

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 859**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 451/02	(2006.01) A61K 31/395	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
C07D 491/107	(2006.01)	
C07D 493/08	(2006.01)	
C07D 495/04	(2006.01)	
C07D 498/08	(2006.01)	
A61P 7/00	(2006.01)	
A61P 29/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2019 PCT/IB2019/052252**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019 WO19180631**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2019 E 19771397 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2024 EP 3768671**

54 Título: **Derivados de imidazolidin-2-ona sustituidos como inhibidores de PRMT5**

30 Prioridad:

22.03.2018 IN 201841010656

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

17.10.2024

73 Titular/es:

**AURIGENE ONCOLOGY LIMITED (100.0%)
39-40 KIADB Industrial Area, Electronic City
Phase II, Hosur Road
Karnataka., Bangalore 560100, IN**

72 Inventor/es:

**CHIKKANNA, DINESH;
PANIGRAHI, SUNIL KUMAR y
SAMMETA, SRINIVASA RAJU**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 982 859 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 imidazolidin-2-ona sustituidos como inhibidores de PRMT5

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional india número 201841010656, presentada el 22 de marzo de 2018.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de imidazolidin-2-ona sustituidos terapéuticamente activos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o estereoisómeros de los mismos que son útiles en el tratamiento de afecciones y trastornos dependientes de PRMT5. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La metiltransferasa es una enzima que cataliza la transferencia del grupo metilo de una molécula a otra. Las proteínas metiltransferasas (PMT) son sistemas reguladores que regulan la expresión génica transfiriendo grupos metilo a sustratos que incluyen proteína, ADN, ARN y moléculas pequeñas. La transferencia del grupo metilo al resto de arginina de la proteína es catalizada por la familia de enzimas PRMT que facilita la transferencia del grupo metilo (-CH₃) a sitios nucleófilos específicos en proteínas, ácidos nucleicos u otras biomoléculas. La metilación es una transformación esencial en el metabolismo de moléculas pequeñas y es una modificación común de ADN y ARN llevada a cabo por las PMT. En términos generales, las PMT se incluyen en dos familias principales: proteína lisina metiltransferasas (PKMT) y proteína arginina metiltransferasas (PRMT). Las PRMT utilizan S-adenosil-1-metionina (SAM) como cofactor ubicuo para catalizar la transferencia de un grupo metilo altamente específico desde el donador de metilo SAM a los restos de arginina en diferentes dianas biológicas. Además, basándose en los productos de las reacciones enzimáticas, las PRMT pueden clasificarse como enzimas de tipo I-IV. Las enzimas de tipo I catalizan la formación de ω-NG-monometilarginina (ωMMA) y ω-NG, NG-dimetilarginina (ω-aDMA) asimétrica. Las enzimas de tipo II catalizan la formación de ωMMA y ω-NG, NG-dimetilarginina (ω-sDMA) simétrica. Las enzimas de tipo III catalizan la formación de ωMMA solamente y las enzimas de tipo IV catalizan la formación de δ-NG-MMA. El tipo I-III existe en células de mamíferos y el tipo IV se describe únicamente en levaduras y posiblemente en plantas. Hasta la fecha, se han encontrado diez PRMT en células de mamífero. Las PRMT 1, 2, 3, 4, 6 y 8 presentan actividad de tipo I. Las PRMT 5, 7 y 9 presentan actividad de tipo II. Además de la actividad de tipo II, la PRMT 7 también presenta actividad de tipo III.

La proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) es una metiltransferasa de tipo II típica, que transfiere grupos metilo desde SAM a los dos átomos de nitrógeno del ω-guanidino de la arginina, lo que conduce a la metilación de ω-NG, NG-disimétrico de un sustrato proteico. Se localiza tanto en el núcleo como en el citoplasma y realiza distintas funciones modificando bien histonas o bien proteínas no histonas. Inicialmente, la PRMT5 se identificó como proteína de unión 1 de la cinasa Janus (JAK) (JBP1). Puede metilar simétricamente las histonas H2AR3, H3R2, H3R8 y H4R3. La PRMT5 también puede metilar muchas proteínas no histonas y muchos de estos eventos están implicados en la tumorigénesis. La PRMT5 también desempeña un papel importante en la progresión del ciclo celular y el proceso de reparación del ADN. La PRMT5 se ha implicado en la regulación del crecimiento celular, apoptosis e inflamación. La PRMT5 interacciona con una serie de parejas de unión que influyen en su especificidad de sustrato. MEP50, un miembro de la familia de proteínas WD40, es un cofactor crítico de PRMT5 que se une directamente a PRMT5 y aumenta la actividad de histona metiltransferasa de PRMT5. La PRMT5 nuclear forma complejos con los complejos de remodelación de cromatina (hSWI/SNF, NuRD) y controla epigenéticamente genes implicados en el desarrollo, la proliferación y diferenciación celular, incluyendo el supresor tumoral, a través de la metilación de histonas (Kharkhanis et al. *Trends Biochem Sci.* 36, 633-41, 2011). Fabbrizio, E. et al. mostraron que la PRMT5 es un represor transcripcional (Fabbrizio et al., *EMBO Rep.*, 3, 641-645, 2002). H3R8me2s y H4R3me2s son claves en la metilación de histonas represivas. Por lo tanto, como represor transcripcional, la PRMT5 tiene propiedades similares a oncogén debido a su capacidad para reprimir la expresión de genes supresores tumorales. Se muestra que la sobreexpresión de PRMT5 se correlaciona con la proliferación celular de glioblastoma humano y se correlaciona inversamente con la supervivencia del paciente (Yan et al., *Cancer Res.* 74, 1752-1765, 2014). Se describe que PRMT5 es regulada por aumento en tumores de melanoma maligno humano en comparación con epidermis normal (Nicholas et al., *PLoS One*, 30, 8(9): e74710, 2013). Se muestra que la disminución drástica de PRMT5 a través de ARNip modula la proliferación celular en la línea celular de cáncer de ovario (Bao et al., *J. Histochem. Cytochem.*, 61, 206-217, 2013). Gu et al. mostraron que la expresión de PRMT5 es esencial para el crecimiento de células de cáncer de pulmón (Gu et al. *Biochem. J.*, 446, 235-41, 2012). Pal et al. y Wang et al. informaron que los niveles de PRMT5 son elevados en diversas células transformadas y la inactivación génica de PRMT5 está asociada con una ralentización del crecimiento celular, mientras que la sobreexpresión de PRMT5 produce hiperproliferación celular (Pal et al., *EMBO J.* 8, 26, 3558-69, 2007 y Wang et al., *Mol. Cell. Biol.* 28, 6262-6277, 2008). Jansson et al. informaron que la sobreexpresión de PRMT5 en un modelo de cáncer de mama en ratón ortotópico acelera el crecimiento tumoral (Jansson et al., *Nature Cell Biol.* 10, 1431-1439, 2008). La PRMT5 suprime la transcripción de la familia Rb de supresores tumorales en células de leucemia y linfoma (Wang et al., *Mol. Cell. Biol.* 28, 6262-6277, 2008). Varias líneas celulares y muestras

de pacientes en linfoma y leucemia de células B muestran sobreexpresión de PRMT5 (Pal et al., *EMBO J.* 8, 26, 3558-69, 2007). Dirigirse a la metiltransferasa PRMT5 elimina las células madre de leucemia en leucemia mielógena crónica (Jin et al., *J. Clin. Invest.* 126, 3961-3980, 2016; Yan et al., *Cancer Res.*, 74, 1752-1765, 2014 y Chan-Penebre et al., *Nature Chemical Biology*, 11, 432-437, 2015). La inhibición selectiva de PRMT5 bloquea el inicio y el mantenimiento de la transformación de células B (Alinari et al., *Blood*, 125, 2530-43, 2015). Además del glioblastoma, melanoma, cáncer de ovario y pulmón, la PRMT5 también está implicada en otros tumores sólidos tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer esofágico y carcinoma hepatocelular. Adicionalmente, la metilación aberrante de sustratos de PRMT5 se ha implicado en otras indicaciones tales como trastornos metabólicos, inflamación, enfermedad autoinmunitaria y hemoglobinopatías.

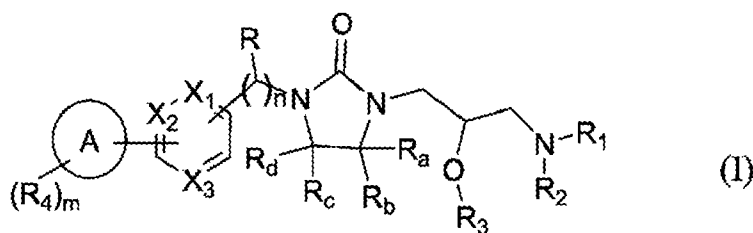
Se han descrito pocos inhibidores de PRMT5, p. ej., en las publicaciones internacionales WO2017/211958, WO/2017/153518, WO/2017/153513, WO 2016/034675, WO 2016/022605, WO 2015/200677, WO 2015/200680, WO 2014/145214, WO2014/128465, WO2014/100764, WO 2014/100734, WO 2014/100730, WO 2014/100719 y WO 2014/100716.

Sin embargo, existe la necesidad de inhibidores de PRMT5 potentes y selectivos que sean adecuados para usar como medicamento en el tratamiento de afecciones y trastornos, donde se desea la inhibición de PRMT5, tales como cáncer, trastornos metabólicos, inflamación, enfermedad autoinmunitaria y hemoglobinopatías.

Sumario de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la PRMT5 potentes y selectivos. Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles como medicamentos en el tratamiento del cáncer, tal como glioblastoma, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer esofágico, carcinoma hepatocelular, y otras afecciones y trastornos mediados por PRMT5, tales como trastornos metabólicos, inflamación, enfermedad autoinmunitaria y hemoglobinopatías.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo;

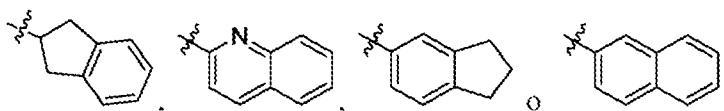
en donde,

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R₁ es



R₂ es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxí, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

5 R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

10 R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

"m" es un número entero de 1 a 3; y

"n" es 0 o 1.

15 En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable).

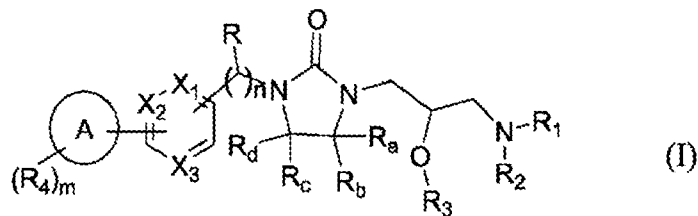
En otro aspecto más, la presente invención se refiere a la preparación del compuesto de fórmula (I).

En otro aspecto más de la presente invención, se proporcionan en el presente documento derivados de imidazolidin-2-ona sustituidos de fórmula (I), que son útiles como inhibidores de PRMT5 y uso terapéutico de los mismos.

Descripción detallada de la invención

20 La presente invención proporciona derivados de imidazolidin-2-ona sustituidos como compuestos de fórmula (I), que son útiles como inhibidores de PRMT5. La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sus derivados como agentes terapéuticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo;

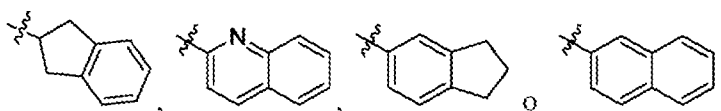
en donde,

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

30 R₁ es



R₂ es hidrógeno o alquilo;

35 alternativamente, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

5 R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

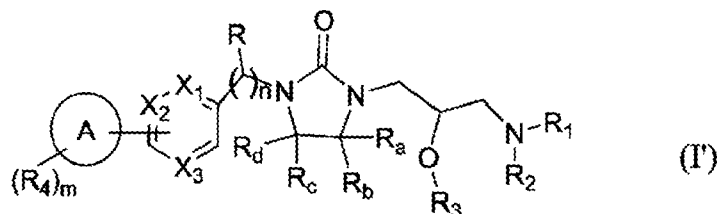
10 R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

15 "m" es un número entero de 1 a 3; y

"n" es 0 o 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo;

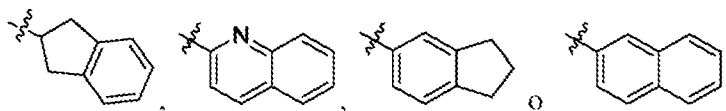
20 en donde,

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R₁ es



25

R₂ es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

30 R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

35 R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

5 R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

R_e y R_f, cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

"m" es un número entero de 1 a 3; y

10 "n" es 0 o 1.

