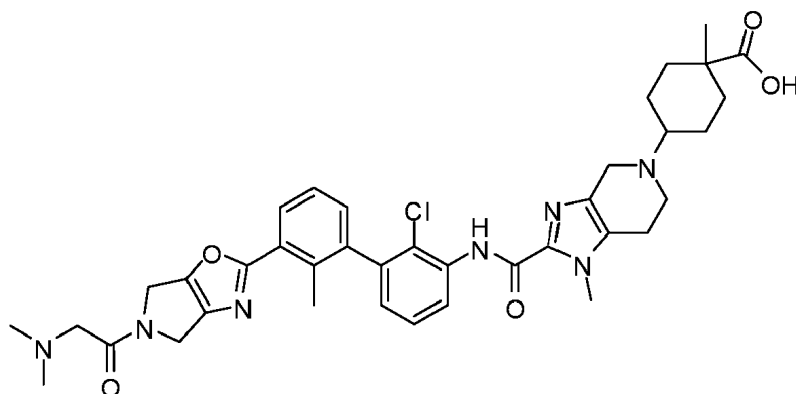
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 163 con (S)-1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)etano-1-ona (Paso 1) reemplazando al ácido (S)-1-(2-(2-(3-bromo-2-metilfenilo)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidin-3-carboxílico en el paso 10. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₂H₃₇ClN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 618.3; encontrado 618.3.

Tabla 24. Los compuestos de la **Tabla 24** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 164**, usando los materiales de partida apropiados.

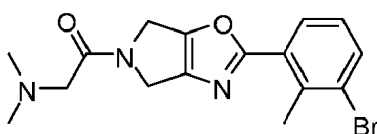
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
165	N-(2-cloro-3'-(5-((cis-3-hidroxibutyl)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida		630.3
166	N-(2-cloro-3'-(5-((trans-3-hidroxibutyl)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida		630.3
167	ácido 1-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico		672.2

Ejemplo 168

Ácido 4-(2-((2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

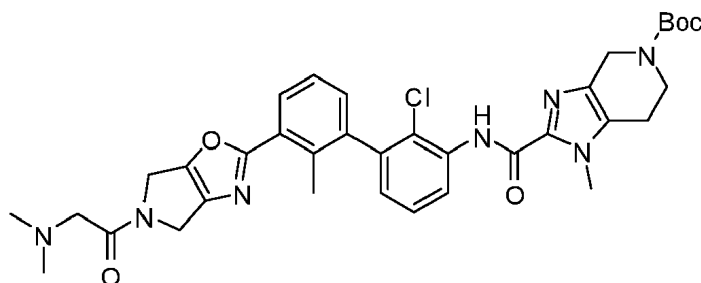


Paso 1. 1-(2-(3-Bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona



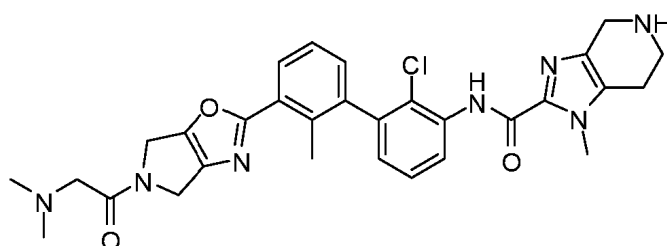
A una solución de dimetilglicina (20,5 mg, 0,199 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (104 mg, 0,274 mmol). Después de agitar durante 5 min, 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol (Ejemplo 163, Paso 6: 55,5 mg, 0,199 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (104 µl, 0,596 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con columna de gel de sílice (eluyendo con del 0-30% de MeOH en DCM) para dar el producto deseado (35 mg, 49%). LC-MS calculada para C₁₆H₁₉BrN₃O₂ (M+H)⁺: m/z = 364.1/366.1; encontrado 364.1/366.1.

Paso 2: 2-((2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (69,3 mg, 0,095 mmol) a una mezcla de 1-(2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-(dimetilamino)etano-1-ona (Paso 1: 345 mg, 0,947 mmol), 2-((2-cloro-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, paso 3: 538 mg, 1,042 mmol), carbonato de sodio (251 mg, 2,368 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 100° C durante 3 h. La mezcla se diluyó con metanol y HCl 1 N (0,5 ml), se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (0,59 g, 92%). LC-MS calculada para C₃₅H₄₁ClN₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 674.3; encontrado 674.2.

Paso 3: N-(2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



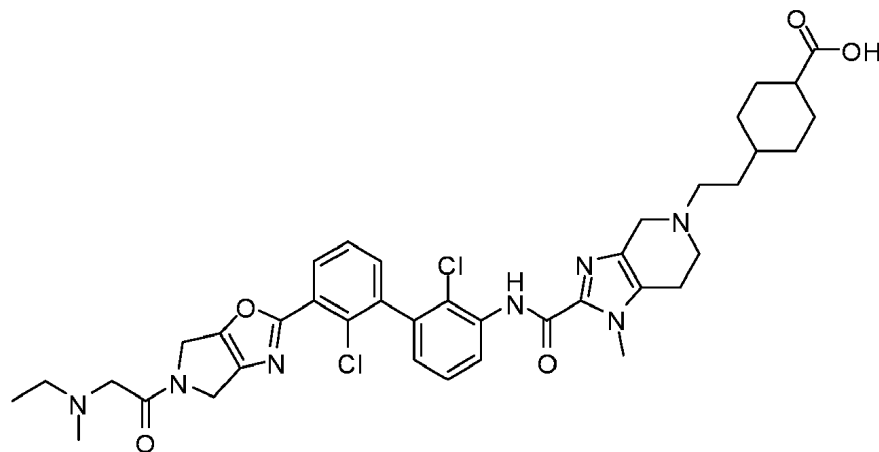
A una solución de 2-((2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 590 mg, 0,875 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1,3 ml, 5,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS calculada para $C_{30}H_{33}ClN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 574.2; encontrado 574.2.

Paso 4: ácido 4-(2-((2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

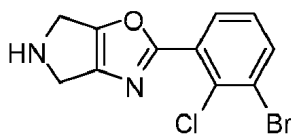
A una mezcla de ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (4,08 mg, 0,026 mmol), N-(2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 3: 10 mg, 0,017 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (6,08 µl, 0,035 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,38 mg, 0,035 mmol) y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en metanol y agua y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para $C_{38}H_{45}ClN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 714.3; encontrado 714.2.

Ejemplo 169

Ácido 4-(2-((2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

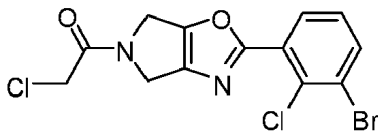


Paso 1. 2-(3-bromo-2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol



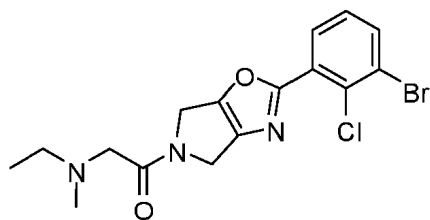
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 163, Paso 1-6 con ácido 3-bromo-2-clorobenzoico reemplazando al ácido 3-bromo-2-metilbenzoico en el Paso 3. LC-MS calculada para $C_{11}H_9BrClN_2O$ (M+H)⁺: m/z = 299.0/301.0; encontrado 299.0/301.0.

Paso 2. 1-(2-(3-bromo-2-clorofenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona



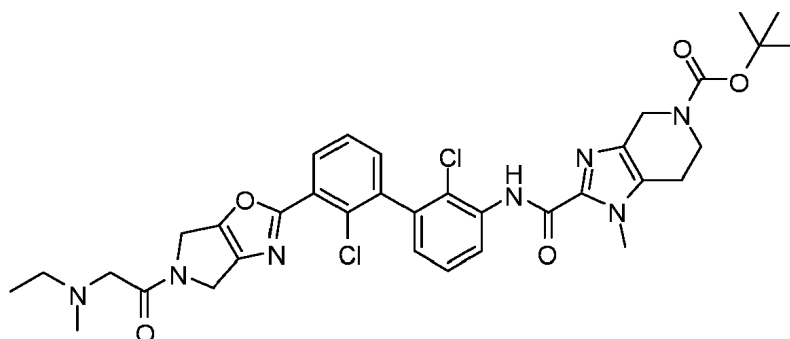
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 163 con 2-(3-bromo-2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol (Paso 1) reemplazando al 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol en el Paso 7. LC-MS calculada para $C_{13}H_{10}BrCl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z = 374.9/376.9; encontrado 374.9/376.9.

Paso 3: 1-(2-(3-bromo-2-clorofenil)-4,6-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]oxazol-5-il)-2-(etil(metil)amino)etan-1-ona



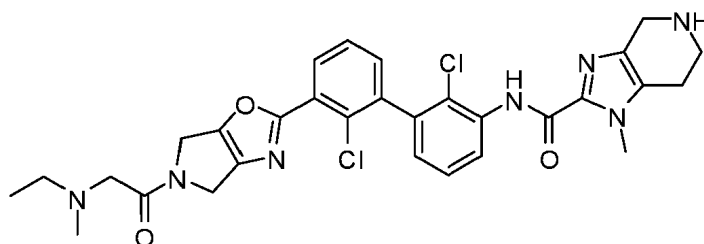
La mezcla de 1-(2-(3-bromo-2-clorofenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-cloroetan-1-ona (Paso 2: 15 mg, 0,040 mmol), N-metiletanamina (2,358 mg, 0,040 mmol), TEA (0,017 ml, 0,120 mmol) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se calentó a 60° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y HCl 1 N y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado (14 mg, 88%). LC-MS calculada para $C_{16}H_{18}BrCN_3O_2$ (M+H)⁺: m/z = 398.0/400.0; encontrado 398.0/400.0.

Paso 4: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



En un vial de microondas se cargó 1-(2-(3-bromo-2-clorofenil)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-(etil(metil)amino)etano-1-ona (Paso 3: 58 mg, 0,145 mmol), 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, paso 3: 83 mg, 0,160 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (10,64 mg, 0,015 mmol), carbonato de sodio (38,5 mg, 0,364 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y agua (0,400 ml). La mezcla se purgó con N₂ y se calentó a 100° C durante 3 h. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado (85 mg, 82%). LC-MS calculada para $C_{35}H_{40}Cl_2N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 708.2; encontrado 708.2.

Paso 5: N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



A una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d] oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 4: 59 mg, 0,083 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (125 µl, 0,500 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS calculada para $C_{30}H_{32}Cl_2N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 608.2; encontrado 608.2.

Paso 6: ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico

A una mezcla de 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (4,5 mg, 0,025 mmol), N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 5: 10 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (5,8 µl, 0,033

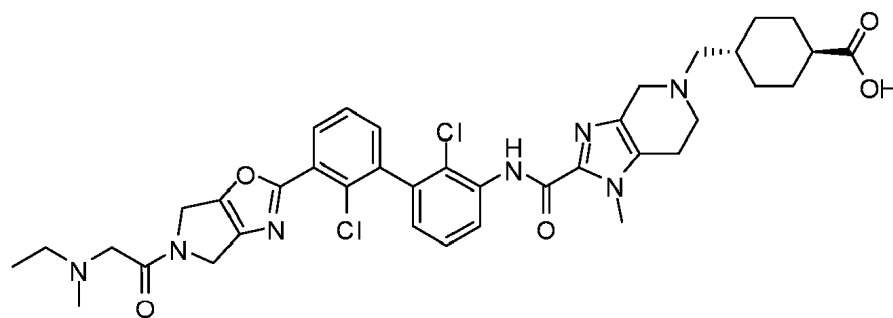
mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,0 mg, 0,033 mmol) y se agitó durante la noche. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y solución de NaOH acuosa 1 N (0,1 ml, 0,100 mmol) y la mezcla se agitó a 60° C durante 1 h, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₄₆Cl₂N₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 762.3; encontrado 762.3.

Tabla 25. Los compuestos de la **Tabla 25** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 169**, usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
170	ácido 4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico		776.5
171	ácido (R)-4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo [3,4-d]oxazol-2-il)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etilo) ciclohexano-1-carboxílico		790.5

Ejemplo 172

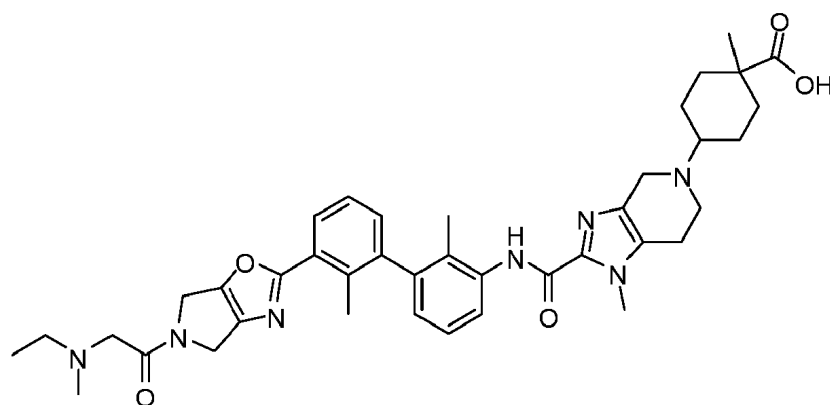
Ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5 il)metil)ciclohexano-1-carboxílico



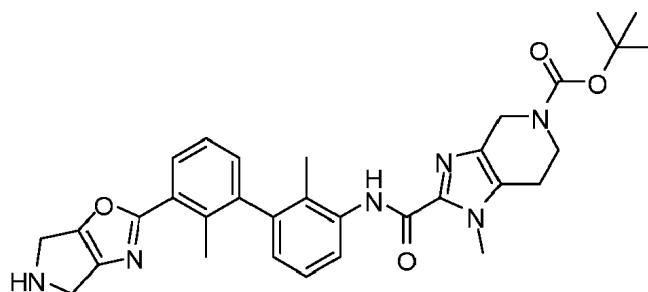
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 169 con trans-4-formilciclohexano-1-carboxilato de metilo reemplazando al 4-(2-oxoetil)ciclohexano-1-carboxilato de metilo en el Paso 6. La mezcla de la reacción se purificó por HPLC preparativa. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₈H₄₄Cl₂N₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 748.3; encontrado 748.3.

Ejemplo 173

Ácido 4-(2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)car[tamoil]-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

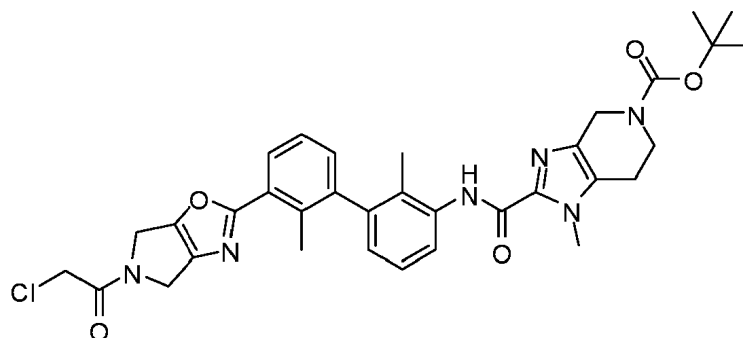


Paso 1: 2-((3'-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



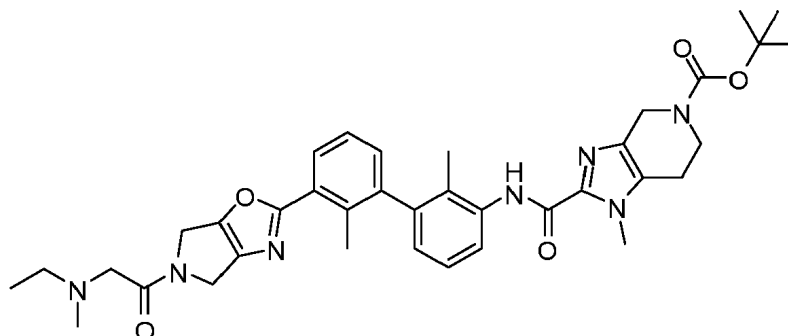
Se agitó a 80° C durante 1 h una mezcla de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol (Ejemplo 163, Paso 6: 135 mg, 0,484 mmol), 1-metil-2-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24, Paso 4: 240 mg, 0,484 mmol), dicitohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina-(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio (1:1) (38,1 mg, 0,048 mmol) e hidrato de fosfato tripotásico (245 mg, 1,064 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La reacción se diluyó con DCM y agua, y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₂H₃₇N₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 569.3; encontrado 569.3.