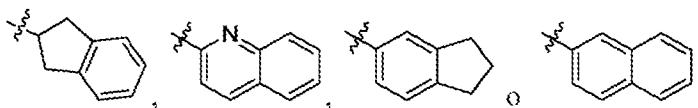
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos; en donde,

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 5-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros;

15 R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R₁ es



R₂ es hidrógeno o alquilo;

20 alternativamente, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

25 R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alqueno, alquino, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alqueno y alquino están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, halógeno o haloalquilo;

30 R₇ es alquilo, hidroxilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

35 R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

"m" es un número entero de 1 a 3; y

"n" es 0 o 1.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en donde,

40 cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

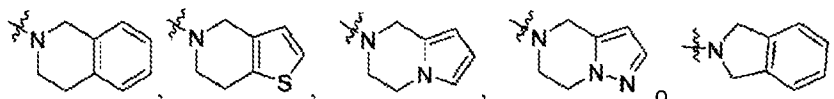
el anillo A es cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterocicloalquilo de 5-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

El grupo



es



en donde cada anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alquenoilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alquenoilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

"m" es un número entero de 1 a 3; y

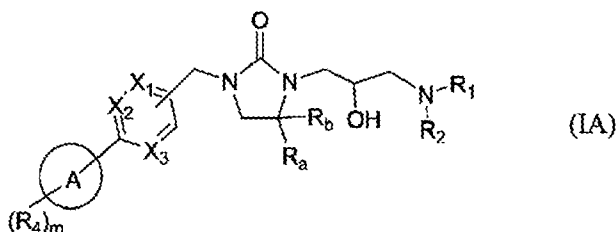
"n" es 0 o 1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo; en donde, el anillo A es un sistema de anillo monocíclico de 3-10 miembros o un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros seleccionado de sistemas de anillo condensados, con puente y espirocíclicos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos; en donde, R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇ o -S(O)₂R₇; en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido adicionalmente con heterocicloalquilo o heteroarilo.

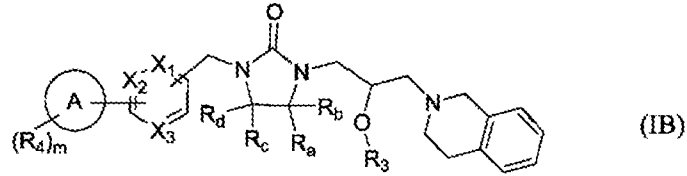
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), en donde R es hidrógeno y n es 1.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IA),



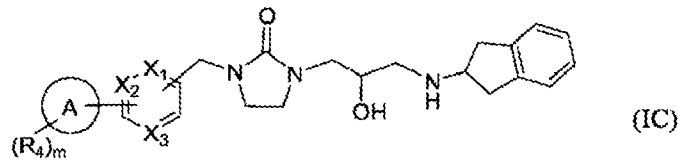
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;
 en donde, el anillo A, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IB),



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;
 en donde, el anillo A, X₁, X₂, X₃, R₃, R₄, R_a, R_b, R_c, R_d y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

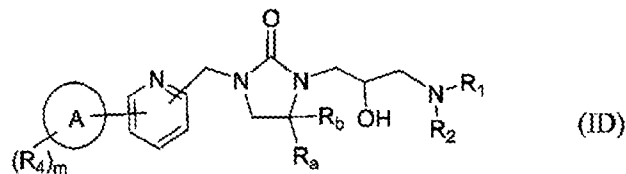
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IC),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

10 en donde, el anillo A, X₁, X₂, X₃, R₄ y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

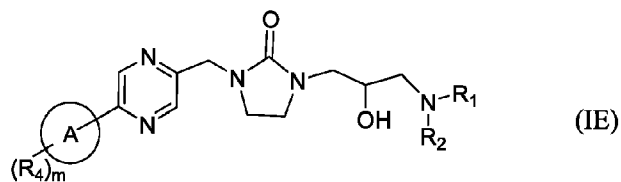
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (ID),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, el anillo A, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

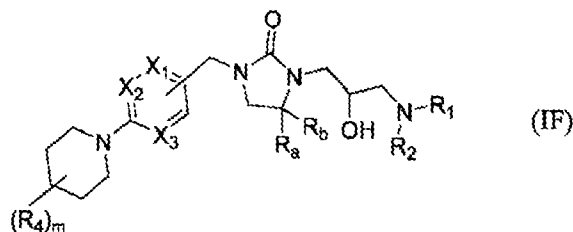
15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IE),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, el anillo A, R₁, R₂, R₄ y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IF),

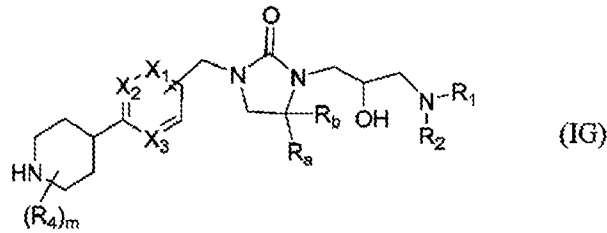


20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

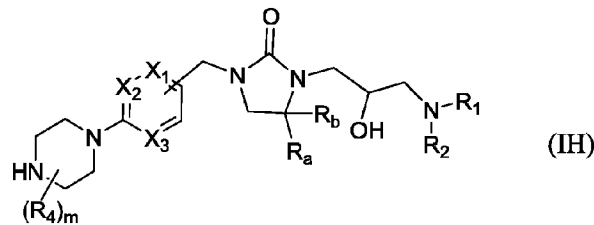
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IG),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

5 en donde, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

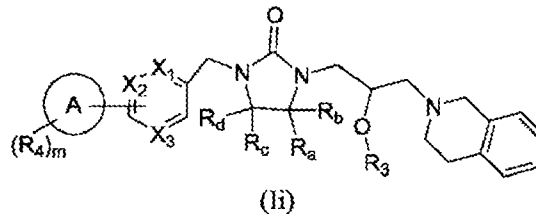
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IH),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos; en donde, A, X₁, X₂, X₃, R_a, R_b, R_c, R_d, R₃, R₄ y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (II),

15 en donde

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es heterocicloalquilo o heteroarilo;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

20 R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo; alternatively, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano, halógeno o haloalquilo;

25 R₇ es alquilo, hidroxí, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

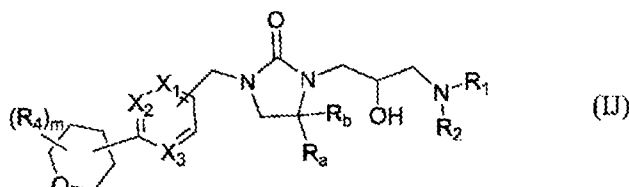
R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternatively R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

5 R_e y R_f cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternatively, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

"m" es un número entero de 1 a 3.

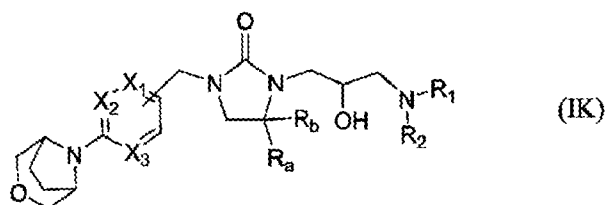
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IJ),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

10 en donde, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₄, R_a, R_b y m son iguales a los definidos en la fórmula (I).

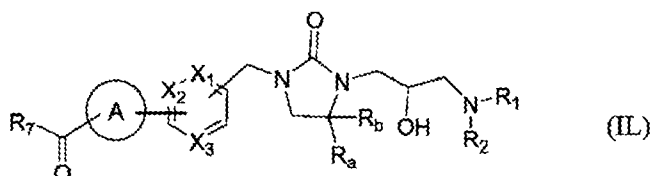
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IK),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R_a y R_b son iguales a los definidos en la fórmula (I).

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IL),



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

en donde, el anillo A, X₁, X₂, X₃, R₁, R₂, R₇, R_a y R_b son iguales a los definidos en la fórmula (I).

20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un estereoisómero de los mismos;

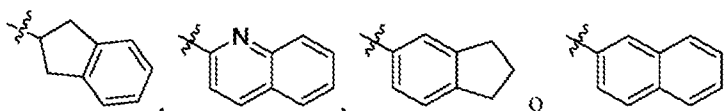
en donde

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 3 a 10 miembros;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

25 R₁ es



R₂ es hidrógeno o alquilo; alternatively, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R₃ es hidrógeno o alquilo;

5 R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 3 a 10 miembros; alternatively, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo o halógeno;

10 R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxí, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo de 3 a 10 miembros, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 3 a 10 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido además con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

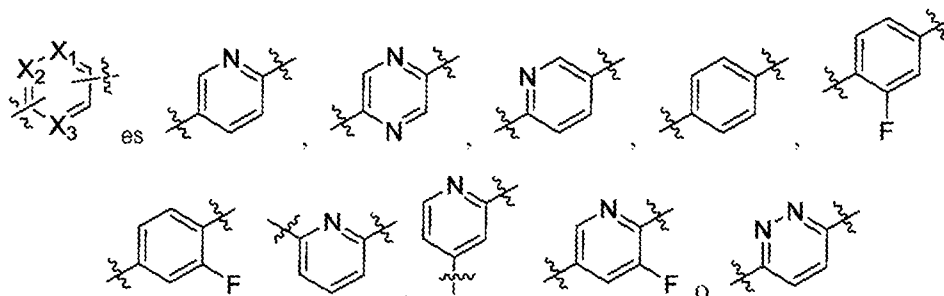
15 R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternatively R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O);

R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternatively, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

20 "m" es un número entero de 1 a 3; y "n" es 0 o 1.

En ciertas otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),

en donde, el anillo



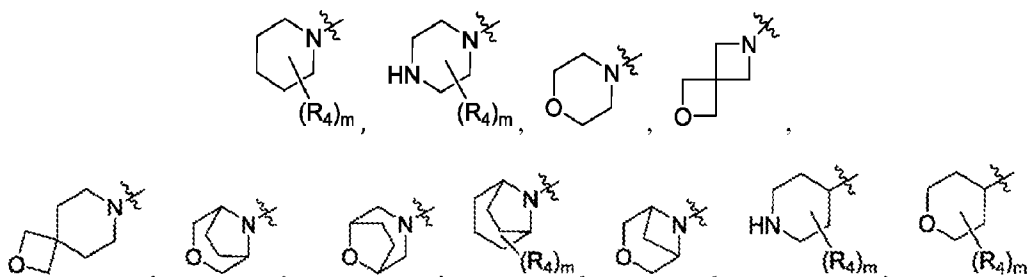
25 En ciertas realizaciones, el anillo A es un sistema de anillo monocíclico de 3-10 miembros.

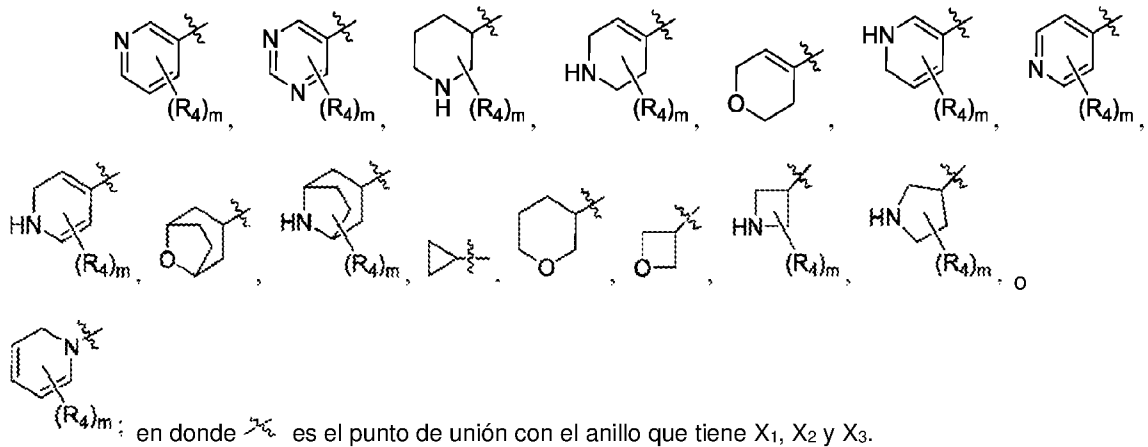
De acuerdo con la realización precedente, el sistema de anillo monocíclico es un sistema de anillo de carbociclilo o de heterociclilo.

En ciertas realizaciones, el anillo A es un anillo bicíclico de 6 a 12 miembros seleccionado de sistemas de anillos condensados, con puente y espirocíclicos.

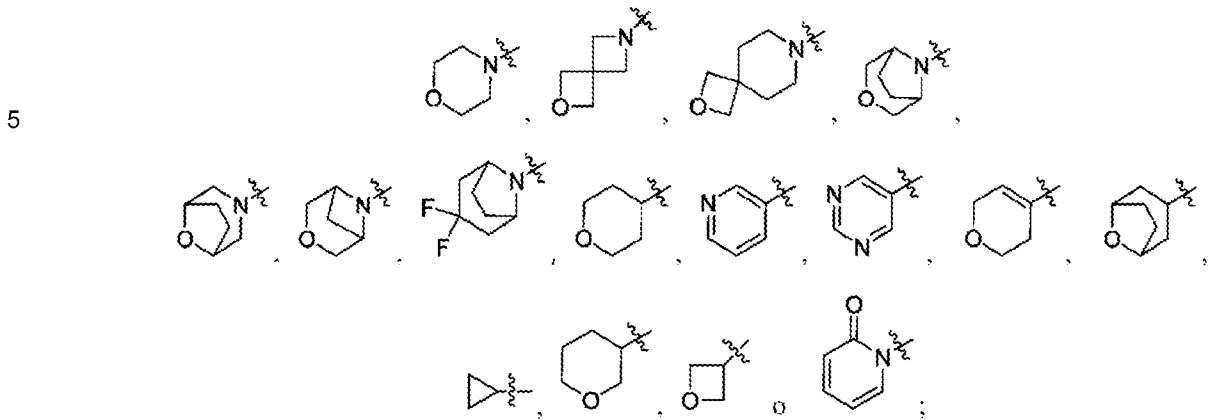
30 De acuerdo con la realización precedente, el sistema de anillo bicíclico es un sistema de anillo de carbociclilo o de heterociclilo.