Paso 2: 2-((3'-(5-(2-cloroacetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



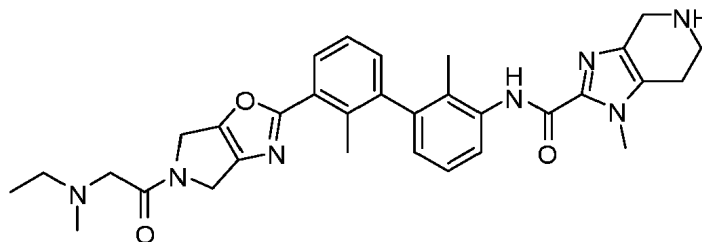
A una solución de 2-((3'-(5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 125 mg, 0,220 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (21 µl, 0,264 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (115 µl, 0,659 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos) para dar el producto deseado (135 mg, 95%). LC-MS calculada para C₃₄H₃₈ClN₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 645.3; encontrado 645.3.

Paso 3: 2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



La mezcla de 2-((3'-(5-(2-cloroacetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 20,0 mg, 0,031 mmol), N-metiletanamina (2,75 mg, 0,047 mmol), TEA (0,013 ml, 0,093 mmol) y DMF (1,0 ml) se calentó a 60° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y HCl 1 N (1 ml) y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{37}H_{46}N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 668.4; encontrado 668.5.

Paso 4: N-(3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



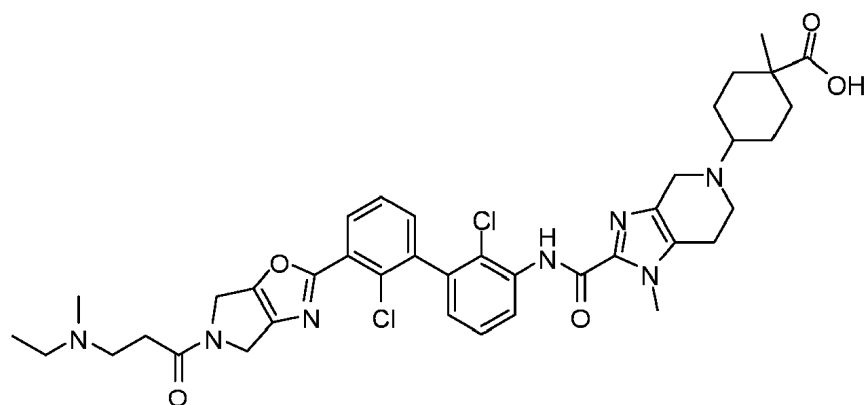
A una solución de 2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 3: 18 mg, 0,027 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (40,4 µl, 0,162 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el solvente y el residuo se usó en el paso siguiente sin purificación. LC-MS calculada para $C_{32}H_{38}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 568.3; encontrado 568.3.

Paso 5: ácido 4-(2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

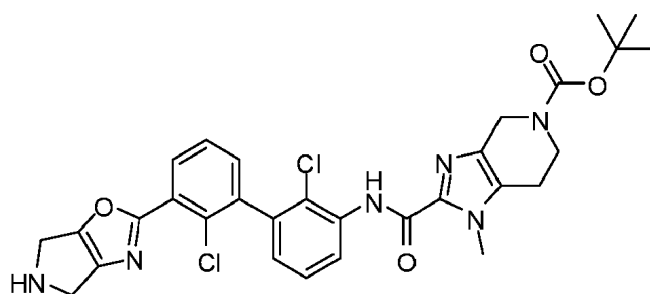
A una mezcla de ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (4,13 mg, 0,026 mmol), N-(3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 4: 10 mg, 0,018 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (6,15 µl, 0,035 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,5 mg, 0,035 mmol) y se agitó durante la noche. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se disolvió en metanol y HCl 1 N y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para $C_{40}H_{50}N_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 708.4; encontrado 708.4.

Ejemplo 174

Ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilelohexano-1-carboxílico

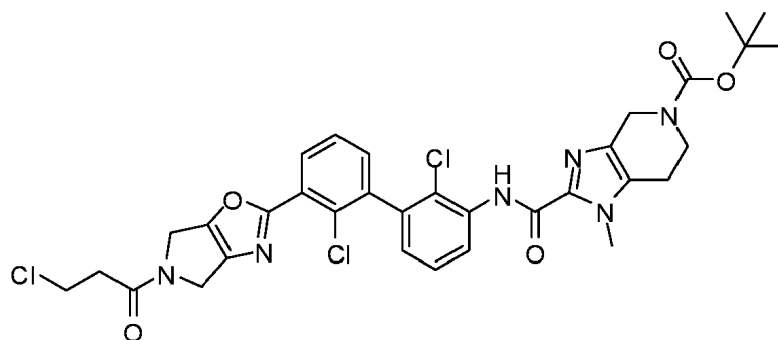


Paso 1: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



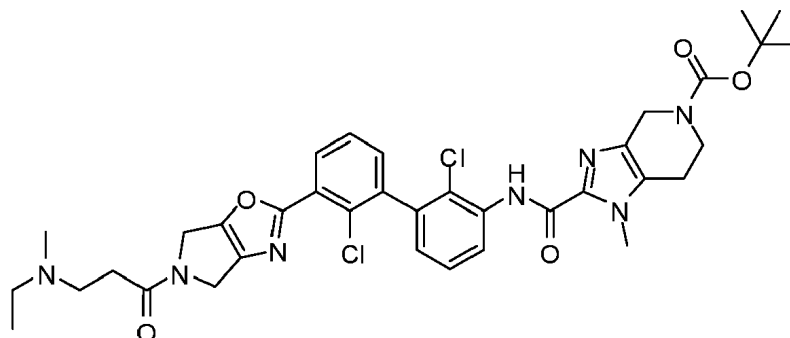
se agitó a 105° C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora una mezcla de 2-(3-bromo-2-clorofenil)-5,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-d]oxazol (Ejemplo 169, Paso 1: 235 mg, 0,785 mmol), 2-((2-cloro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 54, paso 3: 405 mg, 0,785 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (64,1 mg, 0,078 mmol) y carbonato de sodio (166 mg, 1,569 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La reacción se diluyó con DCM y agua, la capa acuosa se extrajo una vez con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₀H₃₁Cl₂N₆O₄ (M+H)⁺: m/z = 609.2; encontrado 609.2.

Paso 2: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-cloropropanoil)-5,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



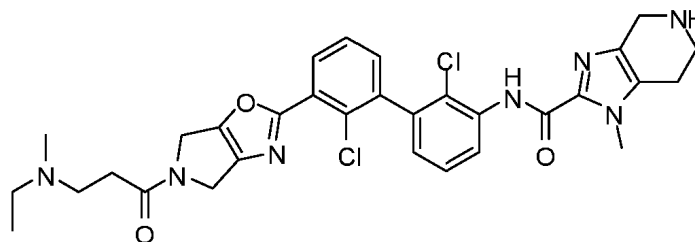
A una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5,6-dihidro-4H-pirroló[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 245 mg, 0,402 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de 3-cloropropanoil (61,2 mg, 0,482 mmol) y DIEA (210 µl, 1,206 mmol) a 0° C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con agua y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo al 70% en hexanos) para dar el producto deseado (105 mg, 37%). LC-MS calculada para C₃₃H₃₄Cl₃N₆O₅ (M+H)⁺: m/z = 699.2; encontrado 699.2.

Paso 3: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo



La mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-cloropropanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 2: 50,0 mg, 0,071 mmol), N-metiletanamina (6,33 mg, 0,107 mmol), TEA (0,030 ml, 0,214 mmol) en DMF (1,0 ml) se calentó a 60° C durante 2 h. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y HCl 1 N, luego se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₆H₄₂Cl₂N₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 722.3; encontrado 722.3.

Paso 4: N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



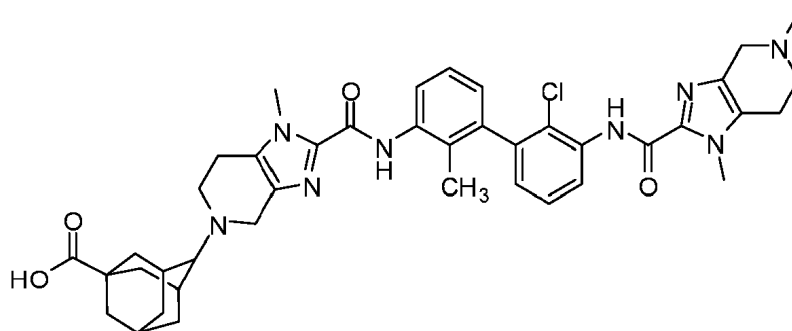
A una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 3: 20 mg, 0,028 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,021 ml, 0,277 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó al vacío. El producto bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₁H₃₄Cl₂N₇O₃ (M+H)⁺: m/z = 622.2; encontrado 622.2.

Paso 5: ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico

A una mezcla de ácido 1-metil-4-oxociclohexano-1-carboxílico (3,8 mg, 0,024 mmol), N-(2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (Paso 4: 10 mg, 0,016 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió DIEA (5,6 µl, 0,032 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,0 mg, 0,032 mmol) y se agitó durante la noche. Después de eliminar el solvente al vacío, el residuo se disolvió en metanol y HCl 1 N y se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como una mezcla de isómeros cis/trans. LC-MS calculada para C₃₉H₄₆Cl₂N₇O₅ (M+H)⁺: m/z = 762.3; encontrado 762.3.

Ejemplo 175

Ácido 4-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)adamantano-1-carboxílico



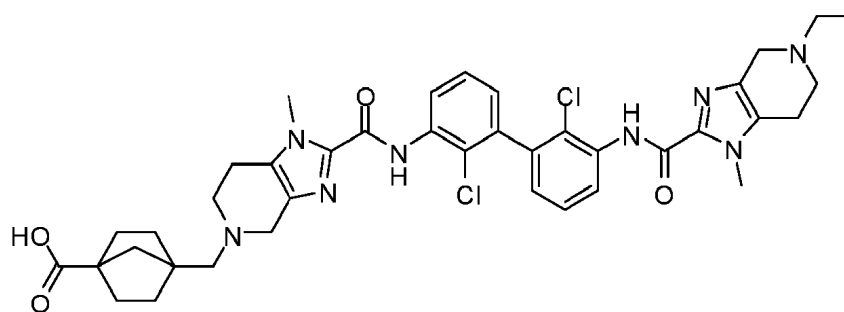
Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 104 con ácido 4-oxoadamantano-1-carboxílico reemplazando al ácido 1-etil-4-oxociclohexano-1-carboxílico. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar dos productos deseados como la sal de TFA:

Compuesto 175-1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 0.93 min, LCMS calculada para $C_{41}H_{48}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 751.3; encontrado: 751.3;

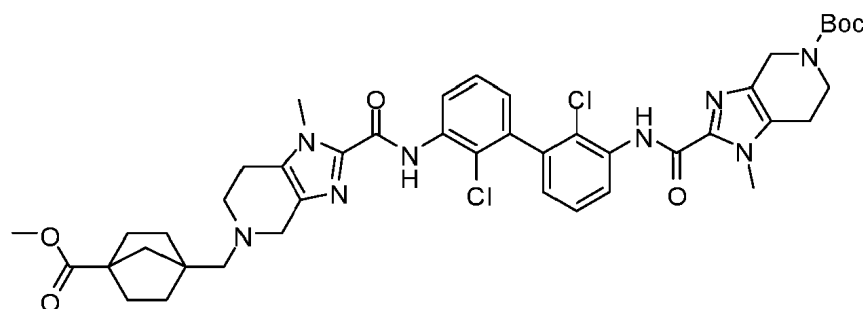
Compuesto 175-2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) t_r = 0.98 min, LCMS calculada para $C_{41}H_{48}ClN_8O_4$ (M+H)⁺: m/z = 751.3; encontrado: 751.3;

Ejemplo 176

Ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)carbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



Paso 1: 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo



Se añadió 4-formilbiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 84, Paso 1: 53,6 mg, 0,294 mmol) a una mezcla de 2-((2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de metilo (Ejemplo 60, Paso 1: 100 mg, 0,147 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0,441 mmol) en diclorometano (1,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_6$ (M+H)⁺: m/z = 845.3; encontrado 845.4

Paso 2: ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

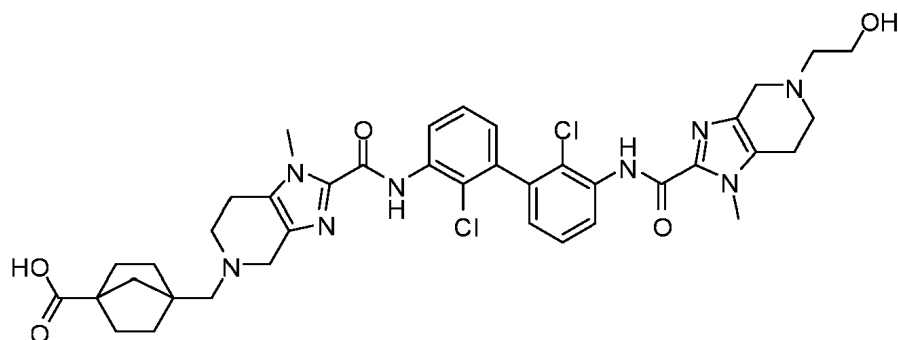
Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en ácido trifluoroacético (0,05 ml) y diclorometano (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (16,5 µl, 0,095 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,0 mg, 0,071 mmol) y acetaldehído (2,1 mg, 0,047 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y se trató con hidróxido de litio, monohidrato (5,0 mg, 0,118 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para C₃₉H₄₅Cl₂N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 759.3; encontrado 759.4

Tabla 26. Los compuestos de la **Tabla 26** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 176** usando los materiales de partida apropiados.

Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS (M+H) ⁺
177	ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		773.4
178	ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-ciclobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		785.4
179	ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		815.3

Ejemplo 180

Ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



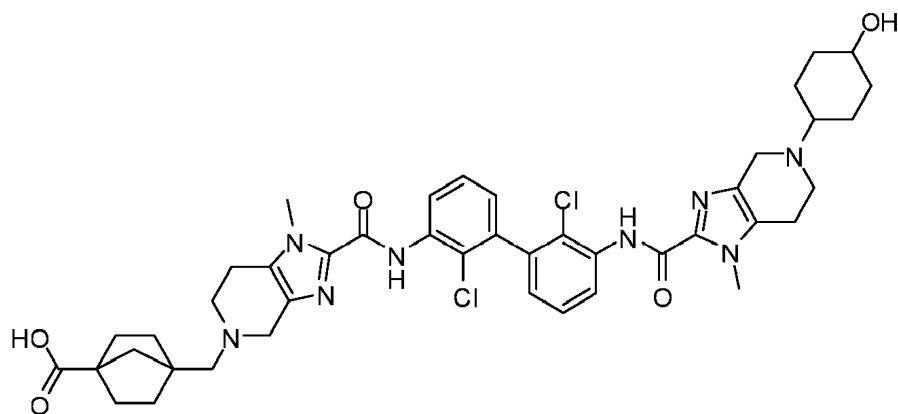
Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4, 6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 176, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en diclorometano (0,1 ml) y ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (0,017 ml, 0,095 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,0 mg, 0,071 mmol) y 2-((terc-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (8,2 mg, 0,047 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,177 ml, 0,709 mmol) a 30° C durante 1 h y luego se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) y luego se trató con hidróxido de litio, monohidrato (9,9 mg, 0,236 mmol). Después de agitar a 30° C durante 3 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z = 775.3; encontrado 775.4.

Tabla 27. Los compuestos de la **Tabla 27** se prepararon de acuerdo con los protocolos de síntesis expuestos en el **Ejemplo 180** usando los materiales de partida apropiados.

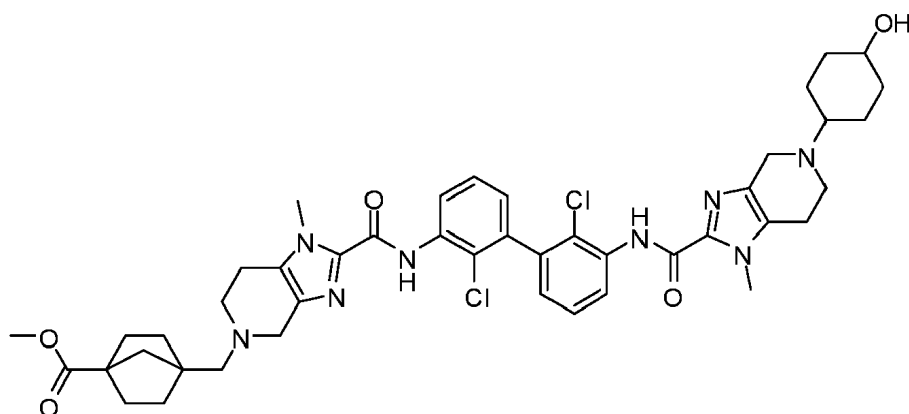
Nº de Ejemplo	Nombre	Estructura	LC-MS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
181	ácido (S)-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		789.4
182	ácido (R)-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico		789.4

Ejemplo 183

Ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico



Paso 1: 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo



Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una solución de 2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((4-(metoxycarbonil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 176, Paso 1: 20 mg, 0,024 mmol) en ácido trifluoroacético (0,05 ml) y diclorometano (0,1 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (0,24 ml) y se trató secuencialmente con N,N-diisopropiletilamina (16,5 µl, 0,095 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,0 mg, 0,071 mmol) y 4-hidroxiciclohexan-1-ona (5,4 mg, 0,047 mmol). Después de agitarla a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar dos productos deseados (isómeros cis/trans):

Pico 1: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 1.81 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 843.4; Encontrado: 843.4;

Pico 2: tiempo de retención en LC-MS analítica (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) t_r = 1.84 min, LCMS calculada para C₄₄H₅₃Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 843.4.

Paso 2: ácido 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico

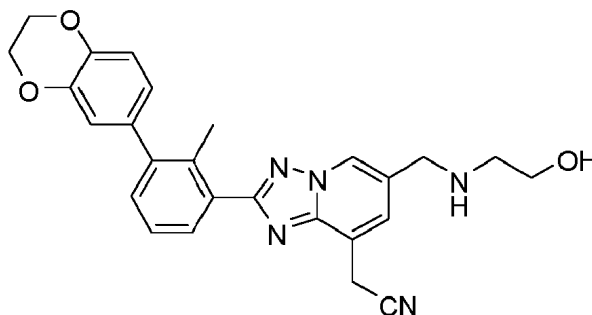
Se trataron el pico 1 y el pico de 2 4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridina-5-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo (5 mg, 5,93 µmol) del Paso 1, respectivamente con hidróxido de litio, monohidrato (1,3 mg, 0,030 mmol) en THF/MeOH/agua (0,2 ml/0,2 ml/0,1 ml) a 30° C durante 3 h. Las reacciones se purificaron mediante HPLC preparativa (pH = 10, acetonitrilo/agua+TFA) para dar los productos deseados.

Compuesto 183-1 (del Paso 1, pico 1): LC-MS calculada para C₄₃H₅₁Cl₂N₈O₅ (M+H)⁺: m/z = 829.3; encontrado: 829.4.

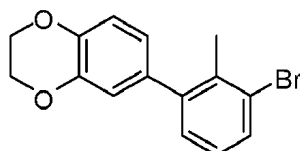
Compuesto 183-2 (del Paso 1, pico 2): : LC-MS calculada para $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 829.3; encontrado: 829.4.

Ejemplo de referencia 184

2-(2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)acetonitrilo

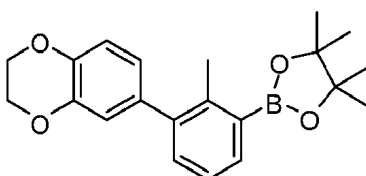


Paso 1: 6-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina



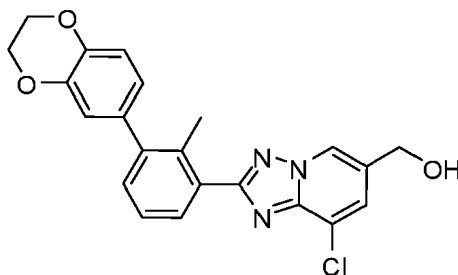
Se agitó a 80° C durante 6 h una mezcla de 2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,00 g, 7,63 mmol), 1-bromo-3-yodo-2-metilbenceno (2,72 g, 9,16 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (0,62 g, 0,76 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (4,54 g, 21,4 mmol) en 1,4-dioxano (34,7 ml)/agua (3,47 ml). El producto bruto se diluyó con DCM, se secó y se filtró. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (EtOAc al 4-10%/Hex) sobre gel de sílice para dar el producto deseado. LC-MS calculada para $C_{15}H_{14}BrO_2$ ($M+H$)⁺: m/z = 305.0; encontrado 304.9.

Paso 2: 6-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina



Se cargó con nitrógeno una mezcla de 6-(3-bromo-2-metilfenil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina (2,3 g, 7,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (Paso 1: 2,7 g, 10,7 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,62 g, 0,76 mmol) y acetato de potasio (2,1 g, 21,4 mmol) y se agitó a 110° C durante 1 h. El producto bruto se diluyó con DCM y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (1-8% de EtOAc/Hex) sobre gel de sílice para dar el producto deseado (2,36 g, 88% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{21}H_{26}BO_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 353.2; encontrado 353.2.

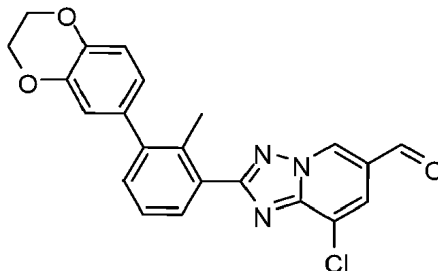
Paso 3: {8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}metanol



Se agitó una mezcla de (2-bromo-8-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (preparada de acuerdo con

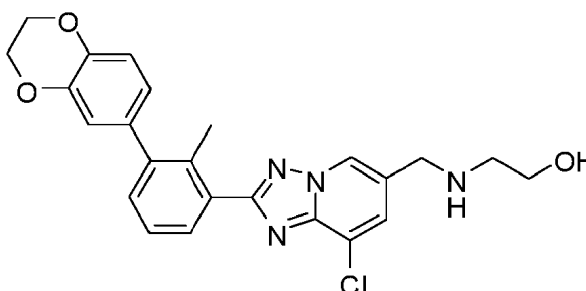
los procedimientos de la Publicación de Estados Unidos N° 2017/0107216: 339 mg, 1,29 mmol), 6-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (Paso 2: 501 mg, 1,42 mmol), K_3PO_4 (494 mg, 2,33 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (100 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano/agua y se calentó a 100° C durante 2 h. El producto bruto se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (50-90% de EtOAc/Hex) sobre gel de sílice para dar el producto deseado (335 mg, 64% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{22}H_{19}ClN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 408.1; encontrado 408.1.

Paso 4: 8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (627 mg, 1,48 mmol) a la solución de {8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il}metanol (Paso 3: 335 mg, 0,82 mmol) en cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con bisulfito de sodio acuoso, y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (15-30% de EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (114 mg, rendimiento del 34%). LC-MS calculada para $C_{22}H_{17}ClN_3O_3$ (M+H)⁺: m/z = 406.1; encontrado 406.1.

Paso 5: 2-[(8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil]amino]etanol



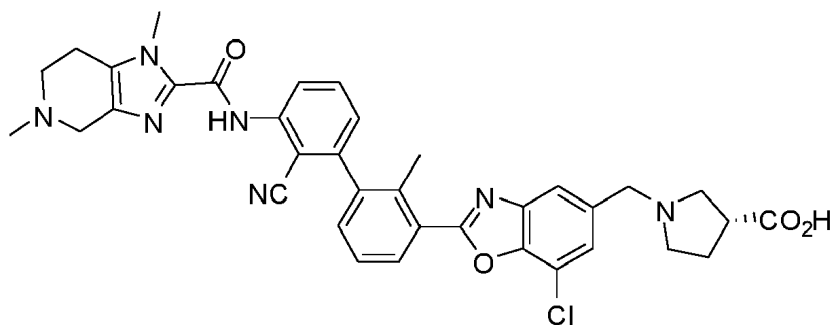
Se añadió etanolamina (15 mg, 0,25 mmol) a una solución de 8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído (Paso 4: 34 mg, 0,084 mmol) en N,N-dimetilformamida, seguido de ácido trifluoroacético (0,25 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (62 mg, 0,29 mmol) en dos porciones. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto bruto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (31 mg, 82% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{24}H_{24}ClN_4O_3$ (M+H)⁺: m/z = 451.2; encontrado 451.1.

Paso 6: 2-(2-(3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilfenil)-6-(((2-hidroxietil)amino)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-8-il)acetonitrilo

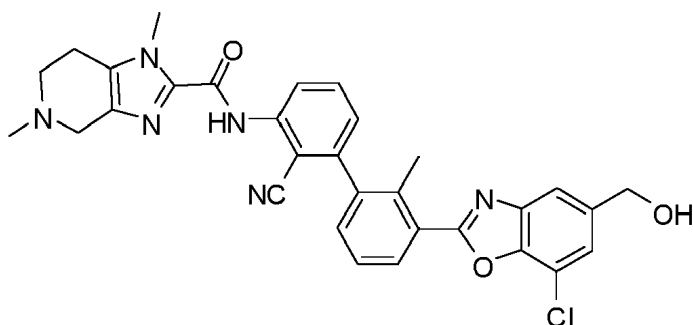
Se añadió (2'-aminobifenil-2-il)(cloro)[díciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosforaniliden]paladio (3,4 mg, 0,0043 mmol) a la mezcla de 2-[(8-cloro-2-[3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-metilfenil][1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil]amino]etanol (Paso 5: 10 mg, 0,02 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (7,6 mg, 0,039 mmol) y fosfato de potasio (14 mg, 0,065 mmol) en 1,4-dioxano/agua. La mezcla se agitó a 100° C durante 1 h. El producto bruto se diluyó con MeOH y se filtró a través de Celite. El filtrado se purificó con HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua+TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{26}H_{26}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 456.2; encontrado 456.2.

Ejemplo de referencia 185

Ácido (R)-1-((7-cloro-2-(2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

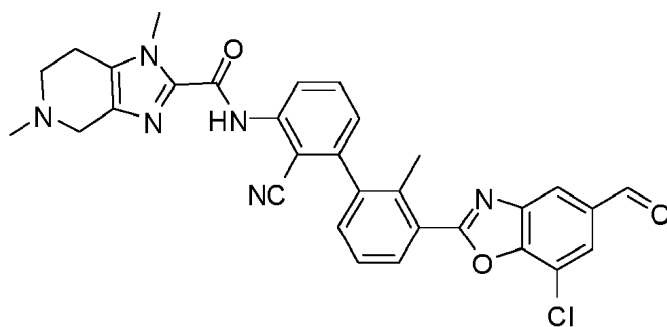


Paso 1: N-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1, Paso 1-10 con 2-amino-6-bromobenzonitrilo reemplazando a la 3-bromo-2-cloroanilina en el Paso 8. LCMS calculada para $C_{31}H_{26}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 567.2; encontrado 567.2.

Paso 2: N-(3'-(7-cloro-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida



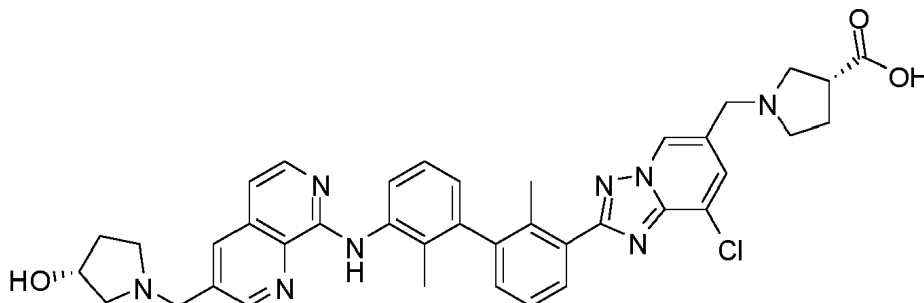
A una solución agitada de N-(3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (76 mg, 0,13 mmol) en DCM (3,0 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (113 mg, 1,34 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (85 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS calculada para $C_{31}H_{26}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 565.2; encontrado 565.1.

Paso 3: ácido (R)-1-((7-cloro-2-(2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

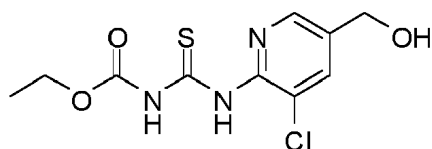
A una solución de N-(3'-(7-cloro-5-formilbenzo[d]oxazol-2-il)-2-ciano-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida (10 mg, 0,018 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido (R)-pirrolidina-3-carboxílico (10 mg, 0,087 mmol) y DIEA (0,025 ml, 0,142 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,25 mg, 0,053 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y luego se purificó mediante HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LCMS calculada para $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 664.2; encontrado 664.2.

Ejemplo de referencia 186

Ácido (R)-1-((8-cloro-2-(3'-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

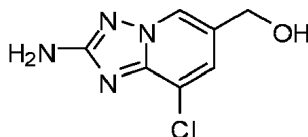


Paso 1: ({[3-cloro-5-(hidroximetil)piridina-2-il]amino}carbonotioil)carbamato de etilo



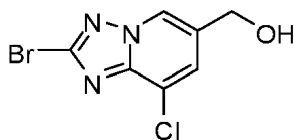
A una solución de (6-amino-5-cloropiridin-3-il)metanol (649 mg, 4,09 mmol) en 1,4-dioxano (26,5 ml) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0,694 ml, 6,14 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 2 h. El producto bruto se concentró. El residuo se usó directamente para el paso siguiente. LC-MS calculada para $C_{10}H_{13}ClN_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z = 290,0; encontrado: 290,0.

Paso 2: (2-amino-8-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol



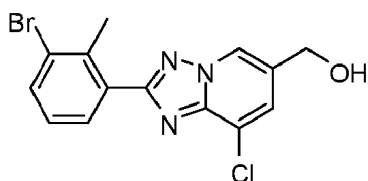
Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,566 g, 8,14 mmol) a una solución de ({[3-cloro-5-(hidroximetil)piridina-2-il]amino}carbonotioil)carbamato de etilo (1,18 g, 4,07 mmol) en metanol (15 ml, 370 mmol)/etanol (15 ml, 260 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1,42 ml, 8,14 mmol). Luego, la mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 3 h. El producto bruto se enfrió. El precipitado se filtró para dar el producto deseado (728 mg, 90% de rendimiento, dos pasos). LC-MS calculada para $C_7H_8ClN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 199,0; encontrado: 199,0.

Paso 3: (2-bromo-8-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol



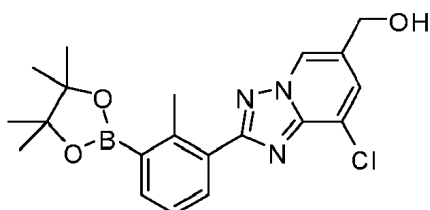
Se añadió nitrito de *tert*-butilo (0,728 ml, 6,12 mmol) a una suspensión de (2-amino-8-cloro[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (0,811 g, 4,08 mmol) y bromuro de cobre (II) (1,37 g, 6,12 mmol) en acetonitrilo (19,1 ml, 365 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, filtró y concentró hasta casi la sequedad. El residuo se filtró para dar el producto puro. El filtrado también contenía algo de producto y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (combinado, 1,06 g, 99% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_7H_6BrClN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 261,9/263,9; encontrado: 261,9/263,9.