En ciertas realizaciones, el anillo A es



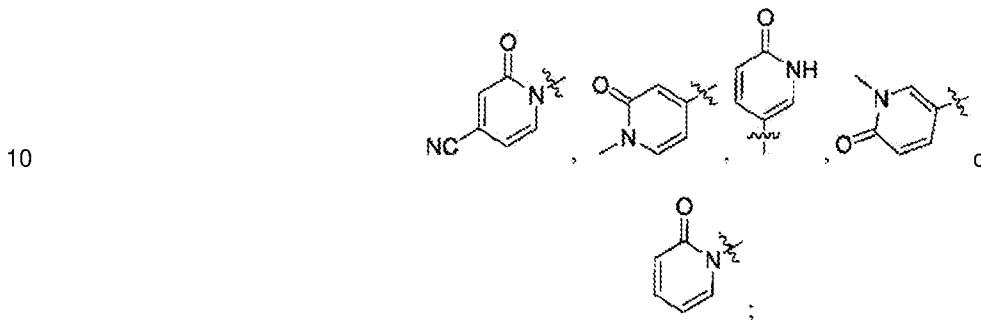


En ciertas realizaciones, el anillo A es



en donde --- es el punto de unión con el anillo que tiene X_1, X_2 y X_3 .

En ciertas realizaciones, el anillo A es



en donde --- es el punto de unión con el anillo que tiene X_1, X_2 y X_3 .

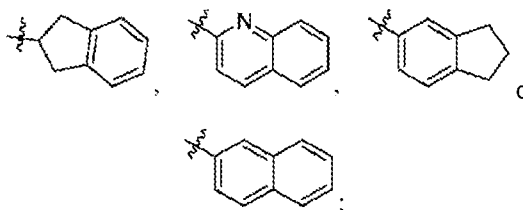
En ciertas realizaciones, cada X_1, X_2 y X_3 son CR_5 ; o X_1 es N, X_2 y X_3 son CR_5 ; o X_2 es N, X_1 y X_3 son CR_5 ; o X_2 es CR_5 , X_1 y X_3 son N; o X_1 es CR_5 , X_2 y X_3 son N; o cada X_1, X_2 y X_3 son N; o X_3 es CR_5 , X_1 y X_2 son N.

15 En ciertas realizaciones, cada X_1, X_2 y X_3 son CR_5 ; X_1 es N, X_2 y X_3 son CR_5 ; o X_2 es N, X_1 y X_3 son CR_5 ; o X_1 es CR_5 , X_2 y X_3 son N; o X_2 es CR_5 , X_1 y X_3 son N; o X_3 es CR_5 , X_1 y X_2 son N.

En ciertas realizaciones, cada X_1, X_2 y X_3 son CR_5 ; en donde R_5 es hidrógeno.

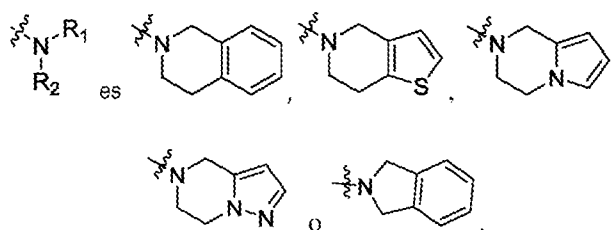
En ciertas realizaciones, cada X_1, X_2 y X_3 son CR_5 ; en donde R_5 independientemente es halógeno o alcoxi.

En ciertas realizaciones, R₁ es

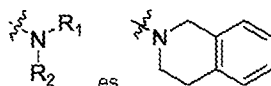


y R₂ es hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones, el grupo

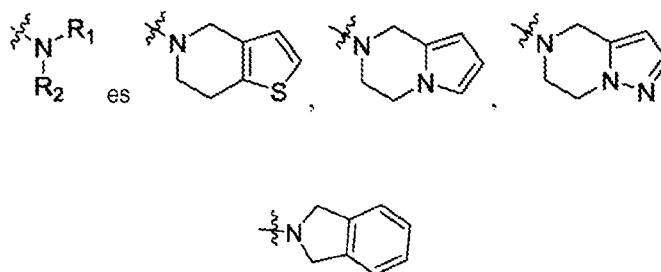


En ciertas realizaciones, el grupo



10 opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno o alcoxi.

En ciertas realizaciones, el grupo



o

15 En ciertas realizaciones, R₃, R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno o alcoxi.

En ciertas realizaciones, R₂ es hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones, R₃ es hidrógeno.

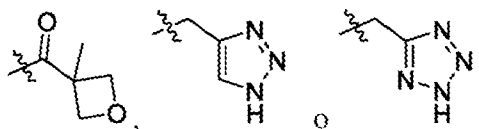
En ciertas realizaciones, R₄ en cada caso es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R₄ es acilo.

En ciertas realizaciones, R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, hidroxilo o alcoxi; en donde dicho alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo.

25 En ciertas realizaciones, R₄ en cada caso independientemente es -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇ o -S(O)₂R₇; en donde R₇ se selecciona de alquilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo o heterocicloalquilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆.

En ciertas realizaciones, R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇ o -S(O)₂R₇,



En ciertas realizaciones, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O).

5 En ciertas realizaciones, R₄ es -C(CH₃)₂-COOH o -C(CH₃)₂-COOCH₂CH₃.

En ciertas realizaciones, R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo o halógeno.

En ciertas realizaciones, R₅ independientemente es hidrógeno o flúor.

En ciertas realizaciones, R₆ en cada caso independientemente es alquilo, alcoxi o halógeno.

En ciertas realizaciones, R₇ es alquilo, hidroxí, alcoxi o -NR_eR_f, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R₆.

10 En ciertas realizaciones, R₇ es cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; en donde el sustituyente opcional se selecciona de uno o más R₆.

En ciertas realizaciones, R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R_c y R_d juntos representan un grupo oxo (=O).

15 En ciertas realizaciones, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional se selecciona independientemente de alquilo, alcoxi, hidroxí, ciano y halógeno.

En ciertas realizaciones, R_e y R_f son cada uno alquilo; en donde el alquilo es metilo.

20 En ciertas realizaciones, "n" es 0. En ciertas realizaciones de la presente invención, si "n" es 0, entonces el anillo que tiene X₁, X₂ y X₃ está unido directamente al anillo central de imidazolidinona que contiene de R_a a R_d como se describe en el compuesto de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, m es al menos 2 para una sustitución oxo.

En ciertas realizaciones, n es 1.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, seleccionado de:

Comp. N.º	Nombre IUPAC
1	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
2	(R)-1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
3	(R)-1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
4	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-morfolinopiridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
5	(R)-1-((5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
6	(R)-1-((5-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
7	(R)-1-((5-(4-acetilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
8	(R)-1-((5-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
	il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
9	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carbonitrilo;
10	(R)-1-(5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)pirazin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo;
11	(R)-1-((5-(4-acetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
12	(R)-1-((5-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
13	(R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanoato de etilo;
14	ácido (R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico;
15	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-sulfonamida;
16	(R)-1-(5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-sulfonamida;
17	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
18	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
19	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
20	1-((5-((3R,5S)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
21	1-((5-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
22	1-((5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
23	1-((6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
24	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirazin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
25	1-((6-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
26	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)bencil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
27	1-((6-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
28	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobencil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
29	1-((5-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
30	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
	2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
31	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorobencil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
32	(R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
33	(R)-1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
34	(R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
35	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
36	(R)-1-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
37	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
38	(R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridazin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
39	1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona;
40	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
41	(R)-1-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
42	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
43	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
44	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-propionilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
45	(S)-1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
46	1-((5-(1-acetilpiperidin-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
47	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
48	(R)-1-((1'-acetil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
49	(R)-1-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
50	(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
51	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridazin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
52	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1-metil-

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
	[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona;
53	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
54	(R)-5-(2-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-4-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
55	(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
56	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-hidroxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
57	(R)-1-((6-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
58	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
59	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
60	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
61	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona;
62	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
63	(R)-5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1H)-ona;
64	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-isopropoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
65	(R)-6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona;
66	1-((5-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
67	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-isopropoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
68	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
69	(R)-5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona;
70	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
71	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
72	1-((5-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
73	1-((6-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
74	1-((6-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
	hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
75	1-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
76	3-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona;
77	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
78	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((5-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
79	(R)-1-((5-(1-acetilazetidín-3-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
80	1-((5-(1-acetilpirrolidin-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
81	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
82	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
83	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
84	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-hidroxí-3-(isoindolin-2-il)propil)imidazolidin-2-ona;
85	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
86	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;
87	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-hidroxí-3-(quinolin-2-ilamino)propil)imidazolidin-2-ona;
88	1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
89	(R)-1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
90	(S)-1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
91	5-(6-((3-(3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
92	5-(6-((3-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxipropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
93	1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
94	1-(2-hidroxí-3-(naftalen-2-ilamino)propil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
95	ácido (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico;
96	(R)-1-((5-(4-(azetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)imidazolidin-2-ona;

Comp. N.º	Nombre IUPAC
97	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;
98	(R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
99	(R)-1-((5-(1-((2H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
100	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo
101	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;
102	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
103	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona; y
104	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metoxipropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

Composiciones farmacéuticas

5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención comprende además al menos un agente seleccionado de un agente anticanceroso, un agente quimioterapéutico y un compuesto antiproliferativo.

10 En ciertas realizaciones, un agente anticanceroso, un agente quimioterapéutico y un compuesto antiproliferativo se seleccionan de 1) un inhibidor de aldosterona sintasa; 2) un inhibidor de ALK; un inductor de apoptosis; 3) un inhibidor de aromatasa; 4) una célula CART (p. ej., una célula CART que se dirige a CD19); 5) un inhibidor de BCR-ABL; 6) un inhibidor de BRAF; 7) un inhibidor de CDK; 8) un inhibidor de CEACAM (p. ej., CEACAM-1, 3 y/o 5); 9) un inhibidor de c-KIT; 10) un inhibidor de c-MET; 10) un inhibidor de cRAP; 11) un inhibidor de CTLA4; 12) un inhibidor de citocromo P450 (p. ej., un inhibidor de CYP17); 13) un inhibidor de EGF; 14) un inhibidor de ERK1/2 ATP; 15) un inhibidor de FGF (p. ej., un inhibidor de FGFR2 o FGFR4); 16) un inhibidor de Flt3 (p. ej., FLK2/STK1); 17) un inhibidor de glucoproteína P 1; 18) un inhibidor de HDAC; 19) un inhibidor de HDM2; 20) un inhibidor de HER3; 21) un inhibidor de la liberación de histamina; 22) un inhibidor de HSP90; 23) un inhibidor de IAP; 24) un inhibidor de IDH; 25) un inhibidor de IDO 26) un inhibidor de IGF-1R; 27) un agente quelante de hierro; 28) un inhibidor de Janus; 29) un inhibidor de LAG-3; 30) un inhibidor de M-CSF; 31) un inhibidor de MEK; 32) un inhibidor de mTOR; 33) un inhibidor de p53 (p. ej., un inhibidor de una interacción p53/Mdm2); 34) un inhibidor de PDGFRβ; 35) un inhibidor de PKC; 36) un inhibidor de PI3K; 37) un inhibidor de PIM; 38) un inhibidor de PRLR; 39) un inhibidor de Raf quinasa C; 40) un inhibidor del receptor Smoothened (SMO); 41) un agonista de somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento; 42) un modulador de transducción y/o inhibidor de angiogénesis; 43) un inhibidor de VEGFR-2 (p. ej., FLK-1/KDR); 44) un inhibidor de tirosina quinasa (p. ej., tirosina quinasa CSF-1R); 45) un inhibidor de la señalización de Wnt 46) un inhibidor de Bcl-2; 47) un inhibidor de Mcl-1; 48) un inhibidor de BTK; 49) moléculas activas dobles tales como CUDC-907 (un inhibidor doble de PI3K/HDAC); y 50) un inhibidor de bromodominio BET.

15 Las composiciones y métodos de la presente invención pueden utilizarse para tratar a un individuo que lo necesite. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero tal como un ser humano, o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, agua o soluciones acuosas tales como solución salina tamponada fisiológicamente u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables. En una realización preferida, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está exenta de pirógenos, o sustancialmente exenta de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición

farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación tal como comprimido, cápsula (incluyendo cápsula para espolvorear y cápsula de gelatina), gránulo, liofilizado para reconstitución, polvo, disolución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, p. ej., un parche cutáneo. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una gota oftálmica.

Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o para aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Dichos agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación de la composición farmacéutica puede ser un sistema de administración de fármacos autoemulsionante o un sistema de administración de fármacos automicroemulsionante. La composición farmacéutica (preparación) también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en la misma, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son vehículos no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables que son relativamente simples de fabricar y administrar.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual variará dependiendo del hospedante que se esté tratando, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma farmacéutica individual será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, lo más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluyendo cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), liofilizado, polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como lavados bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un principio activo. Las composiciones o compuestos también pueden administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Se describe además una combinación que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

Agentes para terapias de combinación

Un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse conjuntamente con otro agente terapéutico, p. ej., 1) un inhibidor de aldosterona sintasa; 2) un inhibidor de ALK; un inductor de apoptosis; 3) un inhibidor de aromataasa; 4) una célula CART (p. ej., una célula CART que se dirige a CD19); 5) un inhibidor de BCR-ABL; 6) un inhibidor de BRAF; 7) un inhibidor de CDK; 8) un inhibidor de CEACAM (p. ej., CEACAM-1, 3 y/o 5); 9) un inhibidor de c-KIT; 10) un inhibidor de c-MET; 10) un inhibidor de cRAP; 11) un inhibidor de CTLA4; 12) un inhibidor de citocromo P450 (p. ej., un inhibidor de CYP17); 13) un inhibidor de EGF; 14) un inhibidor de ERK1/2 ATP; 15) un inhibidor de FGF (p. ej., un inhibidor de FGFR2 o FGFR4); 16) un inhibidor de Flt3 (p. ej., FLK2/STK1); 17) un inhibidor de glucoproteína P 1; 18) un inhibidor de HDAC; 19) un inhibidor de HDM2; 20) un inhibidor de HER3; 21) un inhibidor de la liberación de histamina; 22) un inhibidor de HSP90; 23) un inhibidor de IAP; 24) un inhibidor de IDH; 25) un inhibidor de IDO 26) un inhibidor de IGF-1R; 27) un agente quelante de hierro; 28) un inhibidor de Janus; 29) un inhibidor de LAG-3; 30) un inhibidor de M-CSF; 31) un inhibidor de MEK; 32) un inhibidor de mTOR; 33) un inhibidor de p53 (p. ej., un inhibidor de una interacción p53/Mdm2); 34) un inhibidor de PDGFRβ; 35) un inhibidor de PKC; 36) un inhibidor de PI3K; 37) un inhibidor de PIM; 38) un inhibidor de PRLR; 39) un inhibidor de Raf quinasa C; 40) un inhibidor del receptor Smoothened (SMO); 41) un agonista de somatostatina y/o un inhibidor de la liberación de hormona de crecimiento; 42) un modulador de transducción y/o inhibidor de angiogénesis; 43) un inhibidor de VEGFR-2 (p. ej., FLK-1/KDR); 44) un inhibidor de tirosina quinasa (p. ej., tirosina quinasa CSF-1R); 45) un inhibidor de la señalización de Wnt 46) un inhibidor de Bcl-2; 47) un inhibidor de Mcl-1; 48) un inhibidor de BTK; 49) moléculas activas dobles tales como CUDC-907 (un inhibidor doble de PI3K/HDAC); y 50) un inhibidor de bromodominio BET.

Se han descrito agentes terapéuticos adicionales adecuados para la administración conjunta con los compuestos y composiciones descritos en el presente documento, por ejemplo, en las siguientes publicaciones: WO2016/100882; WO2016/054555; WO2016/040892; WO2015/097536; WO2015/088847; WO2015/069770; WO2015/026634; WO 2015/009856; EP 1377609 B1; Antonia, et al. *Clin. Cancer Res.* 2014 20:6258-6268; y Melero, et al. *Nature Reviews Cancer* 2015 15:457-472.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de rutas sintéticas análogamente a los métodos conocidos en la bibliografía usando materiales de partida adecuados. Los compuestos según la fórmula (I) se pueden preparar, p. ej., de manera análoga o según los esquemas de reacción dados en la sección experimental de esta solicitud.

Métodos de tratamiento

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, como se describe en el presente documento, para usar como un medicamento.

Se proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PRMT5.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para usar en un método para el tratamiento o prevención de un cáncer, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, trastorno metabólico, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, una afección asociada con muerte celular, un trastorno óseo destructivo, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática y un trastorno cardiovascular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

En otras realizaciones, el trastorno metabólico es diabetes u obesidad.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero de los mismos para usar en el tratamiento de cáncer, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, trastorno metabólico, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, una afección asociada con muerte celular, un trastorno óseo destructivo, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática y un trastorno cardiovascular.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo para usar en el tratamiento de un cáncer.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento y prevención de una enfermedad proliferativa. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es neoplasia benigna, una enfermedad asociada con angiogénesis, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad antiinflamatoria o una enfermedad autoinmunitaria. En ciertas realizaciones, el cáncer es un linfoma. En ciertas realizaciones, el cáncer es leucemia. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma de Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma no Hodgkin. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma de Burkitt. En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En ciertas realizaciones, el cáncer es linfoma de MALT. En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes de tipo células B de centro germinal (GCB-DLBCL) o linfoma mediastínico primario de células B (PMBL). En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma difuso de células B grandes de tipo células B activadas (ABC-DLBCL).

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el cáncer o un trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en un tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma del cerebro, riñón, hígado, estómago, vagina, ovarios, tumores gástricos, de mama, vejiga colon, próstata, páncreas, pulmón, cuello uterino, testículos, piel, hueso o tiroides; sarcoma, glioblastoma, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, un tumor de cabeza y cuello, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; neoplasias hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL de tipo células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmocítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplénico de zona marginal, linfoma intravascular de células B grandes, plasmacitoma y mieloma múltiple.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos mediados por PRMT5.

5 En ciertas realizaciones, las enfermedades o trastornos mediados por PRMT5 son cáncer, un trastorno sanguíneo, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmunitaria, trastorno metabólico, un trastorno hereditario, una enfermedad relacionada con hormonas, trastornos de inmunodeficiencia, una afección asociada con muerte celular, un trastorno óseo destructivo, agregación plaquetaria inducida por trombina, enfermedad hepática o un trastorno cardiovascular.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, es para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PRMT5.

10 En ciertas realizaciones, las enfermedades o trastornos mediados por PRMT5 es cáncer, un trastorno metabólico, inflamación, enfermedad autoinmunitaria o hemoglobinopatía.

En ciertas realizaciones, las enfermedades o trastornos mediados por PRMT5 son cáncer, un trastorno sanguíneo, un trastorno metabólico, inflamación, enfermedad autoinmunitaria o hemoglobinopatía.

15 En ciertas realizaciones, el cáncer como se especifica en el presente documento, se selecciona de glioblastoma, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer esofágico y carcinoma hepatocelular.

20 En ciertas realizaciones, el cáncer es tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón, pulmón, hígado, estómago, vagina, ovarios, esófago, tumores gástricos, de mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, pulmón, cuello uterino, testículos, piel, hueso o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, un tumor de cabeza y cuello, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de pulmón queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células grandes, carcinoma de células renales, oligodendoglioma carcinoma de células claras de ovario, cristoadenocarcinoma seroso ovárico, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, Hodgkins y no Hodgkins, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; carcinoma hematopoyético, neoplasias hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL de tipo células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplénico de zona marginal, linfoma intravascular de células B grandes, plasmacitoma y mieloma múltiple.

30

En ciertas realizaciones, el cáncer es meduloblastoma, glioblastoma, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer esofágico y carcinoma hepatocelular.

35 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

40 En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos seleccionados de glioblastoma, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer gástrico, cáncer esofágico y carcinoma hepatocelular.

En ciertas realizaciones, el trastorno sanguíneo es anemia falciforme o beta-talasemia.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la beta-talasemia.

45 Un compuesto de la presente invención puede administrarse junto con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales seleccionados independientemente de agentes antiproliferativos, agentes anticancerosos, agentes inmunosupresores y agentes de alivio del dolor.

Definiciones

50 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la materia objeto en el presente documento. Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención.

Las formas singulares "un", "una" y "el", "la" abarcan referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en el presente documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre así como casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a que el alquilo puede estar sustituido, así como el evento o circunstancia en el que el alquilo no está sustituido.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que sustituyen hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., que no experimenta espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un oxo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heteroarilo, un heterocicloalquilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los sustituyentes pueden estar ellos mismos sustituidos, si es apropiado.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o grupos alquilo C₃-C₁₀ de cadena ramificada. Preferiblemente, el grupo "alquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o grupos alquilo C₃-C₆ de cadena ramificada. Lo más preferiblemente, el grupo "alquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o grupos alquilo C₃-C₃ de cadena ramificada. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neo-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo y 4-octilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a una cadena de carbonos que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que puede ser lineal o ramificada o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de "alquenilo" incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo y 2-metil-2-butenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a cadenas de carbonos lineales o ramificadas con uno o más triples enlaces en las que el número de átomos está en el intervalo de C₂ a C₆.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" solo o en combinación con otro(s) término(s) significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, en donde los grupos halógeno y alquilo son como se han definido anteriormente. El término "halo" se usa en el presente documento indistintamente con el término "halógeno" que significa F, Cl, Br o I. Los ejemplos de "haloalquilo" incluyen, pero no se limitan a fluorometilo, difluorometilo, clorometilo, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" o "hidroxilo" solo o en combinación con otro(s) término(s) significa -OH.

Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere al grupo =O.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, donde los grupos alquilo son como se han definido anteriormente. El grupo alcoxi C₁-C₁₀ de ejemplo incluye, pero no se limita a metoxi, etoxi, n-propoxi, n-butoxi o t-butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo -CN.

Como se usa en el presente documento, "amino" se refiere a un grupo -NH₂.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" solo o en combinación con otro(s) término(s) significa anillo hidrocarbonado cíclico saturado C₃-C₁₀. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Un cicloalquilo puede ser alternativamente policíclico o

contener más de un anillo. Los ejemplos de cicloalquilo policíclicos incluyen carbociclicos con puente, condensados y espirociclicos.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico, espirocíclico, bicíclico con puente, saturado o parcialmente saturado, no aromático de 3 a 15 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado de O, N, S, S(O), S(O)₂ o NH seleccionándose los átomos del anillo restantes independientemente del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. El término "heterocicloalquilo" también se refiere al sistema de anillo bicíclico con puente que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado de O, N, S, S(O), S(O)₂ o NH. Los ejemplos de "heterocicloalquilo" incluyen, pero no se limitan a azetidino, oxetano, imidazolidino, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, 1,4-dioxano, dioxidotiomorfolino, oxapiperazino, oxapiperidino, tetrahidrofuro, tetrahidrotiofeno, dihidropirano, indolino, indolinometilo, azabicyclo[3.2.1]octano y N-óxidos de los mismos. La unión de un sustituyente heterocicloalquilo puede ocurrir a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos adecuados con uno o más grupos mencionados anteriormente. Preferiblemente "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en imidazolidino, pirrolidino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, 1,4-dioxano y N-óxidos de los mismos. Más preferiblemente, "heterocicloalquilo" incluye azetidino, pirrolidino, morfolino, oxetano, piridin-2(1H)-ona, 3,6-dihidro-2H-pirano, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptano y piperidino. Todos los heterocicloalquilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos mencionados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo heterocíclico aromático que contiene de 5 a 20 átomos en el anillo, adecuadamente de 5 a 10 átomos en el anillo, que puede ser un solo anillo (monocíclico) o múltiples anillos (bicíclico, tricíclico o policíclico) condensados entre sí o unidos covalentemente. Preferiblemente, "heteroarilo" es un anillo de 5 a 6 miembros. Los anillos pueden contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el átomo de N o S está opcionalmente oxidado o el átomo de N está opcionalmente cuaternizado. Cualquier posición del anillo adecuada del resto heteroarilo puede estar covalentemente unida a la estructura química definida.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: furano, tienilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, cinolino, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazino, ftalazino, tiantreno, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, bencimidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, quinolino, isoquinolino, quinazolino, quinoxalino, purino, pteridino, 9H-carbazolilo, α -carbolina, indolizino, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, pirrolopiridilo, pirazolopirimidilo, furopiridino, purino, benzotriazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, carbazolilo, dibenzotienilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano, acridino y similares. Preferiblemente "heteroarilo" se refiere a un anillo de 5 a 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en furano, tienilo, pirrolo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1H-tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino y piridazino. Más preferiblemente, pirazolilo, piridilo, oxazolilo y furano. Todos los heteroarilos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de grupo halógeno, hidroxilo, ácido carboxílico, alcoxicarbonilo, formilo, acilo, tiocarbonilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo, fosforilo, un fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido y sulfonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclico" solo o en combinación con otro(s) término(s) incluye tanto grupos "heterocicloalquilo" como "heteroarilo" que son como se han definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" es un sistema de anillo hidrocarbonado aromático monocíclico, bicíclico o policíclico opcionalmente sustituido de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo arilo C₆-C₁₄ incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo, fluorenilo, indano, bifenilenilo y acenaftilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupo halógeno, hidroxilo, ácido carboxílico, alcoxicarbonilo, formilo, acilo, tiocarbonilo, tioéster, tioacetato, tioformiato, alcoxilo, oxo, fosforilo, un fosfato, fosfonato, fosfinato, amino, amido, amidina, imina, ciano, nitro, azido, sulfhidrilo, alquiltio, sulfato, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido y sulfonilo.