Paso 4: (2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol



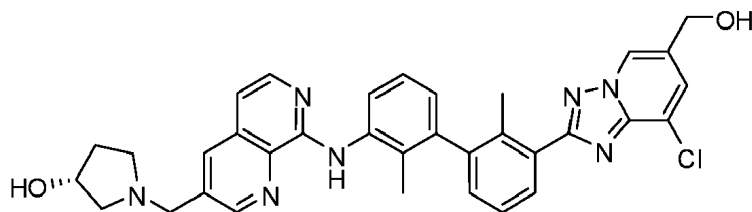
Se agitó a 90° C durante 1 h una mezcla de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (727 mg, 2,448 mmol), (2-bromo-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (612 mg, 2,332 mmol), Pd(PPh₃)₄ (539 mg, 0,466 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (990 mg, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano (11,1 ml)/agua (555 µl). El producto bruto se diluyó con DCM, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el producto deseado (516 mg, 63% de rendimiento). LC-MS calculada para C₁₄H₁₂BrClN₃O (M+H)⁺: m/z = 352.0; encontrado: 352.1.

Paso 5: (8-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol



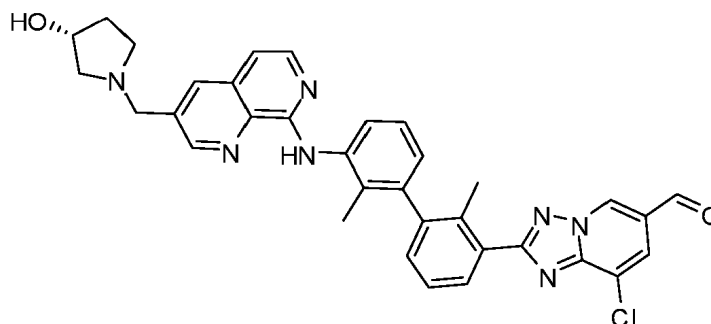
Se cargó con nitrógeno una mezcla de (2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (0,300 g, 0,851 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,259 g, 1,021 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (0,069 g, 0,085 mmol) y acetato de potasio (0,209 g, 2,127 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se agitó a 110° C durante 2 h. El producto bruto se diluyó con DCM y luego se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado. El residuo se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₂₀H₂₄BClN₃O₃ (M+H)⁺: m/z = 400.2; encontrado 400.2.

Paso 6: (R)-1-((8-(3'-(8-cloro-6-(hidroximetil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-ilamino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol



A un vial se le añadió (8-cloro-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (0,129 g, 0,322 mmol), (R)-1-((8-(3-bromo-2-metilfenil)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (Ejemplo 3, Paso 4: 0,121 g, 0,293 mmol), carbonato de sodio acuoso 1 M (0,586 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,034 g, 0,029 mmol) y 1,4-dioxano (2,6 ml). La mezcla se desgasificó, se selló y se calentó a 90° C mientras se agitaba durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado y se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₄H₃₃ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 606.2; encontrado 606.2.

Paso 7: (R)-8-cloro-2-(3'-(3-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído



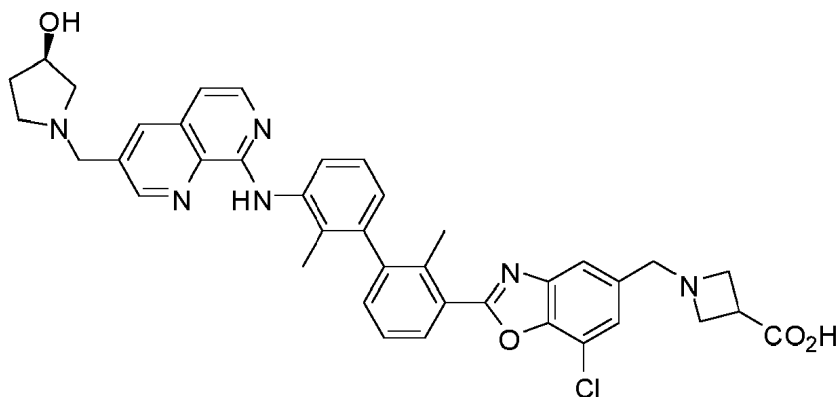
Se agitó a 45° C durante 1 h una suspensión de (*R*)-1-((8-chloro-2-(3'-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (40 mg, 0,066 mmol) y manganeso dióxido de carbono (115 mg, 1,320 mmol) en DCM (660 µl). La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y luego se concentró para producir el producto deseado, que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS calculada para C₃₄H₃₁ClN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 604.2; encontrado 604.4.

Paso 8: ácido (*R*)-1-((8-chloro-2-(3'-((*R*)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-ilamino))-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

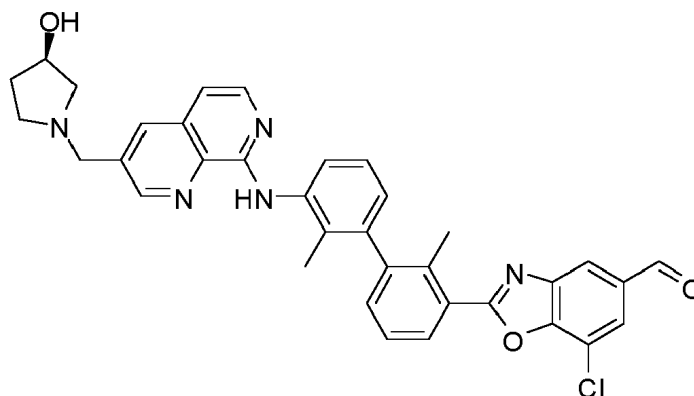
A un vial se le añadió (*R*)-8-chloro-2-(3'-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carbaldehído (0,012 g, 0,020 mmol), ácido (*R*)-pirrolidin-3-carboxílico (*Combi-Blocks*, N° de cat. ST-7698: 6,86 mg, 0,060 mmol), diclorometano (0,3 ml) y trietilamina (0,016 ml, 0,115 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (0,021 g, 0,099 mmol) y ácido acético (3,41 µl, 0,060 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, luego la mezcla se diluyó con metanol y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para proporcionar el compuesto deseado como su sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₄₀ClN₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 703.3; encontrado 703.2.

Ejemplo de referencia 187

Ácido (*R*)-1-((7-chloro-2-(3'-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino))-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)azetidina-3-carboxílico



Paso 1: (*R*)-7-chloro-2-(3'-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetilbifenilo-3-il)benzo[d]oxazol-5-carbaldehído



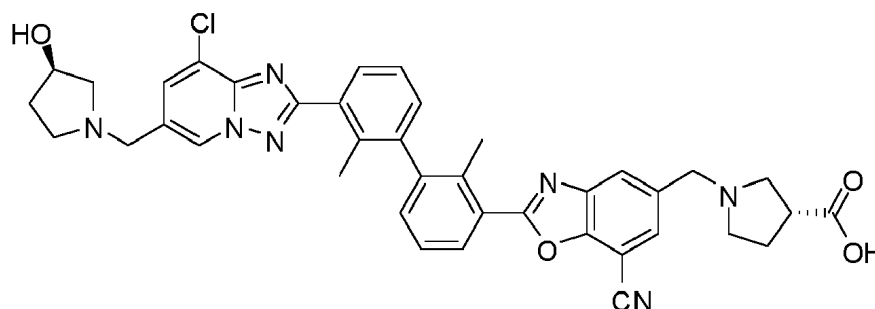
Se agitó a 45° C durante 15 min una suspensión de (R)-1-((8-((3'-(7-cloro-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-1,7-naftiridin-3-il)metil)pirrolidin-3-ol (*Ejemplo 3, Paso 5*: 1,0 g, 1,65 mmol) y dióxido de manganeso (2,87 g, 33,0 mmol) en DCM (11 ml). La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y luego se concentró para proporcionar un residuo bruto, que se usó directamente sin purificación adicional. LC-MS calculada para $C_{35}H_{31}ClN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 604.2; encontrado 604.4.

Paso 2: Ácido (R)-1-((7-cloro-2-(3'-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)azetidina-3-carboxílico

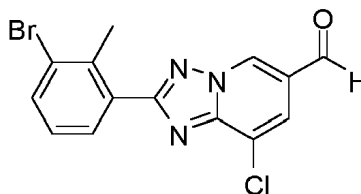
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de (R)-7-cloro-2-(3'-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1,7-naftiridin-8-il)amino)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)benzo[d]oxazol-5-carbaldehído (10 mg, 0,017 mmol), ácido azetidina-3-carboxílico (1,674 mg, 0,017 mmol) y DIPEA (8,7 µl, 0,050 mmol) en DMF (1 ml). Luego se añadieron cianoborohidruro de sodio (3,2 mg, 0,050 mmol) y ácido acético (5,7 µl, 0,099 mmol). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de la reacción se diluyó con MeOH y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como sal de TFA. LC-MS calculada para $C_{39}H_{38}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 689.3; encontrado 689.3.

Ejemplo de referencia 188

Ácido (R)-1-((2-(3'-(8-cloro-6-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



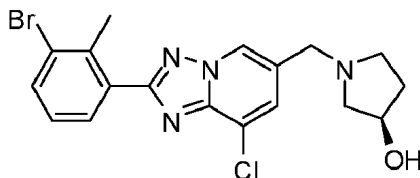
Paso 1: 2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (722 mg, 1,7 mmol) a la suspensión de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-il)metanol (*Ejemplo 186, Paso 4*: 500 mg, 1,418 mmol) en DCM (7,09 ml). La mezcla se agitó a 50° C durante 1 h. El producto bruto se inactivó con $Na_2S_2O_3$ acuoso y $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

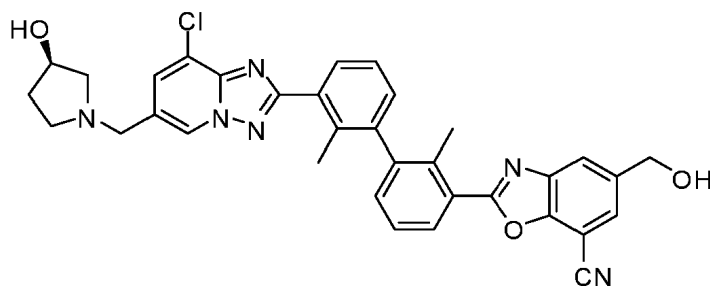
(EtOAc al 10-30%/Hex) para dar 495 mg del producto deseado (rendimiento del 100%). LC-MS calculada para $C_{14}H_{10}BrClN_3O$ (M+H)⁺: m/z = 350.0 and 352.0; encontrado 350.0 and 352.0.

Paso 2: (R)-1-((2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol



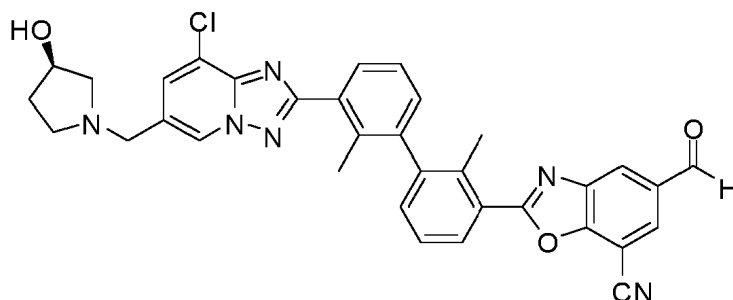
Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído (89,0 mg, 0,254 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (66,3 mg, 0,762 mmol) y TFA (58,7 µl, 0,762 mmol) en DMF (2,54 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (161 mg, 0,762 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto bruto se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo se usó directamente para el paso siguiente. LC-MS calculada para $C_{18}H_{19}BrClN_4O$ (M+H)⁺: m/z = 421.0 and 423.0; encontrado 421.1 and 423.0.

Paso 3: (R)-2-(3'-(8-cloro-6-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



Se agitó a 90° C durante 3 h una mezcla de 5-(hidroximetil)-2-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)fenil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (*Ejemplo 12, Paso 2*: 58,9 mg, 0,151 mmol), (R)-1-((2-(3-bromo-2-metilfenil)-8-cloro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)metil)pirrolidin-3-ol (53,0 mg, 0,126 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29,0 mg, 0,025 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (53,4 mg, 0,251 mmol) en 1,4-dioxano (598 µl) y agua (29,9 µl). El producto bruto se diluyó con DCM, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (5-15% de MeOH/DCM) sobre gel de sílice para dar 61,6 mg del producto deseado (81% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{34}H_{30}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 605.2; encontrado 605.2.

Paso 4: (R)-2-(3'-(8-cloro-6-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-5-formilbenzo[d]oxazol-7-carbonitrilo



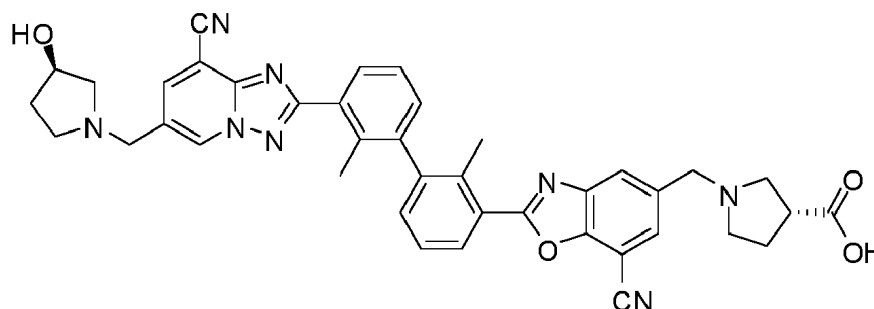
Se añadió dióxido de manganeso (177 mg, 2,036 mmol) a la solución de (R)-2-(3'-(8-cloro-6-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(hidroximetil)benzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (61,6 mg, 0,102 mmol) en DCM (509 µl). La mezcla se agitó a 50° C durante 1 h. El producto bruto se filtró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 55,2 mg del producto deseado (90% de rendimiento). LC-MS calculada para $C_{34}H_{28}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 603.2; encontrado 603.2.

Paso 5: Ácido (R)-1-((2-(3'-(8-cloro-6-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de (*R*)-2-(3'-(8-cloro-6-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-formilbenzo[d]oxazol-7-carbonitrilo (19,0 mg, 0,032 mmol) y ácido (*R*)-pirrolidina-3-carboxílico (10,88 mg, 0,095 mmol) en DMF (315 µl). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (20,03 mg, 0,095 mmol) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₃₉H₃₇CIN₇O₄ (M+H)⁺: m/z = 702.3; encontrado 702.4.

Ejemplo de referencia 189

Ácido (*R*)-1-((7-ciano-2-(3'-(8-ciano-6-(((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)benzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico



Se agitó a 90° C durante 30 min una mezcla de ácido (*R*)-1-((2-(3'-(8-cloro-6-(((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-il)-2,2'-dimetilbifenil-3-il)-7-cianobenzo[d]oxazol-5-il)metil)pirrolidin-3-carboxílico (*Ejemplo 188*: 6,0 mg, 8,54 µmol), trihidrato de ferrocianuro(II) de potasio (3,61 mg, 8,54 µmol), acetato de potasio (0,084 mg, 0,854 µmol) y [(2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]metanosulfonato de paladio (II) (0,68 mg, 0,85 µmol) en 1,4-dioxano (21,4 µl) y agua (21,4 µl). El producto bruto se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculada para C₄₀H₃₇N₈O₄ (M+H)⁺: m/z = 693.3; encontrado 693.3.

Ejemplo 9A: Ensayo de activación de células T usando células presentadoras de antígenos artificiales (aAPC)

Se aislaron células sanguíneas mononucleares de leucopaks de donantes normales usando separación en gradiente de Ficoll. Las células T se enriquecieron usando el kit de selección negativa de aislamiento de células T Pan (Miltenyi) usando el protocolo del fabricante. Las células T aisladas se confirmaron mediante tinción anti-CD3 (>95% mediante citometría de flujo) y se congelaron en medio de congelación Cryostor CS10 (BioLife Solutions) hasta su uso.

Se sembraron 10.000 células PDL1 aAPC/CHO-K1 (Promega) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en 100 µl de medio F-12 con FBS al 10% y se permitió que se adhieren durante la noche en una incubadora a 37 C/CO₂ al 5%. Al día siguiente, las células T congeladas se descongelaron y se volvieron a suspender a 1 x 10⁶ células/ml en medio de células T (IMDM con 10% de HI FBS, 1x glutamina, 1x aminoácido no esencial, 1000x mercaptoetanol y 1x piruvato de sodio). El medio de las placas de células CHOK1 se reemplazó con 130 µl de medio de células T. Los inhibidores se diluyeron en serie en DMSO y se colocaron en placas. Los puntos se volvieron a suspender en un volumen de 100x de medio de células T y se añadieron 20 µl de cada compuesto a cada pocillo de la placa de células. Luego, se transfirieron 50.000 células T a cada pocillo y se incubaron a 37 C/CO₂ al 5% durante 72 horas. Después de 3 días, se recogió el medio acondicionado. Los niveles de hIFNγ y hIL2 se analizaron usando un kit ProCartaplex 2 plex (Life Technologies) para hIFNγ y hIL2 de acuerdo con los protocolos del fabricante y se analizaron en un instrumento Luminex Flexmap 3D. Las células tratadas con DMSO se usaron como control. Los datos de los compuestos probados se muestran en la Tabla 28 a continuación. + se refiere a <10 nM; ++ se refiere a de >=10 nM a <100 nM; +++ se refiere a de >=100 nM a <=500 nM; y +++ se refiere a >500 nM.

Tabla 28

Compuesto de Tabla 2	EC ₅₀ Mediana de secreción de IFN γ de células T (nM)
7	++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	++
13	++
14	++
15	+++
16	++
17	+++
18	++
19	+++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	++
25	++
26	++

Ejemplo 10A: Resultados del ensayo de unión

Se evaluaron varios compuestos en el ensayo de unión de PD-1-PD-L1 HTRF (Ejemplo 1B). Los resultados obtenidos para los compuestos probados se muestran en la Tabla 29. Los puntos de corte para los intervalos de valores observados en el ensayo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 29

Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77 (compuesto 77-1)	+
77 (compuesto 77-2)	+
78	+
79	+
80	+
81	+

(continuación)

	Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
5	82 (compuesto 82-1)	+
	82 (compuesto 82-2)	+
	83	+
	84	+
	85	+
10	86	+
	87	+
	88	+
	89	+
	90	+
15	91	+
	92	+
	93	+
	94	+
	95	+
20	96	+
	97	+
	98	+
	99	+
	100	+
25	101	+
	102	+
	103	+
	104	+
	105	+
30	106	+
	107	+
	108	+
	109	+
	110	+
35	111	+
	112	+
	113	+
	114	+
	115	+
40	116	+
	117	+
	118	+
	119	+
	120 (compuesto 120-1)	+
45	120 (compuesto 120-2)	+
	121	+
	122	+
	123	+
	124	+
50	125	+
	126	+
	127	+
	128	+
	129	+
55	130	+
	131	+
60		
65		

(continuación)

	Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
5	132	+
	133	+
	134 (compuesto 134-1)	+
	134 (compuesto 134-2)	+
10	135	+
	136	+
	137	+
	138 (compuesto 138-1)	+
15	138 (compuesto 138-2)	+
	139	+
	140	+
	141	+
20	142 (compuesto 142-1)	+
	142 (compuesto 142-2)	+
	143 (compuesto 143-1)	+
	143 (compuesto 143-2)	+
25	144 (compuesto 144-1)	+
	144 (compuesto 144-2)	+
	145 (compuesto 145-1)	+
	145 (compuesto 145-2)	+
30	146 (compuesto 146-1)	+
	146 (compuesto 1462)	+
	147	+
	148	+
35	149	+
	150	+
	151	+
	152	+
40	153	+
	154	+
	155	+
	156	+
45	157	+
	158	+
	159	+
	160	+
50	161	+
	162	+
	163	+
	164	+
55	165	+
	166	+
	167	+
	168	+
60	169	+
	170	+
	171	+
	172	+
65	173	+
	174	+
	175 (compuesto 175-1)	+
	175 (compuesto 175-2)	+

(continuación)

Compuesto del Número de Ejemplo	IC ₅₀ de unión de PD-1-PD-L1 (nM) (HTRF)
176	+
177	+
178	+
179	++
180	+
181	+
182	+
183 (compuesto 183-1)	+
183 (compuesto 183-2)	+

Ejemplo 11A: Efusión pleural maligno de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Se reclutaron pacientes humanos y se estadificaron radiográficamente. Luego, los pacientes se sometieron a la inserción de un catéter intrapleural tunelizado bajo anestesia local como pacientes externos. Si esto no era técnicamente factible, se insertaba un catéter pleural por toracoscopia bajo anestesia general por cirugía torácica o mediante colocación guiada por imagen por radiología intervencionista. Los fluidos de efusión pleural obtenidos se usaron en los métodos del Ejemplo 12A.

Ejemplo 12A: Determinación de la internalización de PD-L1 de macrófagos inducida por un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2

Se centrifugaron fluidos de efusión pleural a 1200 rpm durante 7 min para formar un sedimento celular, seguido de una resuspensión con medio de cultivo AIM-V a una densidad celular de 5×10^6 /ml. Para determinar el efecto de los inhibidores de PD-L1 sobre la superficie de macrófagos de efusión pleural PD-L1, se añadieron 10 μ l de un compuesto de la Tabla 2 en las diluciones apropiadas a un bloque de ensayo de 96 pocillos (Costar). Luego, se transfirieron células de efusión pleural (190 μ l; 1×10^6 células) al bloque de ensayo. En algunos estudios, se añadió IFN γ humano (R&D) a la suspensión celular para alcanzar la concentración final de 1 ng/ml antes de la transferencia. También se incluyó un control negativo sin IFN γ . Las placas se incubaron a 37 $^{\circ}$ C, 5% de CO $_2$ durante 18-20 h. Después de la incubación durante la noche, las células se recogieron, se lavaron con solución salina tamponada con fosfato y luego se tiñeron con colorante de viabilidad BV421 (BD Bioscience) durante 15 minutos en la oscuridad. Luego, las células se lavaron de nuevo con PBS, seguido de la adición de 11 μ l de la mezcla Ab (3 μ l de anti-CD274 conjugado con PE (clon M1H1; BD Bioscience) + 1 μ l de anti-CD14 conjugado con APC (clon MHCD1405; Life Technologies) + 1 μ l de anti-CD11b conjugado con BV395 (clon D12, BD Biosciences) + 2 μ l de anti-PD-L2 conjugado con PercP-Cy5.5 (clon M1H18, BD Bioscience) + 2 μ l de anti-EpCAM conjugado con BV785 y se añadieron 2 μ l de anti-CD45 conjugado con V500 (clon HI30; BD Bioscience)) y se incubó durante 30 minutos en la oscuridad. Se añadió tampón de fijación precalentado (BD Bioscience) y se incubó durante 10 min a 37 $^{\circ}$ C, las placas se centrifugaron a 1600 rpm durante 5 min y se añadieron 500 μ l de tampón de tinción al sedimento. Se realizó un análisis de citometría de flujo. Las células se seleccionaron en CD14+ y se leyeron en la intensidad de fluorescencia media de PD-L1 (BD LSRFortessa™ X-20). Los datos se convirtieron en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO y el compuesto de la Tabla 2. La determinación de IC₅₀ se realizó ajustando la curva de porcentaje de inhibición frente al logaritmo de la concentración de inhibidor usando el software GraphPad Prism 6.0.

Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 2. La estimulación ex vivo de los macrófagos con IFN γ dio como resultado un aumento en la superficie de PDL1. La comparación de la potencia de un inhibidor de PDL1 para inducir la internalización de PDL1 entre células no estimuladas y estimuladas mostró que el compuesto era más potente en macrófagos estimulados con IFN γ .

Ejemplo 13A: Estudio de eficacia

Se suspendió un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2 en DMAC al 5% en metilcelulosa al 0,5% (p/v) (N $^{\circ}$ de catálogo de Sigma MC430) para dosificación oral de ratones NSG injertados con huCD34 (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME). La DMAC al 5% en una solución de metilcelulosa al 0,5% sin el compuesto se incluyó en todos los estudios como control. Para la evaluación in vivo del compuesto de la Tabla 2, se inocularon por vía subcutánea a ratones humanos hembra reconstituidos con CD34+ (33 semanas de edad; The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) con 3×10^6 células MDA-MB-231 (ATCC N $^{\circ}$ HTB -26). El tratamiento de los ratones portadores de tumores se inició 7 días después de la inoculación cuando el volumen del tumor alcanzó aproximadamente 160 mm ^{3} . La dosificación continuó hasta el día 33 después de la inoculación. Se tomaron medidas de los tumores dos veces a la semana para evaluar la eficacia.

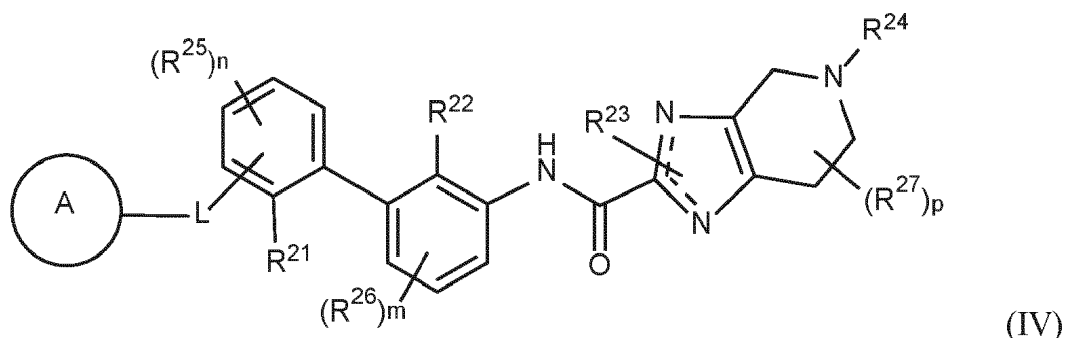
Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 14A: Internalización de un compuesto de la invención como se ejemplifica en la Tabla 2 usando células CHOK1-PDL1 que expresan niveles altos o moderados de PDL1

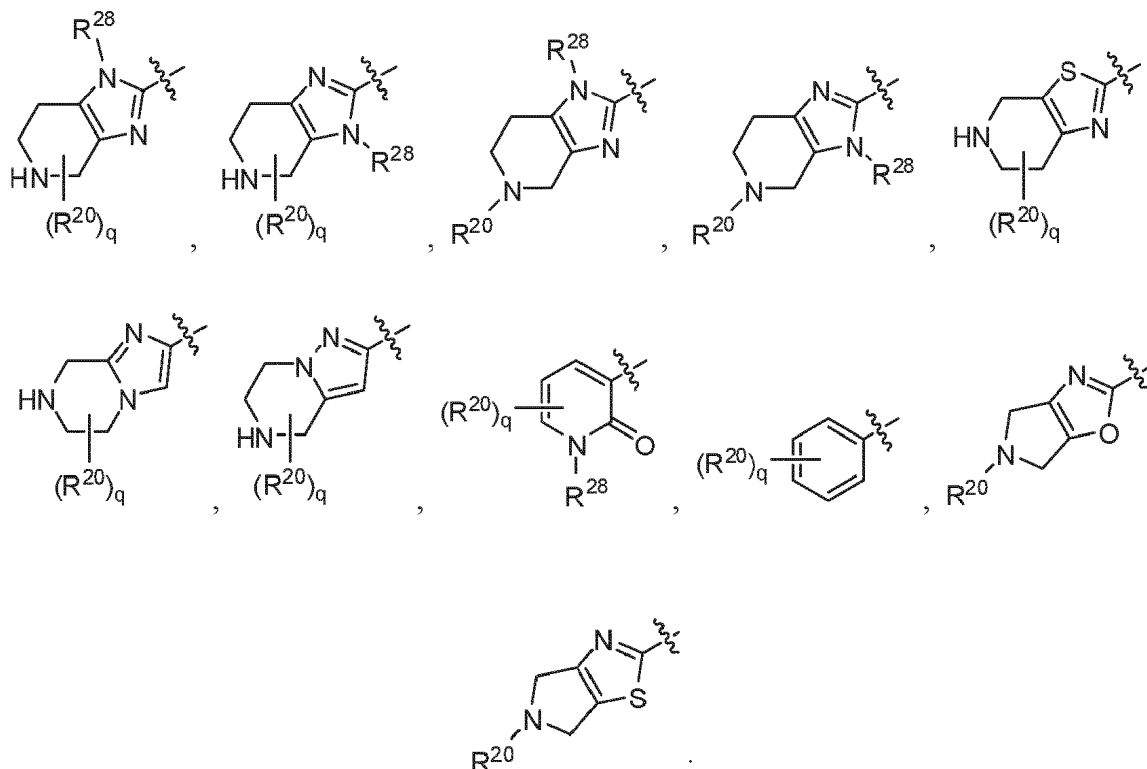
En la Figura 4 se muestran los resultados de la internalización de un compuesto en la Tabla 2 usando células CHOK1-PDL1 que expresan niveles altos o moderados de PDL1. El valor de EC_{50} para la internalización de PDL1 por el inhibidor de PDL1 disminuye a medida que aumenta la densidad de PDL1 en la célula objetivo. En el ejemplo, las células CHOK1 con alta expresión de PDL1 tenían un valor de EC_{50} más bajo para la internalización de PDL1 que las células CHOK1 con niveles más bajos de expresión. Este resultado sugiere que la potencia del compuesto no es fija sino que está relacionada con los niveles de la proteína objetivo (PDL1).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde:
el anillo A se selecciona de:



y

cada subíndice q es independientemente un número entero de 1, 2, 3 o 4;

cada R²⁸ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

la línea ondulada indica el punto de unión a L;

L es un enlace, -NH-, -O-, -C(O)NH-, -C(=S)NH-, -C(=NH)NH-, -C(=NOH)NH-, -C(=NCN)NH-, -CH₂O- o -OCH₂-,
en donde el grupo carbonilo en el enlace -C(O)NH- está unido al anillo A;

cada uno de R²¹ y R²² es independientemente halo, alquilo C₁₋₆ o CN;

R²³ es H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R²⁵ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁶ es alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, halo, OH, -COOH, NH₂, -NHalquilo C₁₋₄ o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R²⁴ se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, C(O)R^a, C(O)NR^aR^a, C(O)OR^a, C(=NR^a)R^a, C(=NOH)R^a, C(=NOH)NR^a, C(=NCN)NR^aR^a,