El término "acilo" se refiere a un grupo R-CO-, en donde R es un grupo alquilo opcionalmente sustituido definido anteriormente. Los ejemplos de grupos "acilo" son, pero no se limitan a, CH₃CO-, CH₃CH₂CO-, CH₃CH₂CH₂CO- o (CH₃)₂CHCO-.

La expresión "anillo monocíclico" se refiere a un sistema de anillo saturado, parcialmente saturado o aromático.

La expresión "anillo bicíclico" se refiere a un sistema de dos anillos saturado, parcialmente saturado o aromático. El anillo bicíclico comprende anillos condensados, espiro y con puente también.

La expresión "anillo condensado" se refiere a un anillo que es parte de un sistema de anillos con dos anillos que tienen al menos un enlace y dos átomos en común.

El término "espiro" se refiere a un sistema de anillos que consiste en dos anillos que tienen solamente un átomo de carbono en común.

- 5 El término "heteroátomo", tal como se usa en el presente documento, designa un átomo de azufre, nitrógeno u oxígeno.

La expresión "bicíclico con puente" se refiere a dos anillos que comparten tres o más átomos, con los dos átomos cabeza de puente separados por un puente que contiene al menos un átomo.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto(s)" comprende los compuestos descritos en la presente invención.

- 10 Como se usa en el presente documento, el término "comprende" o "comprender" se usa generalmente en el sentido de incluir, es decir, permitir la presencia de una o más características o componentes

Como se usa en el presente documento, el término "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en el presente documento, el término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido" no es limitante.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición(es) que contiene(n) una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 25 La(s) composición(es) farmacéutica(s) contiene(n) habitualmente de aproximadamente 1% a 99%, por ejemplo, de aproximadamente 5% a 75%, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso del compuesto de fórmula (I) o (II) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La cantidad del compuesto de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la(s) composición(es) farmacéutica(s) puede variar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg o en cualquier intervalo que esté dentro del intervalo más amplio de 1 mg a 1000 mg o mayor o menor que el intervalo mencionado anteriormente.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "trata", "tratar" y "tratamiento" se refiere a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "previene", "prevenir" y "prevención" se refiere a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes o impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "previene", "prevenir" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" que puede ser intercambiable con "paciente", se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

- 40 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo; o una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, eficaz para producir la respuesta terapéutica deseada en un paciente particular que padece una enfermedad o trastorno, en particular su uso en enfermedades o trastornos asociados con cáncer. Particularmente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, que cuando se administra induce una modificación positiva en la enfermedad o trastorno que se va a tratar o es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en algún grado, uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando en un sujeto. Con respecto a la cantidad terapéutica del compuesto, también se puede considerar la cantidad del compuesto usada para el tratamiento de un sujeto que es suficientemente baja para evitar efectos secundarios indebidos o graves, basado en el buen criterio médico. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o composición variará con la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando o previniendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, la edad y la condición física del usuario final, el compuesto específico o composición empleada, el vehículo farmacéuticamente aceptable particular utilizado.
- 45
- 50

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a un producto obtenido por reacción del compuesto de la presente invención con un ácido o una base adecuados. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de bases inorgánicas adecuadas tales como sales de Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Al, Zn y Mn; ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, 4-metilbencenosulfonato o p-toluenosulfonato y similares. Ciertos compuestos de la invención (compuesto de fórmula (I)) pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversas bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, dietanolamina o metformina. Las sales de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o cinc.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que, esta es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable biológicamente ni de otro modo e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

La presente invención también proporciona métodos para formular los compuestos descritos para administración farmacéutica.

En una realización preferida, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está exenta de pirógenos, o sustancialmente exenta de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para producir la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma farmacéutica unitaria tal como comprimido, cápsula (incluyendo cápsula para espolvorear y cápsula de gelatina), gránulo, liofilizado para reconstitución, polvo, solución, jarabe, supositorio, inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, p. ej., un parche cutáneo. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, tal como una gota oftálmica.

El término "estereoisómeros" se refiere a cualquier enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico de los compuestos de fórmula (I), siempre que sean quirales o cuando lleven uno o más dobles enlaces. Cuando los compuestos de fórmula (I) y fórmulas relacionadas son quirales, pueden existir en forma racémica u ópticamente activa. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isómeras estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epímeras, así como *d*-isómeros y *l*-isómeros y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión a una mezcla de diastereoisómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (*E*) y *zusammen* (*Z*), así como las mezclas apropiadas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como un fármaco individual o como una composición farmacéutica en la que el compuesto se mezcla con diversos materiales farmacológicamente aceptables.

Sección experimental

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las definiciones en el presente documento: DMSO - dimetilsulfóxido; DIPEA - N,N-diisopropiletilamina; NaHCO₃ - Bicarbonato de sodio; KF - Fluoruro de potasio; EtOH - Etanol; MeOH - Metanol; THF - Tetrahidrofurano; SOCl₂ - Cloruro de tionilo; NaH - Hidruro sódico; IPA - Alcohol isopropílico; SiO₂ - Sílice; TFA - Ácido trifluoroacético; DMAP - 4-Dimetilaminopiridina; BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Pd(dppf)Cl₂ - Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II); Pd₂(dba)₃ - Tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); dppf - 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno; NiI₂ - Yoduro de níquel(II) MgCl₂ - Cloruro de magnesio; DMA - Dimetilacetamida; CuI - Yoduro de cobre; HATU - hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio; DME - Dimetoxietano; K₃PO₄ - Fosfato tripotásico; CDI - 1,1'-carbonildiimidazol; Mel - yoduro de metilo; Na₂CO₃ - Carbonato de sodio; TMS-N₃ - Trimetilsililazida; H₂O - agua; br - Ancho; Å - Angstrom; °C - Grado Celsius; conc. - Concentrado; CHCl₃ - Cloroformo; CDCl₃/cloroformo-*d*-deuterado; DMSO-*d*₆ - Dimetilsulfóxido deuterado; CH₂Cl₂ - DCM - Diclorometano; DMF- *N,N*-Dimetilformamida; Et₂O - éter dietílico; g - Gramo; h - Horas; ¹H - protón; Hz - hercios; *J* - Constante de acoplamiento; LC-MS - Cromatografía líquida - Espectroscopía de masas; HPLC - Cromatografía líquida de alto rendimiento; HPLC quiral - Cromatografía líquida de alto rendimiento quiral; M - Molar; MHz - Megahercios (frecuencia); MS - Espectroscopía de masas; mmol - milimol; ml - mililitro; min - minutos; mol - moles; M⁺ - ion molecular; *m/z* - relación de masa a carga; N - normalidad; RMN - Resonancia magnética nuclear; Et₃N/TEA - trietilamina; ppm - partes por millón; t.a./TA - temperatura ambiente; s - singlete; d - doblete, t - triplete; q - cuartete; m - multiplete; dd - doblete de dobletes; td - triplete de dobletes; qd -

cuartete de dobletes; ddd - doblete de dobletes de dobletes; dt - doblete de tripletes; ddt - doblete de dobletes de tripletes; p - pentete; TLC - cromatografía de capa fina; THF - tetrahidrofurano; % - porcentaje; μ - micrómetro; μ l - microlitro y δ - delta; anh. - anhidro; y \pm - mezcla racémica.

Modos generales de preparación:

- 5 Las siguientes directrices generales se aplican a todos los procedimientos experimentales descritos aquí. Hasta que se indique lo contrario, los experimentos se realizan bajo presión positiva de nitrógeno, la temperatura descrita es la temperatura externa (es decir, la temperatura del baño de aceite). Los reactivos y disolventes recibidos de proveedores se usan como tal sin ningún secado o purificación adicional. Las molaridades mencionadas aquí para los reactivos en soluciones son aproximadas ya que no se verificó mediante una valoración previa con un patrón. Todas las reacciones se agitan con barra de agitación magnética. El enfriamiento a temperatura negativa se realizó mediante acetona/hielo seco o hielo húmedo/sales. Después del tratamiento de reacción se emplearon sulfato de magnesio y sulfato de sodio como agente secante del disolvente y son intercambiables. La eliminación de disolventes a presión reducida o con vacío significa destilación de disolventes en un evaporador rotatorio.

- 15 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante procedimientos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en el presente documento. Se entiende que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los mencionados específicamente y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

Los detalles específicos del procedimiento para preparar compuestos de la presente invención se detallan en la sección experimental.

- 20 La presente invención se ilustrará por medio de algunos ejemplos, que no se consideran limitativos del alcance de la invención.

- 25 A menos que se indique lo contrario, el tratamiento incluye la distribución de la mezcla de reacción entre las fases orgánica y acuosa, la separación de las capas y el secado de la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro, la filtración y la evaporación del disolvente. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, incluye purificación por técnicas cromatográficas en gel de sílice, usando generalmente mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil.

- 30 El análisis de los compuestos de la presente invención, a menos que se mencione, se realizó con los métodos generales bien conocidos por el experto en la técnica. Habiendo descrito la invención con referencia a ciertas realizaciones preferidas, otras realizaciones serán evidentes para un experto en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva. La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle el análisis de los compuestos de la invención.

Algunos de los compuestos intermedios se llevaron a la siguiente etapa basándose en los resultados de la TLC, sin caracterización adicional, a menos que se especifique lo contrario.

Síntesis de compuestos intermedios

- 35 Compuesto intermedio-1: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

Etap-a: Síntesis de (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 40 A una solución agitada de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (100,0 g, 750,0 mmol) en 1500 ml de THF se le añadió KF (218,07 g, 3750,0 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a 0°C, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota 3-nitrobencenosulfonato de (S)-oxiran-2-ilmetilo en THF (500 ml) (213,86 g, 825,0 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en cloroformo al 5%), la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 200 g de (R)-2-(oxirano-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un líquido de color marrón, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-d) δ 7,17-7,08 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 1H), 3,80 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,21 (dq, J = 6,7, 3,3, 3,3, 3,2 Hz, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 4H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 5,1, 2,7 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H).

Etap-a: Síntesis de (S)-1-((2-aminoetil)amino)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol

- 50 A una solución agitada de (R)-2-(oxiran-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (200 g, 1058 mmol) en 1000 ml de etanol, se añadió etano-1,2-diamina (190,53 g, 3170 mmol), en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 60°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 250,0 g de (S)-1-((2-aminoetil)amino)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM: 250,1 [M+H]⁺.

Etapa-c: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (S)-1-((2-aminoetil)amino)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propan-2-ol (250,0 g, 1002,0 mmol) en 2500 ml de DCM, se le añadieron DMAP (24,5 g, 200,5 mmol) y CDI (243,8 g, 1503,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener (83,0 g, 30,08%) de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona como un líquido pegajoso de color amarillo pálido. LCMS: 276,3 [M+H]⁺.

Etapa-d: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona (83,0 g, 301,0 mmol) en 2500,0 ml de DCM, se añadieron DIPEA (116,8 g, 904,0 mmol) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (87,5 g, 331,0 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C y 1 h más a 0°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo en hexano al 30-100%) para obtener (80,0 g, 68,21%) de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15-6,98 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 4,06-3,94 (m, 1H), 3,67-3,51 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,26-3,02 (m, 4H), 2,85-2,63 (m, 4H), 2,44 (dd, 4H), J = 5,7, 3,3 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,09-0,03 (m, 6H); LCMS: 390,3 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio-2: Síntesis de (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-1) (5,0 g, 12,833 mmol) en 110,0 ml de THF se añadió NaH (60%) (0,616 g, 15,4 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a TA. De nuevo, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 5-bromo-2-(bromometil)piridina (3,83 g, 1,15,40 mmol) en THF (40,0 ml) y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 1-2%) para obtener (4,6 g, 64,05%) de (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 4H), 4,32 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,27 (q, J = 8,7, 7,9, 7,9 Hz, 3H), 2,79 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 2,71 (t, J = 5,3, 5,3 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H) 2,35 - 2,30 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,08 - 0,02 (m, 6H).

Compuesto intermedio-3: Síntesis de (R)-1-((6-bromopiridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-1) (30,0 g, 76,998 mmol) en 400,0 ml de THF se añadió NaH (60%) (4,61 g, 115,497 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min a TA, de nuevo la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota 2-bromo-5-(bromometil)piridina (22,98 g, 92,397 mmol) en THF (250,0 ml) y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 2-3%) para obtener (40,0 g, 93,0%) de (R)-1-((6-bromopiridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29 (dd, J = 2,1, 1,3 Hz, 1H), 7,62 (q, J = 1,4, 1,3, 1,3 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,32 - 3,12 (m, 5H), 2,86 - 2,65 (m, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 0,83 (d, J = 1,7 Hz, 9H), 0,06 - 0,03 (m, 6H).