C(=NR^a)NR^aR^a, S(O)R^a, S(O)NR^aR^a, S(O)₂R^a, -P(O)R^aR^a, -P(O)(OR^a)(OR^a), -B(OH)₂, -B(OR^a)₂ y S(O)₂NR^aR^a, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁴ están cada uno

opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados; cada R²⁰ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, N, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(O)OR^{a1}, C(O)NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, OC(O)R^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})R^{a1}, C(=NOH)R^{a1}, C(=NOH)NR^{a1}, C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}, C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}S(O)R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂R^{a1}, NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, S(O)R^{a1}, S(O)NR^{a1}R^{a1}, S(O)₂R^{a1}, S(O)₂NR^{a1}C(O)R^{a1}, -P(O)R^{a1}R^{a1}, -P(O)(OR^{a1})(OR^{a1}), -B(OH)₂, -B(OR^{a1})₂ y S(O)₂NR^{a1}R^{a1}, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁰ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

cada R²⁷ se selecciona independientemente de H, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, arilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, N, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, NHOR^{a2}, C(O)R^{a2}, C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, OC(O)R^{a2}, OC(O)NR^{a2}R^{a2}, NHR^{a2}, NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(O)R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}, NR^{a2}C(O)OR^{a2}, NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})R^{a2}, C(=NOH)R^{a2}, C(=NOH)NR^{a2}, C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}, C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}, NR^{a2}S(O)R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂R^{a2}, NR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, S(O)R^{a2}, S(O)NR^{a2}R^{a2}, S(O)₂R^{a2}, S(O)₂NR^{a2}C(O)R^{a2}, -P(O)R^{a2}R^{a2}, -P(O)(OR^{a2})(OR^{a2}), -B(OH)₂, -B(OR^{a2})₂ y S(O)₂NR^{a2}R^{a2}, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R²⁷ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^b independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R²⁰ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes R²⁷ unidos al mismo átomo de carbono del anillo tomados junto con el átomo de carbono del anillo al que están unidos forman cicloalquilo C₃₋₆ espiro o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros espiro, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada uno de R¹, R^{a1} y R^{a2} se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^a, R^{a1} y R^{a2} están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^d se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, C(O)NR^eS(O)₂R^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(=NR^e)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NOH)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, S(O)R^e, S(O)NR^eR^e, S(O)₂R^e, S(O)₂NR^eC(O)R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e, -P(O)R^eR^e, -P(O)(OR^e)(OR^e), -B(OH)₂, -B(OR^e)₂ y S(O)₂NR^eR^e, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-14 miembros, cicloalquilo C₃₋₁₄, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^d están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^e se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^e están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada sustituyente R^b se selecciona independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆,

haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, CN, OH, NH₂, NO₂, NHOR^c, OR^c, SR^c, C(O)R^c, C(O)NR^cR^c, C(O)OR^c, C(O)NR^cS(O)₂R^c, OC(O)R^c, OC(O)NR^cR^c, C(=NOH)R^c, C(=NOH)NR^c, C(=NCN)NR^cR^c, NR^cC(=NCN)NR^cR^c, C(=NR^c)NR^cR^c, NR^cC(=NR^c)NR^cR^c, NHR^c, NR^cR^c, NR^cC(O)R^c, NR^cC(=NR^c)R^c, NR^cC(O)OR^c, NR^cC(O)NR^cR^c, NR^cS(O)R^c, NR^cS(O)₂R^c, NR^cS(O)₂NR^cR^c, S(O)R^c, S(O)NR^cR^c, S(O)₂R^c, S(O)₂NR^cC(O)R^c, -P(O)R^cR^c, -P(O)(OR^c)(OR^c), -B(OH)₂, -B(OR^c)₂ y S(O)₂NR^cR^c; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^b están además cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^d independientemente seleccionados;

cada R^c se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₄, heteroarilo de 5-14 miembros, heterocicloalquilo de 4-14 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₄-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-14 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^c están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes R^f independientemente seleccionados;

cada R^f se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^g, OR^g, SR^g, C(O)R^g, C(O)NR^gR^g, C(O)OR^g, C(O)NR^gS(O)₂R^g, OC(O)R^g, OC(O)NR^gR^g, NHR^g, NR^gR^g, NR^gC(O)R^g, NR^gC(=NR^g)R^g, NR^gC(O)NR^gR^g, NR^gC(O)OR^g, C(=NR^g)NR^gR^g, NR^gC(=NR^g)NR^gR^g, S(O)R^g, S(O)NR^gR^g, S(O)₂R^g, S(O)₂NR^gC(O)R^g, NR^gS(O)₂R^g, NR^gS(O)₂NR^gR^g, -P(O)R^gR^g, -P(O)(OR^g)(OR^g), -B(OH)₂, -B(OR^g)₂ y S(O)₂NR^gR^g; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^f están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes Rⁿ independientemente seleccionados;

cada Rⁿ es un sustituyente seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^o, OR^o, SR^o, C(O)R^o, C(O)NR^oR^o, C(O)OR^o, C(O)NR^oS(O)₂R^o, OC(O)R^o, OC(O)NR^oR^o, NHR^o, NR^oR^o, NR^oC(O)R^o, NR^oC(=NR^o)R^o, NR^oC(O)NR^oR^o, NR^oC(O)OR^o, C(=NR^o)NR^oR^o, NR^oC(=NR^o)NR^oR^o, S(O)R^o, S(O)NR^oR^o, S(O)₂R^o, S(O)₂NR^oC(O)R^o, NR^oS(O)₂R^o, NR^oS(O)₂NR^oR^o, -P(O)R^oR^o, -P(O)(OR^o)(OR^o), -B(OH)₂, -B(OR^o)₂ y S(O)₂NR^oR^o; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de Rⁿ están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, en donde el alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^p independientemente seleccionados;

cada R^p se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄-, halo, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^rR^r, C(O)OR^r, C(O)NR^rS(O)₂R^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^rR^r, NHR^r, NR^rR^r, NR^rC(O)R^r, NR^rC(=NR^r)R^r, NR^rC(O)NR^rR^r, NR^rC(O)OR^r, C(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NR^r)NR^rR^r, NR^rC(=NOH)NR^rR^r, NR^rC(=NCN)NR^rR^r, S(O)R^r, S(O)NR^rR^r, S(O)₂R^r, S(O)₂NR^rC(O)R^r, NR^rS(O)₂R^r, NR^rS(O)₂NR^rR^r, -P(O)R^rR^r, -P(O)(OR^r)(OR^r), -B(OH)₂, -B(OR^r)₂ y S(O)₂NR^rR^r; en donde el alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄-, (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C₁₋₄- de R^p están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^a junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a1} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^{a2} junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^h se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , haloalquilo C_{1-6} , $1-6$ haloalcoxi, C_{2-6} alquénilo, C_{2-6} alquínilo, halo, CN, OR^i , SR^i , $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i , NR^iR^i , $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, - $P(O)R^iR^i$, - $P(O)(OR^i)(OR^i)$, - $B(OH)_2$, - $B(OR^i)_2$ y $S(O)_2NR^iR^i$, en donde el alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo de 4-10 miembros, arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-10} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4-} , (heteroarilo de 5-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} , y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)-alquilo C_{1-4-} de R^h están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^i independientemente seleccionados;

cada R^i se selecciona independientemente de cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquénilo C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CN, $NHOR^k$, OR^k , SR^k , $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k , NR^kR^k , $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, - $P(O)R^kR^k$, - $P(O)(OR^k)(OR^k)$, - $B(OH)_2$, - $B(OR^k)_2$ y $S(O)_2NR^kR^k$, en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquénilo C_{2-4} , alquínilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} de R^i están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos grupos R^h unidos al mismo átomo de carbono del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_{3-6} o un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S;

o dos sustituyentes cualquiera R^c junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^e junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^g junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^i junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^k junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^o junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

o dos sustituyentes cualquiera R^r junto con el átomo de boro, fósforo o nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^h independientemente seleccionados;

cada R^i , R^k , R^o o R^r se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquénilo C_{2-4} y alquínilo C_{2-4} , en donde el alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo de 5 o 6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, alquénilo C_{2-4} y alquínilo C_{2-4} de R^i , R^k , R^o o R^r están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes R^q independientemente seleccionados;

cada R^q se selecciona independientemente de halo, OH, CN, -COOH, $B(OH)_2$, NH_2 , -NH-alquilo C_{1-6} , -N(alquilo C_{1-6}) $_2$, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-6 miembros y cicloalquilo C_{3-6} , en donde el alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo de 4-6 miembros y heteroarilo de 5-6 miembros de R^q están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, OH, CN, -COOH, NH_2 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, cicloalquilo C_{3-10} , heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-6 miembros;

el subíndice m es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

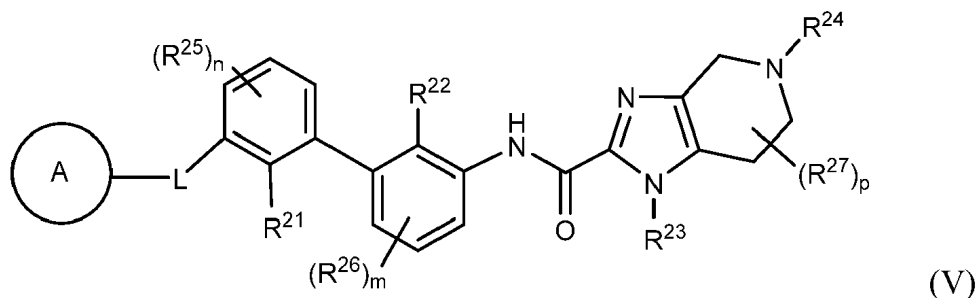
el subíndice n es un número entero de 0, 1, 2 o 3;

el subíndice p es un número entero de 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

==

es un enlace simple o un enlace doble para que el anillo de imidazol de 5 miembros siga siendo aromático.

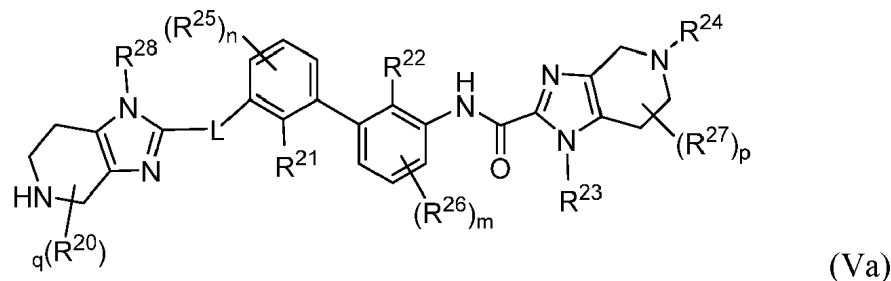
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (V)



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

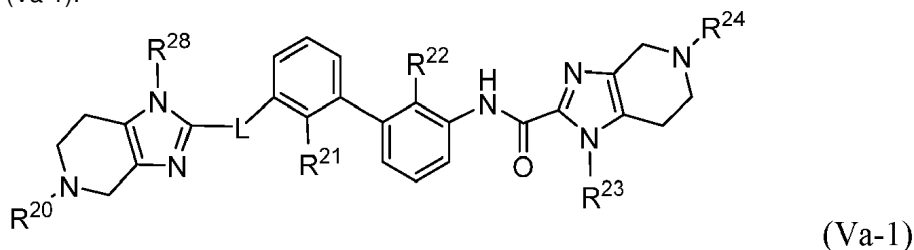
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

(a) Fórmula (Va):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R²⁸ es H o alquilo C₁₋₆ y el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

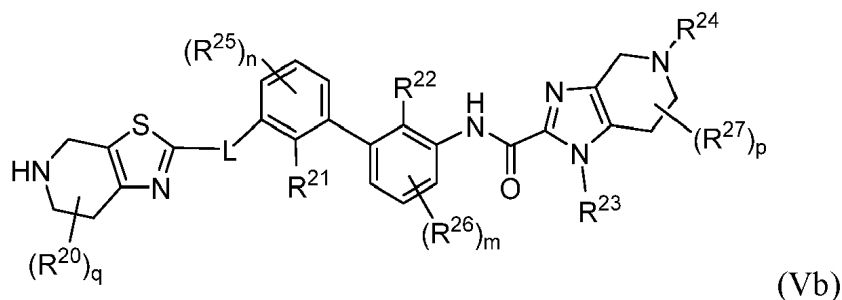
(b) Fórmula (Va-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R²⁸ es H o alquilo C₁₋₆.

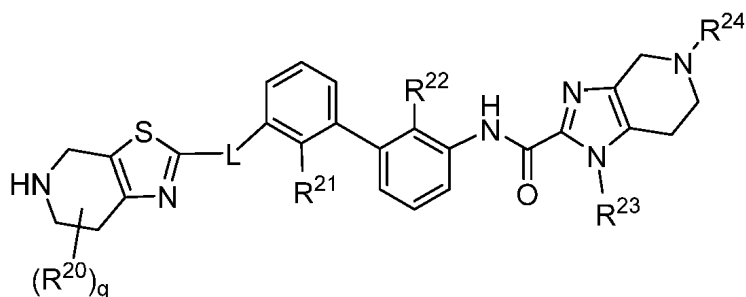
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

(a) Fórmula (Vb):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

(b) Fórmula (Vb-1):

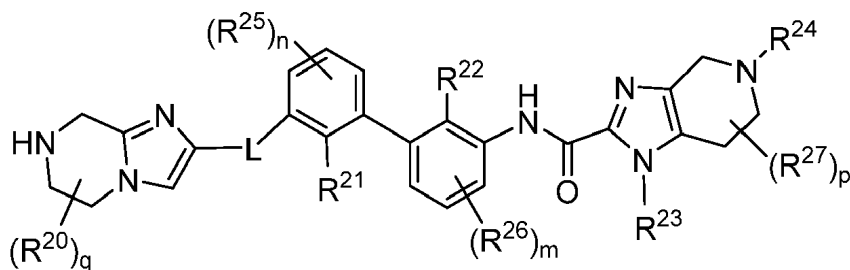


(Vb-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

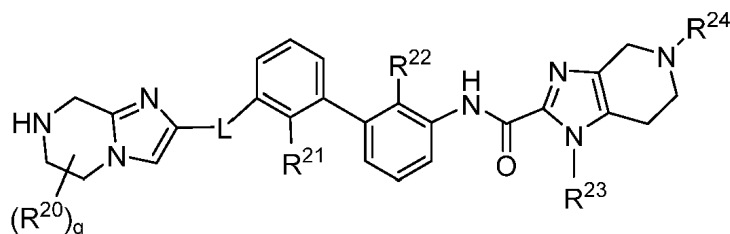
(a) Fórmula (Vc):



(Vc)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

(b) Fórmula (Vc-1):

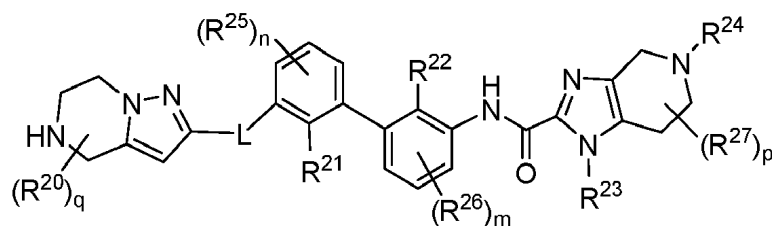


(Vc-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

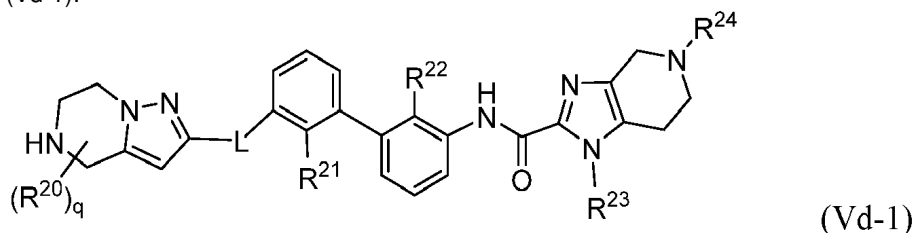
(a) Fórmula (Vd):



(Vd)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

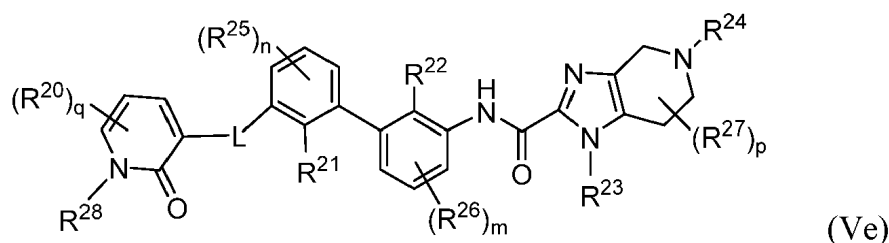
(b) Fórmula (Vd-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3.

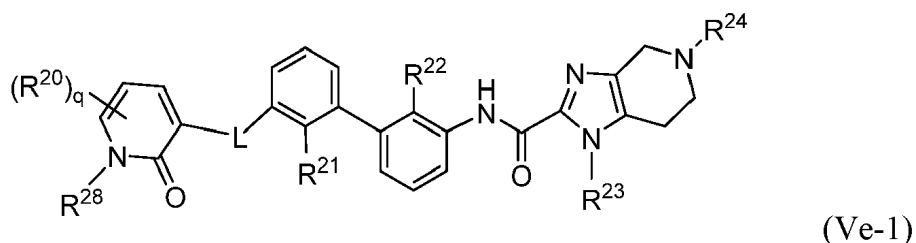
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

(a) Fórmula (Ve):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde R^{28} es H o alquilo C_{1-6} y el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

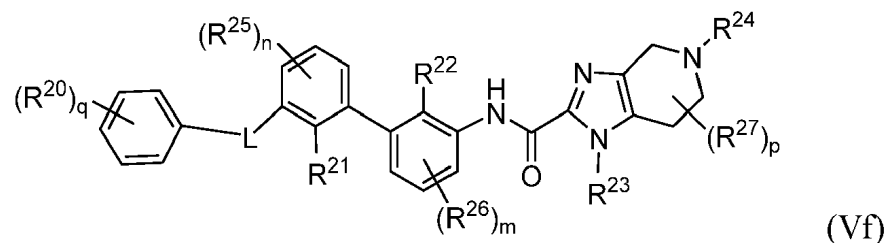
(b) Fórmula (Ve-1):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3.

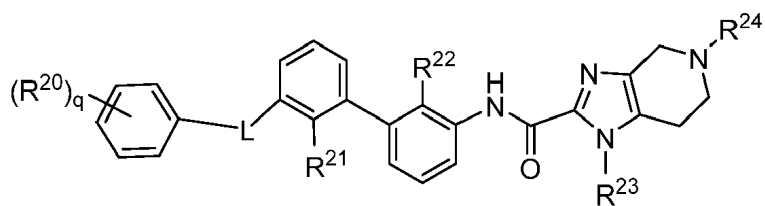
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

(a) Fórmula (Vf):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3; o

(b) Fórmula (Vf-1):

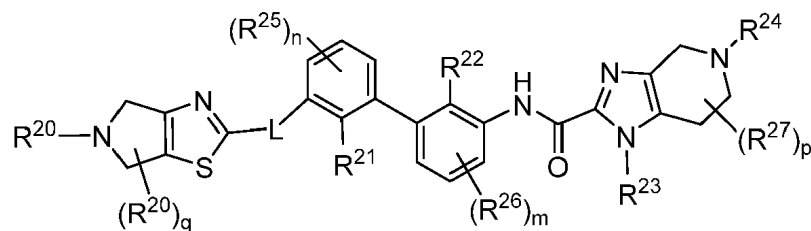


(Vf-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en donde el subíndice q es un número entero de 1, 2 o 3.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

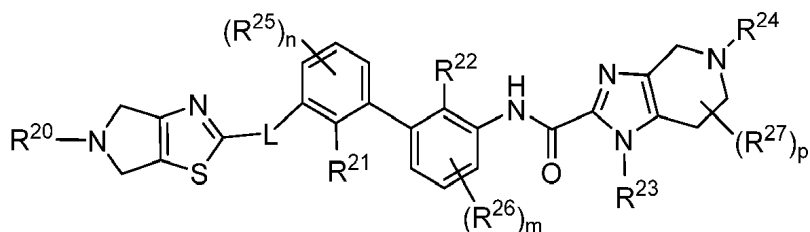
(a) Fórmula (Vg):



(Vg)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; o

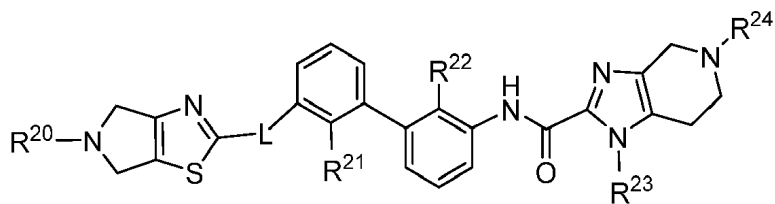
(b) Fórmula (Vg-1):



(Vg-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; o

(c) Fórmula (Vg-2):

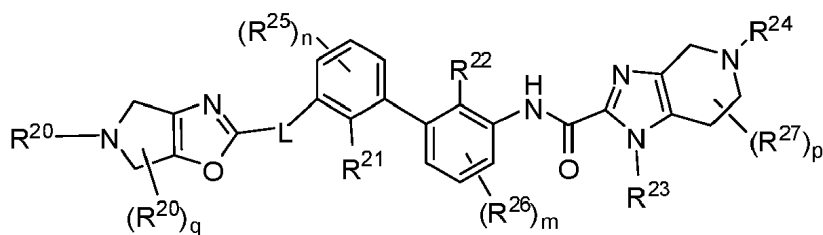


(Vg-2)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene:

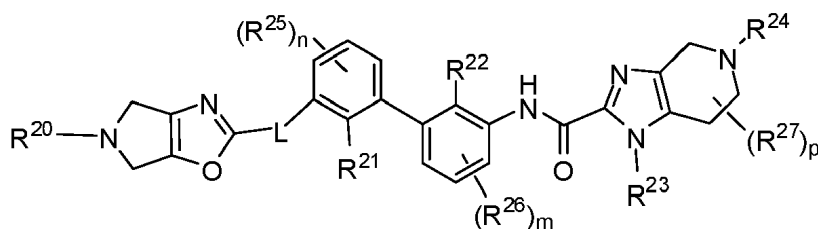
(a) Fórmula (Vh):



(Vh)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; o

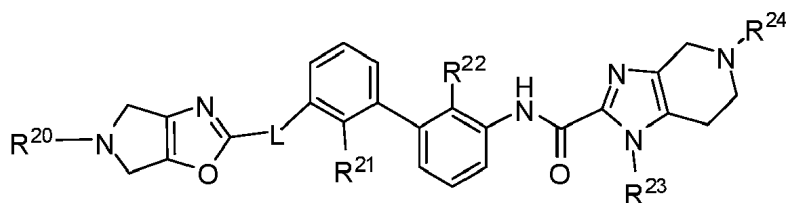
(b) Fórmula (Vh-1):



(Vh-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; o

(c) Fórmula (Vh-2):



(Vh-2)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde:

(a) R^{20} es H, alquilo C_{1-6} , 2-hidroxiopropilo, (R)-2-hidroxiopropilo, (S)-2-hidroxiopropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, (tetrahydro-2H-piran-4-ilo)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, o CN.

(b) R^{20} es H, alquilo C_{1-6} , 2-hidroxiopropilo, (R)-2-hidroxiopropilo, (S)-2-hidroxiopropilo, 2-hidroxietilo, 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, (tetrahydro-2H-piran-4-ilo)metilo, 1-(hidroximetil)ciclopropil)metilo, (S)-(2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, (2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, (R)-(2,3-dihidroxiopropil)-1-metilo, carboximetilo, 1-acetilpiperidin-4-ilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, 3-(metilsulfonamido)propilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-carboxipirrolidin-1-il)metilo, (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, (R)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, (S)-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, (5-cianopiridin-3-il)metoxi, (2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (R)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, (S)-(2-carboxipiperidin-1-il)metilo, halo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, CN, trans-(4-carboxiciclohexil)etilo, cis-(4-carboxiciclohexil)etilo, 4-carboxiciclohexilo, trans-4-carboxiciclohexilo, cis-4-carboxiciclohexilo, 4-carboxibenzilo, 4-carboxifenilo, 2-(4-carboxi-4-metilciclohexil)metilo, 2-(4-carboxi-4-metilciclohexil)etilo, (4-carboxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo, 4-carboxibiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, (4-carboxibiciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo, (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetilo, (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)acetilo, 4-carboxi-4-etilciclohexilo, N-isopropil-N-metilglicilo, (R)-3-carboxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-3-carboxi-3-metilpirrolidin-1-ilo, (S)-1-hidroxiopropan-2-il)glicilo, (R)-1-

hidroxipropan-2-il)glicilo, (3-hidroxiciclobutil)glicilo, cis-(3-hidroxiciclobutil)glicilo, trans-(3-hidroxiciclobutil)glicilo, dimetilglicilo, N-etil-N-metilglicilo, etil(metil)amino)propanoilo, o 1-carboxiadamant-4-ilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde:

- (a) L es -C(O)NH-; o
- (b) L es un enlace.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos, en donde R²¹ y R²² son cada uno independientemente Cl, CN o metilo.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde R²³ es metilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero de los mismos, en donde:

- (a) R²⁴ es H, alquilo C₁₋₆, 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- (b) R²⁴ es H, alquilo C₁₋₆, 2-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxipropilo, (S)-2-hidroxipropilo, 2-hidroxietilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, 1-(metilsulfonil)piperidin-4-ilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 4-hidroxiciclohexilo, trans-(4-carboxiciclohexil)metilo, cis-(4-carboxiciclohexil)metilo, (4-carboxiciclohexil)etilo, 4-carboxi-4-metilciclohexilo o 2-(4-carboxiciclohexil)etilo.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos, en donde el subíndice q es 1.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

- a) N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida); N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2'-cloro-2'-ciano-3'-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2'-cloro-2'-ciano-3'-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N,N'-(2,2'-diclorobifenil-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- N,N'-(2-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3,3'-diil)bis(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina-2-carboxamida;
- N,N'-(2-cloro-2'-cianobifenil-3,3'-diil)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- (S)-N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- N,N'-(2-cloro-2'-metilbifenil-3,3'-diil)bis(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida);
- (S)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- (R)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- (S)-N-(2-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- (S)-N-(2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
- (S)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2,3-dihidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;

- ácido 2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)acético;
5 5-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
ácido 4-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-1-metilciclohexanocarboxílico;
N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(3-(metilsulfonamido)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
10 ácido Trans-4-((2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
15 (R)-N-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2'-cloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
20 (S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-ciclobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
25 (S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2-cloro-3'-(5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2'-cloro-2-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
30 (R)-N-(2-cloro-3'-(5-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
ácido (R)-1-((5-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)pirrolidina-3-carboxílico;
35 N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-(pirrolidin-1-il)metil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
N-(2-cloro-3'-(5-(((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)-2'-metilbifenil-3-il)-5-((S)-2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
(S)-N-(2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-2-oxo-5-(pirrolidin-1-il)metil)-1,2-dihidropiridina-3-carboxamido)bifenil-3-il)-5-(2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
40 N-(2-cloro-3'-(5-(2-(dimetilamino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol-3-il)-2'-metilbifenil-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida; y
ácido (S)-1-(5-cloro-4-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-2-((5-cianopiridin-3-il)metoxi)benzil)piperidina-2-carboxílico;
45 o una sal farmacéuticamente aceptable; o
- (b) trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 50 ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(ciclopropilmetil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
55 ácido trans-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
60 ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxiopropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico;
65

[illegible]

- carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 5 ácido trans-4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-((S)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 10 ácido trans-4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-((R)-2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 15 ácido 4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico;
- 20 ácido 4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)ciclohexano-1-carboxílico;
- 25 ácido 4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico;
- 30 ácido trans-4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 35 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 45 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
- 50 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico;
- 55 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico;
- 60 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico;
- 65 ácido 4-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-etilciclohexano-1-carboxílico;

- [illegible]

- carboxílico;
 ácido 4-(2-((2-cloro-2'-metil-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico;
 5 ácido (S)-4-(2-((2-cloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 10 ácido cis-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-(2-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 15 ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-(2-(2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 20 ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 25 ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 30 ácido trans-4-(2-(2-(2-cloro-2'-ciano-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-(2-(2-(2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 35 ácido trans-4-(2-(2-(2'-cloro-2-ciano-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 40 ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido trans-4-((2-((2'-cloro-2-ciano-3'-(1-metil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 45 ácido trans-4-((2-((2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (S)-1-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)-3-metilpirrolidina-3-carboxílico;
 (S)-N-(2-cloro-3'-(5-((S)-(1-hidroxipropan-2-il)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
 50 N-(2-cloro-3'-(5-((cis-3-hidroxiciclobutil)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
 N-(2-cloro-3'-(5-((trans-3-hidroxiciclobutil)glicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamida;
 ácido 1-(2-(2-(2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4,6-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]oxazol-5-il)-2-oxoetil)piperidina-4-carboxílico;
 55 ácido 4-(2-((2-cloro-3'-(5-(dimetilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-2'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico;
 ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 60 ácido 4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(3-hidroxiazetidina-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 ácido (R)-4-(2-(2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-(3-hidroxipirrolidina-1-il)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;
 65 ácido trans-4-((2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico;

- ácido 4-(2-((3'-(5-(N-etil-N-metilglicil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-2,2'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico;
 ácido 4-(2-((2,2'-dicloro-3'-(5-(3-(etil(metil)amino)propanoil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]oxazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-1-metilciclohexano-1-carboxílico;
 5 ácido 4-(2-((2'-cloro-3'-(1,5-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)-2-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamoil)-1-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)adamantano-1-carboxílico;
 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-etil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 10 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-isopropil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-ciclobutil-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 15 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(1-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxietil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 20 ácido (S)-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
 ácido (R)-4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(2-hidroxipropil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico; y
 25 ácido 4-((2-(2,2'-dicloro-3'-(5-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-2-carboxamido)bifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 18. Un compuesto de la reivindicación 1, que es ácido *trans*-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 19. Un compuesto de la reivindicación 1, que es ácido *cis*-4-((2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metil)ciclohexano-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 20. Un compuesto de la reivindicación 1, que es ácido 4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(2-(etil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 21. Un compuesto de la reivindicación 1, que es ácido 4-(2-(2-(2-cloro-3'-(5-(2-(isopropil(metil)amino)acetil)-5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-2-il)-2'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)-1-metil-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etil)ciclohexano-1-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, o un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 23. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación 22, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer o una infección.
- 60 24. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la enfermedad o trastorno es una infección y la infección es una infección vírica.
- 65 25. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.
26. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma maligno cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer

testicular, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, cáncer de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de uretra, cáncer de pene, leucemias crónicas o agudas, tumores sólidos de la infancia, linfoma linfocítico, cáncer de vejiga, de pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), angiogénesis tumoral, tumor del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, sarcoma de Kaposi, cáncer epidermoide, cáncer de células escamosas, linfoma de células T, cánceres inducidos por el medio ambiente, incluyendo los inducidos por asbesto, melanoma, melanoma maligno metastásico, cáncer renal, carcinoma de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma de próstata refractario a hormonas, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, cáncer urotelial, cánceres con alta inestabilidad de microsatélites (MSI^{alto}), tumores sólidos, cáncer hepático, cáncer gástrico, cáncer de tiroides, glioblastoma, sarcoma, colangiocarcinoma, cáncer de las vías biliares, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma de Ewing, cáncer cerebral, tumor cerebral, astrocitoma, neuroblastoma, neurofibroma, carcinoma basocelular, condrosarcoma, sarcoma epiteloide, cáncer de ojo, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia de células pilosas, cáncer intestinal, cáncer de células de los islotes, cáncer oral, cáncer de boca, cáncer de garganta, cáncer de laringe, cáncer de labios, mesotelioma, cáncer de cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer ocular, melanoma ocular, cáncer pélvico, carcinoma de células renales, cáncer de glándulas salivales, cáncer de senos nasales, cáncer de columna, cáncer de lengua, carcinoma tubular, cáncer ureteral, cánceres del tracto genitourinario, cánceres de hígado, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, cánceres hematológicos, linfoma, leucemia, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia promielocítica aguda (APL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia difusa de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (NHL) en recaída o refractario, linfoma folicular recurrente, linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas, mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET), síndrome de mielodisplasia (MDS), linfoma linfoblástico agudo de células T (T-ALL), mieloma múltiple (MM), osteosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, rabdosarcoma, fibroma, lipoma, teratoma, carcinoma broncogénico, sarcoma de células escamosas, sarcoma indiferenciado de células pequeñas, sarcoma indiferenciado de células grandes, adenocarcinoma, carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso, carcinoma de células escamosas, cánceres de estómago, carcinoma, cánceres de páncreas, adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma, cánceres del intestino delgado, leiomioma, hemangioma, cánceres del intestino grueso, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, cáncer colorrectal, cánceres de riñón, tumor de Wilms [nefroblastoma], carcinoma de células de transición, cánceres de testículo, seminoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, carcinoma de células intersticiales, fibroadenoma, tumores adenomatoides, hepatoblastoma, adenoma hepatocelular, histiocitoma fibroso maligno, linfoma maligno, sarcoma de células reticulares, cordoma de tumor maligno de células gigantes, osteocronoma, exostosis osteocartilaginosa, condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide, tumores de células gigantes, cánceres de cráneo, osteoma, granuloma, xantoma, osteítis deformante, meninges, meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos, cánceres de la médula espinal, enfermedad de Lhermitte-Duclos, carcinoma endometrial, cánceres del cuello uterino, carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral, carcinoma de ovario, cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado, tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno, cánceres de vulva, carcinoma intraepitelial, cánceres de vagina, sarcoma botrioide, rabdomiosarcoma embrionario, lunares, nevo displásico, angioma, dermatofibroma, queloides y carcinoma urotelial.