Compuesto intermedio-4: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

Etapa-a: Síntesis de (R)-6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado, se añadieron (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-2) (3,0 g, 5,36 mmol), DME/H₂O (4:1) (100 ml), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 10,7 mmol), carbonato de sodio (1,98 g, 18,7 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,02 g, 1,34 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a 70°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera y se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 1%) para obtener (2,8 g, 79,09%) de (R)-6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 662,1 [M+H]⁺.

- 5 Etapa-b: Síntesis de (R)-4-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (R)-6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,26 mmol) y Pd-C al 10% (0,3 g) en 70 ml de etanol se recogió en un recipiente agitador Parr y se hidrogenó a 4,2 kg/cm² (60 psi) de presión durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 2%) para obtener (1,06 g, 70,66%) de (R)-4-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 664,6 [M+H]⁺.

- 15 Etapa-c: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

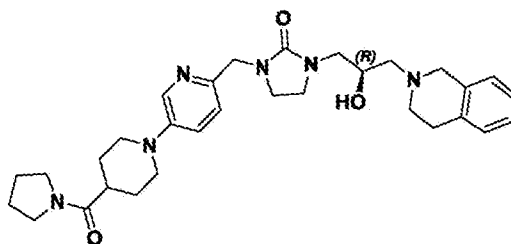
A una solución agitada de (R)-4-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 1,596 mmol) en 20,0 ml de DCM, se añadió TFA (3,0 ml) a 0°C de temperatura y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se basificó con carbonato sódico y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 0,875 g de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 564,5 [M+H]⁺.

25 Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos según la invención.

Ejemplo-1: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

30 Compuesto-1



Etapa-a: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

En un tubo sellado, se añadieron (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-2) (15,0 g, 26,8 mmol), 1,4-dioxano (300 ml), la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron piperidin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona (5,58 g, 32,2 mmol), terc-butóxido sódico (3,8 g, 40,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,45 g, 2,6 mmol) y BINAP (3,29 g, 5,3 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en CHCl₃ al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 1-2%) para obtener (9,0 g, 50,84%) de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 660,5 [M+H]⁺.

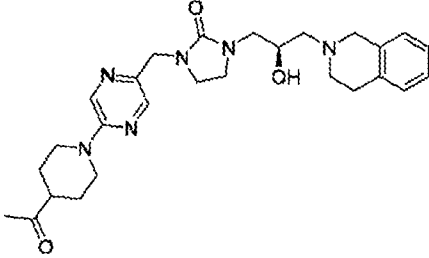
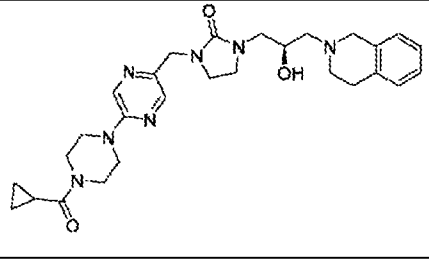
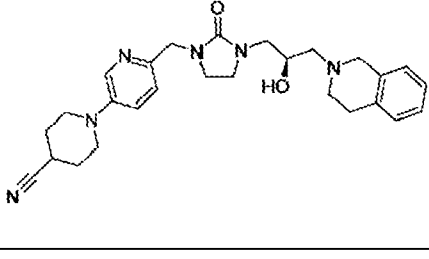
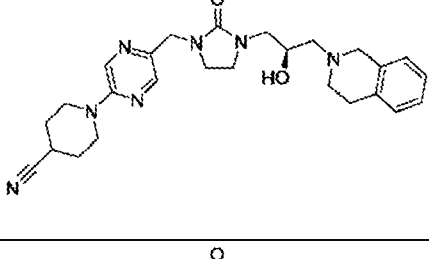
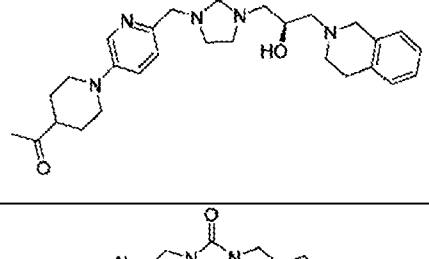
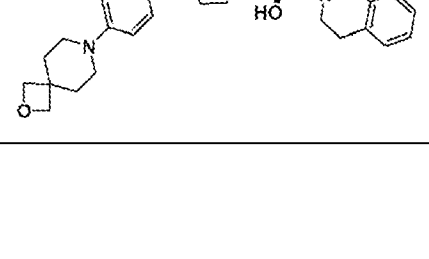
Etapa-b: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

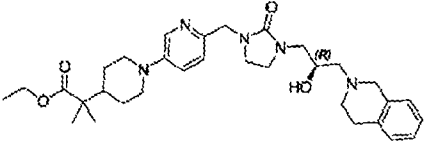
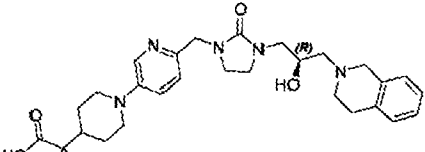
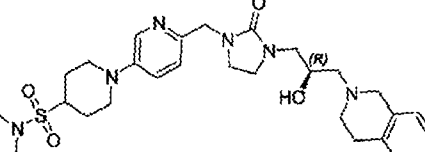
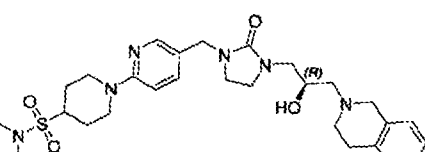
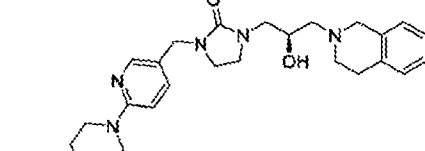
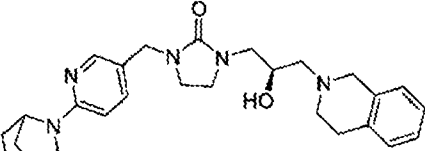
A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (15,0 g, 22,6 mmol) en 200,0 ml de THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (68,0 ml, 68,0 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en CHCl₃ al 5%) la mezcla de reacción se

- 5 concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución de salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH en CHCl_3 al 6%) para obtener la (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona como un sólido blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,24 (dd, $J = 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,64 (dd, $J = 5,0, 1,6$ Hz, 1H), 8,52 (ddd, $J = 8,0, 2,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,1, 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (tt, $J = 7,2, 4,6$ Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,48 (td, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 2H), 3,37 (dd, $J = 14,2, 4,4$ Hz, 1H), 3,21 (dd, $J = 14,2, 7,1$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,009 - 1,992 (m, 2H). LCMS: 547,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 Los compuestos indicados en la Tabla-1 a continuación se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-1 con variaciones apropiadas en reactivos, cantidades de reactivos, protecciones y desprotecciones, disolventes y condiciones de reacción. Los datos de caracterización de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla siguiente.

Tabla-1:

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
2		RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,11 - 8,07 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 7,6, 2,3$ Hz, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 4,07 (tt, $J = 7,1, 4,6$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 5H), 3,61 (dd, $J = 6,7, 3,7$ Hz, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,18 (dd, $J = 14,2, 6,9$ Hz, 1H), 2,91 (dq, $J = 8,9, 4,7$ Hz, 3H), 2,63 (dd, $J = 6,1, 3,6$ Hz, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 4H), 2,02 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,59 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).
3		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,64-3,54 (m, 5H), 3,46-3,39 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 6,5$ Hz, 4H), 3,12 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,01 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,03 (s, 3H). LCMS: 493,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4		RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,20 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,20-7,09 (m, 4H), 7,04-6,97 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,99 (dddd, $J = 9,4, 6,5, 4,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,89 - 3,77 (m, 5H), 3,65 - 3,42 (m, 4H), 3,31 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 3,20-3,12 (m, 5H), 2,96-2,86 (m, 3H), 2,79-2,69 (m, 1H), 2,62-2,49 (m, 2H). LCMS: 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Hz, 1H), 7,13 - 7,00 (m, 5H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 4,70 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (d, $J = 0,6$ Hz, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (dd, $J = 9,1, 7,5$ Hz, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 3,00 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H). LCMS: 464,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6		RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 4H), 7,02 (dd, $J = 6,6, 2,6$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,84 (d, $J = 15,8$ Hz, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 8H), 3,01 (dd, $J = 13,9, 7,2$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,44 (dd, $J = 6,1, 3,5$ Hz, 2H), 2,03 (tt, $J = 7,7, 4,9$ Hz, 1H), 0,77 - 0,68 (m, 4H). LCMS: 519,5

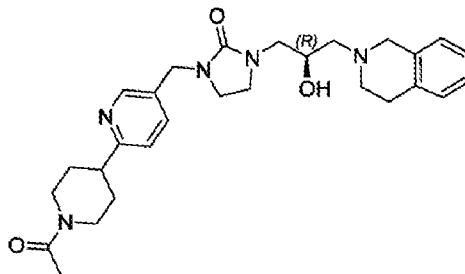
Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
7		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 3H), 3,28 - 3,16 (m, 3H), 3,07 - 2,87 (m, 3H), 2,78 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,42 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,88 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 1,40 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 2H). LCMS: 493,5 [M+H] ⁺ .
8		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,02 (m, 4H), 4,57 (t, <i>J</i> = 12,9, 12,9 Hz, 1H), 4,37 (dt, <i>J</i> = 22,7, 10,1, 10,1 Hz, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,56 (s, 3H), 3,41 (t, <i>J</i> = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 3,18 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (t, <i>J</i> = 16,6, 16,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,63 (m, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,11 - 1,87 (m, 2H), 0,74 (tt, <i>J</i> = 7,9, 7,9, 2,8, 2,8 Hz, 4H). LCMS: 520,5 [M+H] ⁺ .
9		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 7,08 (qd, <i>J</i> = 3,8, 1,5 Hz, 4H), 7,03-6,97 (m, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,85 (h, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 3H), 3,28 - 3,15 (m, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 4H), 2,78 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,42 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,5 Hz, 2H), 1,96 (ddt, <i>J</i> = 13,7, 7,1, 3,7 Hz, 2H), 1,79 (ddt, <i>J</i> = 12,4, 8,5, 3,5 Hz, 2H); LCMS: 475,4 [M+H] ⁺ .
10		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,29 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,85 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 6,3, 3,7 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (td, <i>J</i> = 9,0, 4,5 Hz, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 3,13 (tt, <i>J</i> = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 5,9, 3,7 Hz, 2H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 6,1, 2,5 Hz, 2H), 1,93 (ddt, <i>J</i> = 13,6, 7,3, 3,6 Hz, 2H), 1,79-1,63 (m, 2H); LCMS: 476,4 [M+H] ⁺ .
11		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,17 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,11 (tt, <i>J</i> = 7,1, 4,5 Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,60-3,49 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,22 (dd, <i>J</i> = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 2,96 (s, 4H), 2,84 (td, <i>J</i> = 12,2, 2,7 Hz, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,77 - 1,60 (m, 4H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .
12		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,08 (tt, <i>J</i> = 8,6, 4,2 Hz, 4H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,22 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 3,13 - 3,08 (m, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 4H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 4H); LCMS: 492,5 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
13		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 19,1, 7,7 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,55 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,28 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 2H), 4,23 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 4,07 (q, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 3H), 3,81 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 3H), 3,43 (t, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 6H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 1,72 - 1,56 (m, 3H), 1,35 (td, <i>J</i> = 12,5, 12,5, 3,9 Hz, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,1, 7,1 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H). LCMS: 564,5 [M+H] ⁺ .
14		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 4H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,86 (p, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 1H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 3,19 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,39 (m, 3H), 1,63 (td, <i>J</i> = 13,8, 12,0, 7,5 Hz, 3H), 1,44 - 1,28 (m, 2H), 1,04 (s, 6H); LCMS: 536,5 [M+H] ⁺ .
15		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 3H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,82 - 2,76 (m, 5H), 2,76 - 2,64 (m, 3H), 2,44 (s, 2H), 1,97 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 1,70 (qd, <i>J</i> = 12,4, 4,1 Hz, 2H); LCMS: 557,4 [M+H] ⁺ .
16		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 3H), 3,09 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 3H), 2,99 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Hz, 2H), 2,83 (s, 8H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,42 (dd, <i>J</i> = 6,1, 2,9 Hz, 2H), 1,93 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 2H), 1,54 (qd, <i>J</i> = 12,4, 4,1 Hz, 2H); LCMS: 557,4 [M+H] ⁺ .
17		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 5,4, 2,2 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,31 (dt, <i>J</i> = 13,2, 3,3 Hz, 2H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,05 (tt, <i>J</i> = 7,2, 4,6 Hz, 1H), 3,74 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 3,61 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 3H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 2,95 - 2,84 (m, 5H), 2,78 (ddt, <i>J</i> = 11,4, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 2H), 2,00 (p, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 4H). LCMS: 547,5 [M+H] ⁺ .
18		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 3H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 3H), 3,19 - 3,08 (m, 3H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,81 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,2 Hz, 2H). LCMS: 478,8 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
19		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,07 (dd, <i>J</i> = 2,9, 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 4,07 (tt, <i>J</i> = 7,3, 7,3, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 3,82 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58 - 3,47 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 4H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 4H); LCMS: 478,3 [M+H] ⁺ .
20		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,99 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 5,4, 3,6 Hz, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,20 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 2H), 3,26 (dd, <i>J</i> = 13,9, 4,1 Hz, 1H), 3,10 (t, <i>J</i> = 7,9, 7,9 Hz, 2H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,9, 5,9 Hz, 2H), 2,70 (dd, <i>J</i> = 5,7, 3,5 Hz, 1H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 6,1, 2,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (q, <i>J</i> = 6,8, 6,8, 6,1 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H); LCMS: 521,3 [M+H] ⁺ .
21		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,04 (t, <i>J</i> = 2,1, 2,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 4H), 6,80 - 6,74 (m, 1H), 5,37 - 5,30 (m, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 2H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 2H), 4,13 - 3,92 (m, 2H), 3,82 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 4H), 3,11 - 3,02 (m, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,66 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,7 Hz, 2H), 2,24 - 2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 2,02 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H); LCMS: 507,3 [M+H] ⁺ .
22		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 5H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 5,3, 5,3, 5,3 Hz, 1H), 3,85 (p, <i>J</i> = 5,7, 5,7, 5,7, 5,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,27 (dd, <i>J</i> = 13,9, 4,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,14 (m, 3H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,81 (dt, <i>J</i> = 11,7, 3,7, 3,7 Hz, 2H), 2,71 (p, <i>J</i> = 5,9, 5,9, 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 1,83 (t, <i>J</i> = 2,7, 2,7 Hz, 4H); LCMS: 478,1 [M+H] ⁺ .
23		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,98 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 4H), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,37 (dq, <i>J</i> = 1,7, 0,6, 0,6, 0,6 Hz, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 3,04 (dt, <i>J</i> = 21,6, 7,2, 7,2 Hz, 3H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 12,4, 2,6 Hz, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 1,89 - 1,66 (m, 4H). LCMS: 478,1 [M+H] ⁺ .
24		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,11 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 3H), 4,52 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,07 (tt, <i>J</i> = 6,9, 6,9, 4,6, 4,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,64 - 3,47 (m, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,92 (t, <i>J</i> = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,85 (dd, <i>J</i> = 6,6, 4,2 Hz, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,15 - 1,96 (m, 4H); LCMS: 479,0 [M+H] ⁺ .