27. El compuesto, sal, estereoisómero o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el cáncer es un cáncer metastásico que expresa PD-L1.

28. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo; un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 17-21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición de la reivindicación 22, para su uso en un método para potenciar, estimular y/o aumentar la respuesta inmunitaria en un paciente, en donde el paciente tiene cáncer o una infección.

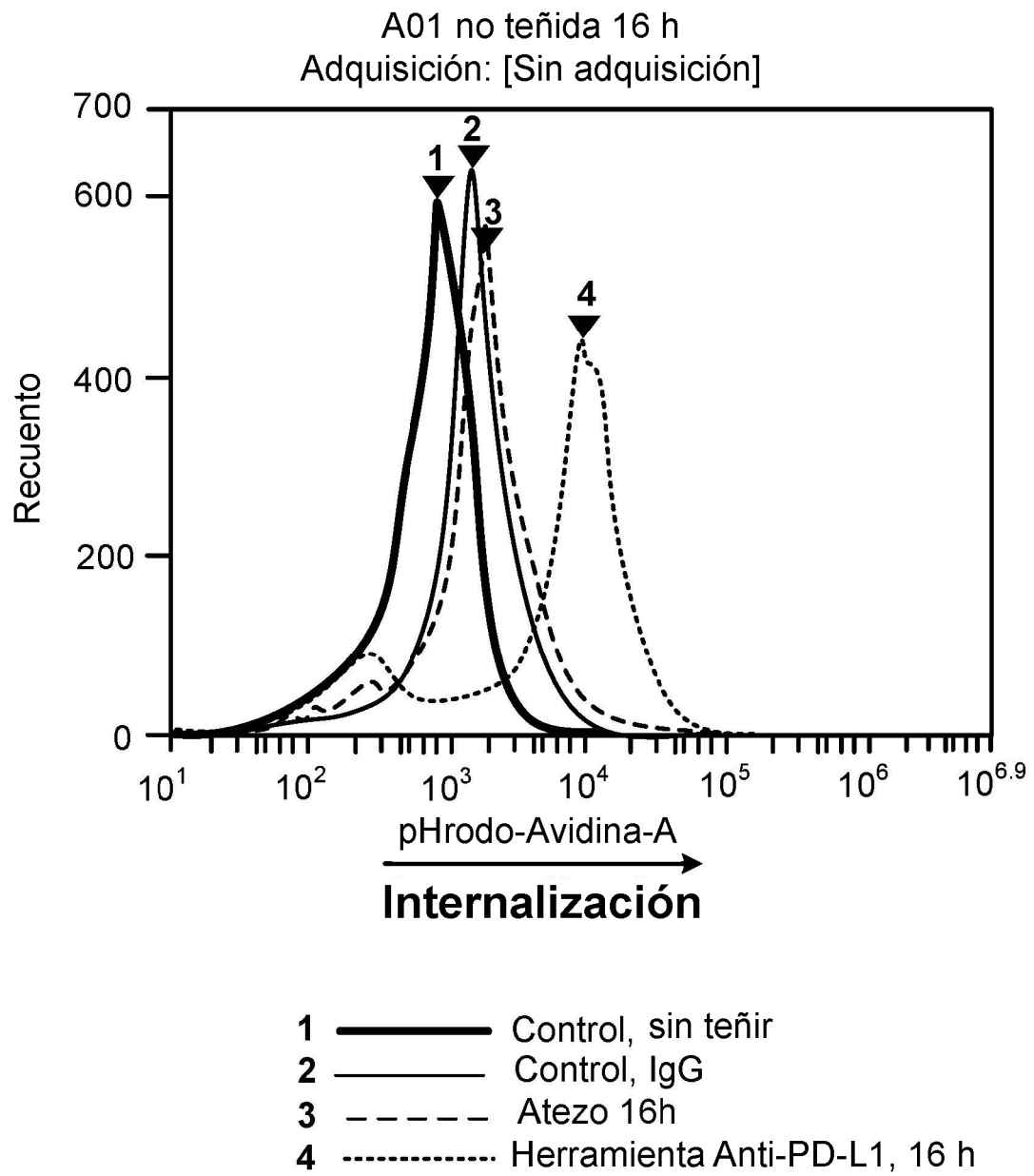


FIG. 1

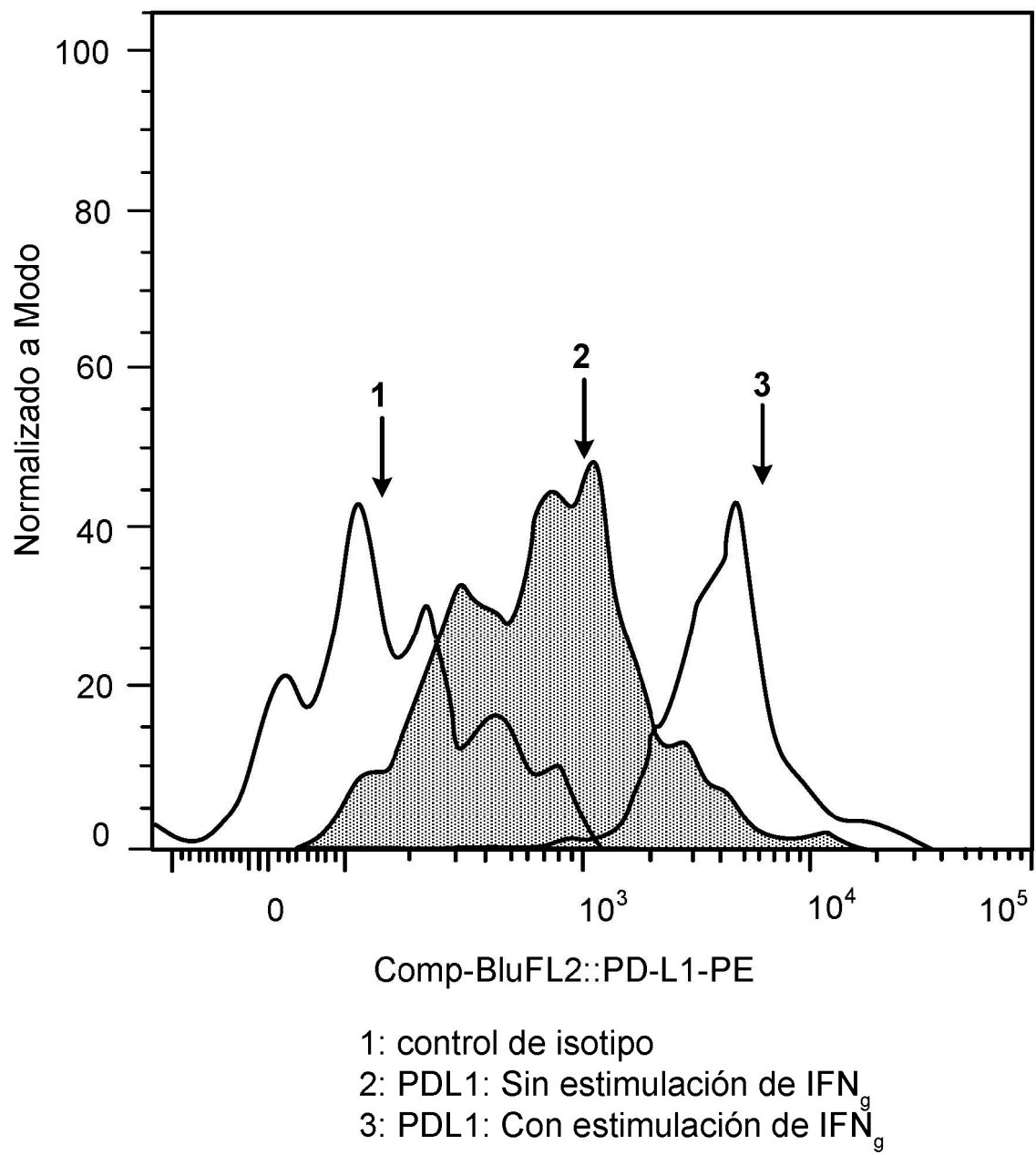


FIG. 2

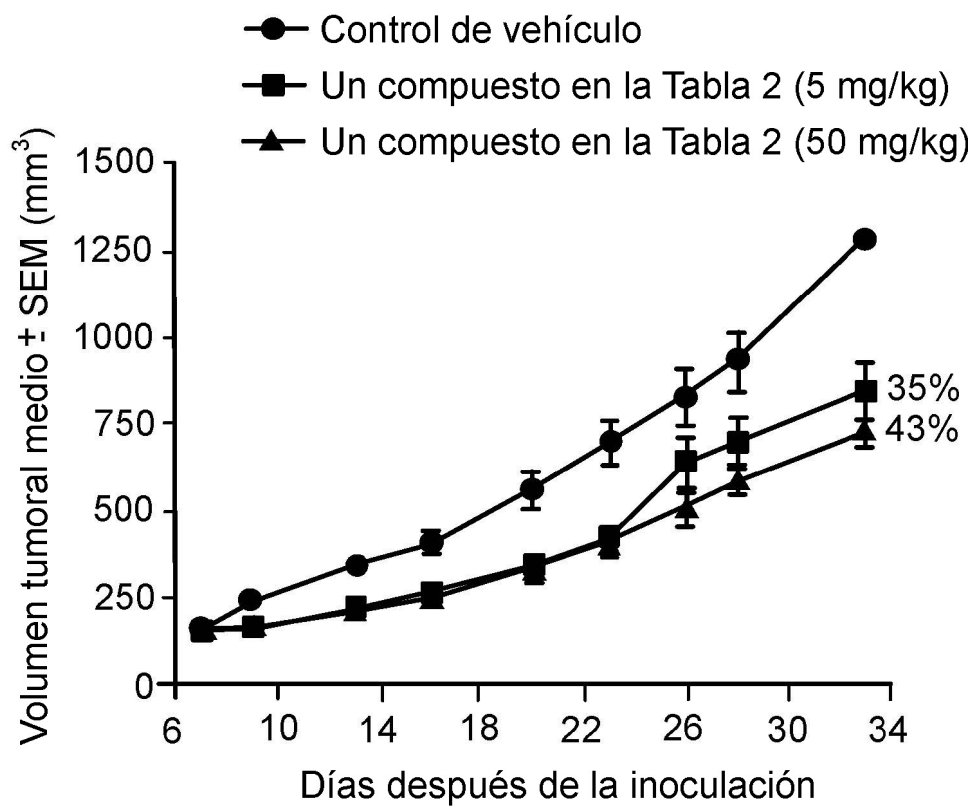


FIG. 3

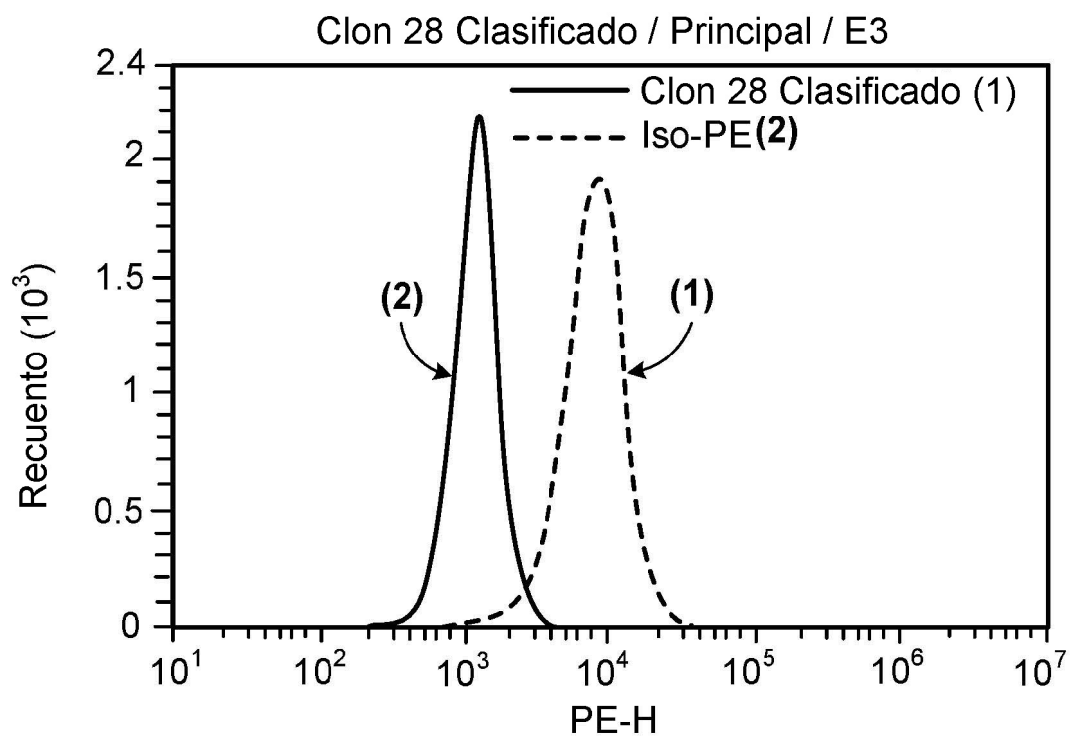


FIG. 4A

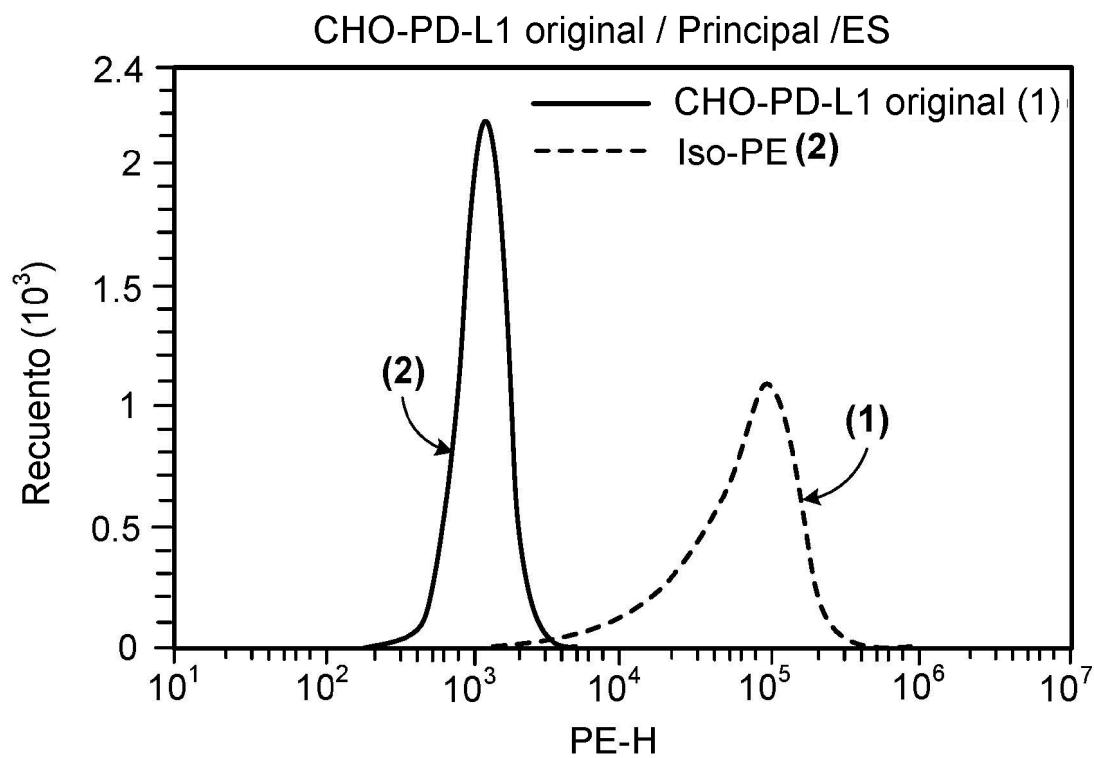


FIG. 4B