Ejemplo-II: Síntesis de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-32



5 Etapa-a: Síntesis de (R)-5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo

En un tubo sellado, se añadieron (R)-1-((6-bromopiridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-3) (10,0 g, 17,869 mmol), DME/H₂O (4:1) (250 ml), la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (6,63 g, 21,443 mmol), carbonato de sodio (4,73 g, 44,673 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,459 g, 1,787 mmol) y se agitó durante 12 h a 70°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3-5%) para obtener (11,0 g, 93,37%) de (R)-5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 662,6 [M+H]⁺.

Etapa-b: Síntesis de (R)-4-(5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla de (R)-5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (11,0 g, 16,617 mmol) y Pd-C al 10% (3,3 g) en 300 ml de etanol se recogió en un recipiente agitador Parr y se hidrogenó a 4,2 kg/cm² (60 psi) de presión durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3-5%) para obtener (9,5 g, 86,36%) de (R)-4-(5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS: 664,2 [M+H]⁺.

Etapa-c: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona

30 A una solución agitada de (R)-4-(5-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,5 g, 14,308 mmol) en 200,0 ml de DCM, se añadió TFA (8,15 g, 71,54 mmol) a 0°C de temperatura y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se basificó con carbonato sódico y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 6,0 g de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 564,5 [M+H]⁺.

Etapa-d: Síntesis de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

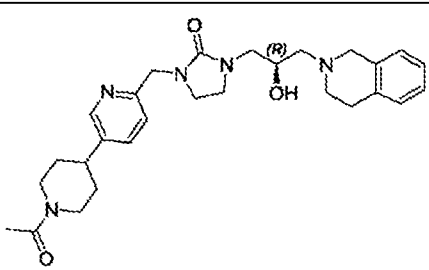
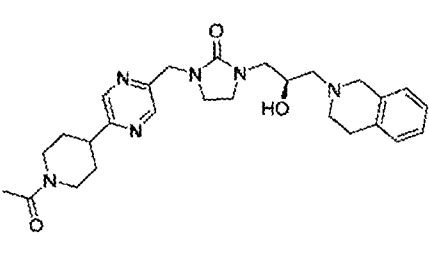
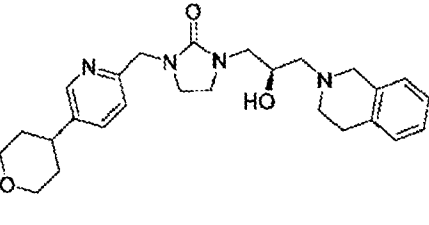
40 A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona (6,0 g, 10,614 mmol) en 180 ml de DCM se añadieron TEA (3,23 g, 31,923 mmol) y anhídrido acético (1,086 g, 10,641 mmol) a 0°C y se dejó agitar durante 12 h a la misma temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, solución de salmuera y sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3-5%) para obtener (4,5 g, 74,3%) de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 606,8 [M+H]⁺.

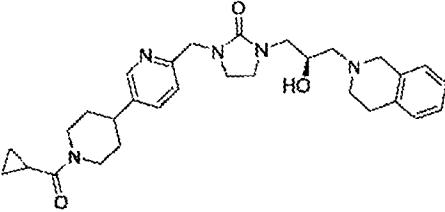
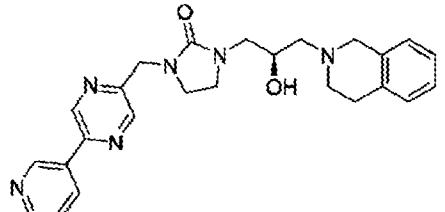
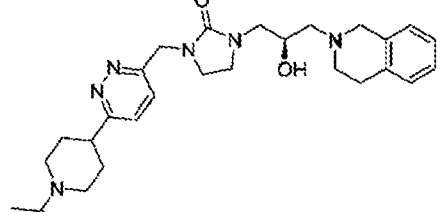
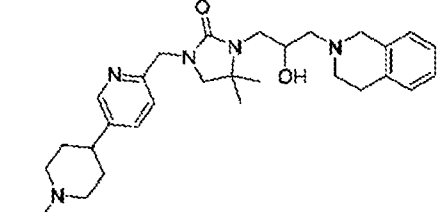
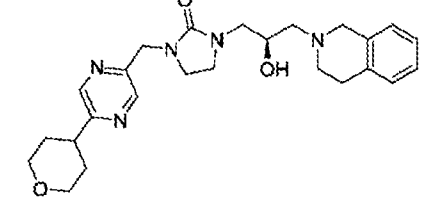
Etapa-e: Síntesis de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

5 A una solución agitada de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (4,5 g, 7,427 mmol) en 90,0 ml de THF se añadió TBAF (solución
 10 1 M en THF) (22,3 ml, 22,281 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido se purificó por
 15 cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3-5%) para obtener (3,0 g, 82,6%) de (R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (p, J = 4,8, 4,4 Hz, 3H), 7,03 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,53 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 1,12 - 1,06 (m, 1H), 3,17 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (ddt, J = 23,3, 10,8, 4,5 Hz, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,61 (q, J = 15,5, 14,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,00 (dt, J = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,23 (s, 1H). LCMS: 492,4 [M+H]⁺.

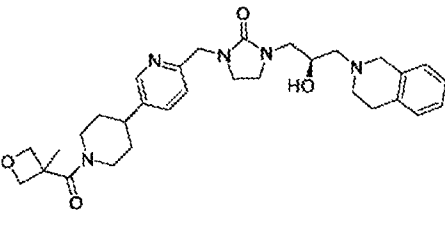
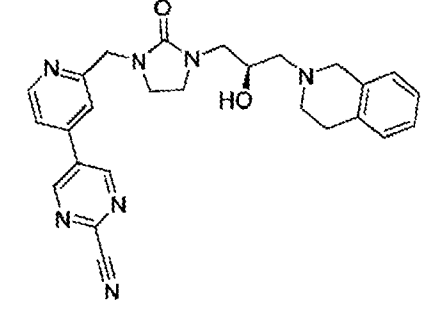
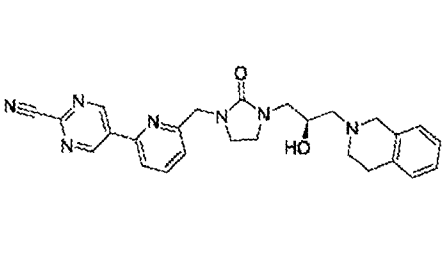
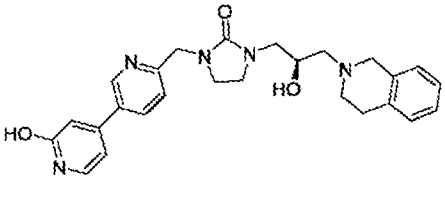
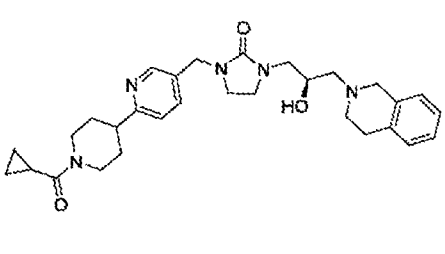
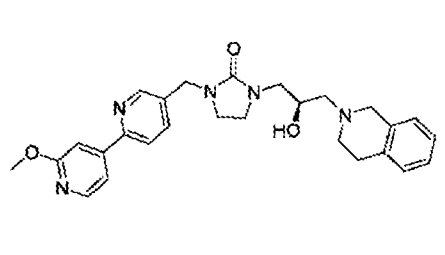
Los compuestos indicados en la Tabla-2 a continuación se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-II con variaciones apropiadas en reactivos, cantidades de reactivos, protecciones y desprotecciones, disolventes y condiciones de reacción. Los datos de caracterización de los compuestos se resumen en la presente
 20 memoria en la tabla siguiente.

Tabla-2:

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
33		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42-8,39 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 3,5 Hz, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,89 (dd, J = 17,2, 10,3 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 3,11 (td, J = 13,5, 13,1, 2,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 5,7 Hz, 3H), 2,70 (q, J = 6,0, 5,5 Hz, 2H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 1,61 (td, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 1,50-1,38 (m, 1H); LCMS: 492,4 [M+H] ⁺ .
34		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,49 (dq, J = 12,8, 2,3 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,94 - 3,82 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,44 (td, J = 16,1, 15,6, 7,9 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 4H), 3,15 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 2H), 2,78 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,70 (h, J = 5,4, 5,0 Hz, 2H), 2,62 (td, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 2,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,68 (qd, J = 12,4, 4,1 Hz, 1H), 1,53 (qd, J = 12,5, 4,2 Hz, 1H); LCMS: 493,4 [M+H] ⁺ .
35		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,32 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,94 (dt, J = 13,3, 2,8 Hz, 2H), 3,88 (q, J = 5,8, 5,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,30 - 3,22 (m, 3H), 3,02 (ddd, J = 13,7, 7,2, 1,5 Hz, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 3H), 2,72 (dq, J = 16,0, 8,6, 7,9 Hz, 2H), 2,44 (q, J = 11,6, 8,7 Hz, 2H), 1,67 (tt, J = 5,9, 2,1 Hz, 4H); LCMS: 451,6 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
36		<p>RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (t, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dt, <i>J</i> = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,09 (p, <i>J</i> = 4,8, 4,4 Hz, 3H), 7,03 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 1,12 - 1,06 (m, 1H), 3,17 (t, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,83 (ddt, <i>J</i> = 23,3, 10,8, 4,5 Hz, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,61 (q, <i>J</i> = 15,5, 14,2 Hz, 1H), 2,00 (dt, <i>J</i> = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 1,84 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 1,46 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 1H), 1,23 (s, 1H), 0,79-0,66 (m, 4H); LCMS: 518,4 [M+H]⁺.</p>
37		<p>RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,24 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 9,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 8,52 (ddd, <i>J</i> = 8,0, 2,3, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 5,0, 0,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,08 (tt, <i>J</i> = 7,2, 4,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,48 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 3,37 (dd, <i>J</i> = 14,2, 4,4 Hz, 1H), 3,21 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H); LCMS: 493,4 [M+H]⁺.</p>
38		<p>RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,67-7,60 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,14 (ddd, <i>J</i> = 11,6, 7,2, 4,5 Hz, 1H), 4,06 (ddd, <i>J</i> = 11,3, 4,5, 2,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,16 (m, 3H), 3,08 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,00 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 - 1,93 (m, 2H), 1,78 (dq, <i>J</i> = 49,3, 12,6, 4,3 Hz, 2H); LCMS: 493,4 [M+H]⁺.</p>
39		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43-8,39 (m, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 2H), 4,05 (dq, <i>J</i> = 1,7, 0,9, 0,9, 0,9 Hz, 3H), 3,91 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,60 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 3,19 (ddd, <i>J</i> = 17,7, 12,9, 5,6 Hz, 1H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,5, 5,0 Hz, 2H), 2,90 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,40 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (t, <i>J</i> = 13,7, 13,7 Hz, 2H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).LCMS: 520,5 [M+H]⁺.</p>
40		<p>RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 8,49 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 2H), 3,95 (dt, <i>J</i> = 10,8, 3,0 Hz, 2H), 3,87 (h, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 3,33 - 3,22 (m, 3H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,70 (hept, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 4H); LCMS: 452,5 [M+H]⁺.</p>

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
47		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,42-8,38 (m, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,43 (dt, <i>J</i> = 24,6, 8,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 3,01 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 2,85 (d, <i>J</i> = 11,3 Hz, 3H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,75 - 1,59 (m, 4H); LCMS: 464,4 [M+H] ⁺ .
48		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,56 (t, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 5,3, 3,3 Hz, 3H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,23 (ddd, <i>J</i> = 7,1, 3,6, 1,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (dq, <i>J</i> = 6,2, 2,9 Hz, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,81 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 4H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 3H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,84 (dd, <i>J</i> = 6,6, 3,9 Hz, 2H), 2,66 - 2,52 (m, 4H), 2,19 - 2,13 (m, 3H); LCMS: 490,4 [M+H] ⁺ .
49		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,55 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 6,30 (tt, <i>J</i> = 2,9, 1,6 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,30 (q, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 4,08 (ddd, <i>J</i> = 7,2, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 3,92 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 3H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 2,91 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,61 (dd, <i>J</i> = 6,0, 4,3 Hz, 2H), 2,51 (ttd, <i>J</i> = 5,5, 2,8, 1,6 Hz, 2H); LCMS: 449,4 [M+H] ⁺ .
50		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,26 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 8,95 - 8,91 (m, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,09 (tt, <i>J</i> = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,48 - 3,34 (m, 3H), 3,22 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,2 Hz, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,87 (dd, <i>J</i> = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 2,62 (dd, <i>J</i> = 6,1, 4,1 Hz, 2H); LCMS: 470,4 [M+H] ⁺ .
51		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7,67-7,61 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 3,48 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (ddd, <i>J</i> = 15,8, 7,2, 3,8 Hz, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 4H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 1,99 - 1,79 (m, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 3H); LCMS: 452,4 [M+H] ⁺ .
52		RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,60 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,70 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 2H), 4,03 (dp, <i>J</i> = 11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,85 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 4H), 3,38 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 3H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 3,01 - 2,87 (m, 4H), 2,78 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 2H); LCMS: 474,8 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
53		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,40 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 6,97 (m, 4H), 4,85 - 4,67 (m, 3H), 4,49 (d, <i>J</i> = 13,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,58 (td, <i>J</i> = 6,4, 3,2 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 3H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 3H), 1,74 (p, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,41 - 1,20 (m, 3H), 0,91 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H); LCMS: 548,8 [M+H] ⁺ .
54		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,32 (s, 2H), 8,69 (dd, <i>J</i> = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 2H), 4,13 (tt, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,26 (dd, <i>J</i> = 14,2, 6,9 Hz, 1H), 2,98 (h, <i>J</i> = 5,3, 5,3, 5,1, 5,1, 5,1 Hz, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 2H); LCMS: 470,8 [M+H] ⁺ .
55		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 - 9,56 (m, 2H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (td, <i>J</i> = 7,9, 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (dtt, <i>J</i> = 7,7, 5,4, 5,4, 2,0, 2,0 Hz, 3H), 7,02 - 6,93 (m, 1H), 4,75 - 4,69 (m, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,48 (tdd, <i>J</i> = 8,5, 8,5, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,02 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,68 (q, <i>J</i> = 6,2, 5,3, 5,3 Hz, 2H), 2,45 - 2,38 (m, 2H); LCMS: 470,1 [M+H] ⁺ .
56		RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,77 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,18 - 7,07 (m, 4H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 6,9, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,36 (m, 7H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 2,92 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 2H); LCMS: 460,4 [M+H] ⁺ .
57		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41-8,38 (m, 1H), 7,58 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 13,5 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (q, <i>J</i> = 5,3, 5,3, 5,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (dd, <i>J</i> = 13,9, 4,2 Hz, 2H), 3,16 (tt, <i>J</i> = 8,4, 8,4, 4,5, 4,5 Hz, 7H), 3,08 - 2,91 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,76 (m, 3H), 1,63 - 1,45 (m, 4H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .
58		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (dd, <i>J</i> = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 8,28 (dd, <i>J</i> = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,28 (dd, <i>J</i> = 13,8, 4,1 Hz, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 6,2, 2,7 Hz, 2H); LCMS: 474,1 [M+H] ⁺ .

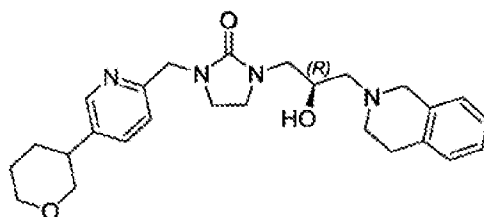
Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
59		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,53 - 3,39 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 3H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,71 (q, <i>J</i> = 5,7, 5,4, 5,4 Hz, 2H), 2,45 (dd, <i>J</i> = 6,1, 3,5 Hz, 2H); LCMS: 474,3 [M+H] ⁺ .
60		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 - 8,84 (m, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,73 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 7,15 - 6,98 (m, 4H), 6,93 (dq, <i>J</i> = 8,7, 0,8, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,91 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 3H), 3,60 (ttdd, <i>J</i> = 5,3, 4,3, 3,9, 2,3 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 3H), 3,27 (td, <i>J</i> = 4,9, 4,1, 1,3 Hz, 1H), 3,18 (t, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,85 - 2,67 (m, 4H), 2,45 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H); LCMS: 474,2 [M+H] ⁺ .
61		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,94 (s, 1H), 8,78 - 8,69 (m, 1H), 7,98 - 7,77 (m, 3H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,16 - 6,96 (m, 4H), 6,45 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,43 (t, <i>J</i> = 1,9, 1,9 Hz, 2H); LCMS: 460 [M+H] ⁺ .
62		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85-8,80 (m, 1H), 8,54 (dt, <i>J</i> = 2,6, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 4H), 6,95 (dt, <i>J</i> = 8,7, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 0,7 Hz, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 3H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,70 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 2H); LCMS: 474,4 [M+H] ⁺ .
63		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,92 (s, 1H), 8,45 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,08 (m, 2H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,17 - 6,97 (m, 4H), 6,44 (dt, <i>J</i> = 9,7, 0,8, 0,8 Hz, 1H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,16 (t, <i>J</i> = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,8, 7,1 Hz, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,71 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H); LCMS: 460,0 [M+H] ⁺ .
64		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 8,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 4H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 5,30 (p, <i>J</i> = 6,2, 6,2, 6,2, 6,2 Hz, 1H), 4,76 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,04 (dd, 2H), <i>J</i> = 13,9, 7,3 Hz, 2H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,45 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 6H); LCMS: 502,3 [M+H] ⁺ .
65		RMN ¹ H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,75 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,14 (t, <i>J</i> = 5,2, 5,2, 2,5, 2,5 Hz, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 2,1, 0,5 Hz, 1H), 6,40 (dd, <i>J</i> = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,33 (m, 3H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,4 Hz, 1H), 3,01 - 2,75 (m, 4H), 2,68 - 2,57 (m, 2H); LCMS: 474,2 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
66		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,1, 3,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, <i>J</i> = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,32 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 4H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 3H), 3,02 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,80 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,71 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,44 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 2,24 (dt, <i>J</i> = 14,3, 7,5, 7,5 Hz, 2H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,59 (t, <i>J</i> = 6,6, 6,6 Hz, 2H), 1,50 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 9,8, 2,3 Hz, 2H); LCMS: 477,2 [M+H] ⁺ .
67		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,60 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 4H), 5,29 (p, <i>J</i> = 6,2, 6,2, 6,2, 6,2 Hz, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,31-3,16 (m, 3H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,2 Hz, 1H), 2,79 (t, <i>J</i> = 5,8, 5,8 Hz, 2H), 2,70 (q, <i>J</i> = 5,6, 5,2, 5,2 Hz, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 6,2, 2,8 Hz, 2H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 6H); LCMS: 502,2 [M+H] ⁺ .
68		RMN ¹ H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 4,00 (ddt, <i>J</i> = 11,6, 4,8, 3,3, 3,3 Hz, 1H), 3,88 - 3,70 (m, 3H), 3,67 - 3,43 (m, 5H), 3,36 (t, <i>J</i> = 8,2, 8,2 Hz, 2H), 3,18 (dd, <i>J</i> = 14,3, 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dt, <i>J</i> = 12,8, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 2,97 - 2,86 (m, 3H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,49 (m, 2H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H); LCMS: 465,2 [M+H] ⁺ .
69		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62-8,56 (m, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,13 - 6,99 (m, 5H), 6,91 (dt, <i>J</i> = 7,1, 1,6, 1,6 Hz, 1H), 4,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (d, <i>J</i> = 1,1 Hz, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (dd, <i>J</i> = 13,9, 7,3 Hz, 1H), 2,79 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 2H); LCMS: 474,1 [M+H] ⁺ .
70		Isómero-1: RMN ¹ H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,49-8,43 (m, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 4H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,38 (t, <i>J</i> = 2,6, 2,6 Hz, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 1H), 3,99 (ddt, <i>J</i> = 9,9, 7,3, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 4H), 3,66 - 3,43 (m, 6H), 3,27 - 3,11 (m, 4H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,74 (dd, <i>J</i> = 9,9, 5,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,48 (m, 2H), 2,33 - 2,16 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H); LCMS: 465,1 [M+H] ⁺ .
71		Isómero-2: RMN ¹ H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,48-8,42 (m, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 4H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,38 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 4,03 (ddd, <i>J</i> = 28,5, 11,2, 4,3 Hz, 3H), 3,83 (d, <i>J</i> = 14,9 Hz, 2H), 3,67 - 3,42 (m, 5H), 3,32 - 3,08 (m, 4H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,47 (m, 3H), 2,19 - 1,85 (m, 2H), 1,78 - 1,49 (m, 2H); LCMS: 465,3 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
72		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,43-8,38 (m, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,43 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 3,20 (dd, <i>J</i> = 14,2, 7,0 Hz, 2H), 2,90 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 3H), 2,62 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 4H), 2,14 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 4,14 - 4,03 (m, 3H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .
73		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,39 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 7,5, 2,3 Hz, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> = 6,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,05 (tt, <i>J</i> = 7,0, 7,0, 4,7, 4,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 4H), 2,88 (dd, <i>J</i> = 20,3, 5,5 Hz, 4H), 2,59 (dd, <i>J</i> = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,04 - 1,74 (m, 7H); LCMS: 518,3 [M+H] ⁺ .
74		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dt, <i>J</i> = 8,2, 1,9, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 4H), 4,74 (dd, <i>J</i> = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 4H), 3,86 (h, <i>J</i> = 5,8, 5,8, 5,8, 5,6, 5,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (ddd, <i>J</i> = 13,8, 4,1, 1,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,79 (t, <i>J</i> = 6,0, 6,0 Hz, 2H), 2,70 (tq, <i>J</i> = 11,3, 11,3, 6,0, 5,3, 5,3 Hz, 2H), 2,43 (pd, <i>J</i> = 6,5, 6,1, 6,1, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 2,14 (dddd, <i>J</i> = 18,4, 9,1, 7,3, 4,0 Hz, 4H), 1,63 (qt, <i>J</i> = 7,7, 7,7, 7,7, 4,7, 4,7 Hz, 2H), 1,45 (qd, <i>J</i> = 6,7, 6,7, 6,5, 1,7 Hz, 2H); LCMS: 477,0 [M+H] ⁺ .
75		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 4H), 4,72 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,11 (t, 2H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,42 (d, 2H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,02-0,77 (m, 4H). LCMS [M+H] ⁺ 407,4.
76		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,32 - 8,24 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 4,88 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,70 - 3,42 (m, 3H), 3,04 (dd, 1H), 2,83 - 2,61 (m, 6H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,32 (d, 6H), 0,97 - 0,78 (m, 4H). LCMS [M+H] ⁺ .

Ejemplo III: Síntesis de 1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-77



5

Etapa-a: Síntesis de 1-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

En un tubo sellado, se añadieron (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-2) (0,4 g, 0,714 mmol), DMA (10 ml), 3-bromotetrahidro-2H-pirano (0,141 g, 0,857 mmol), Ni₂ (0,022 g, 0,0714 mmol), Mn en polvo (0,078 g, 1,429 mmol), MgCl₂ (0,068 g, 0,714 mmol), 4,4'-diter-butil-2,2'-bipiridilo (0,019 g, 0,0714 mmol), 4-metilpiridina (0,066 g, 0,714 mmol) y la mezcla de reacción se desgaseificó con argón gaseoso durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 70°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 1-2%) para obtener (0,02 g, 4,96%) de 1-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 565,5 [M+H]⁺.

Etapa-b: Síntesis de 1-((R)-3-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de 1-((R)-2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (0,02 g, 0,0354 mmol) en 10,0 ml de THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,07 ml, 0,0798 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución de salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por purificación prep. Método: Columna: XBRIDGE C18 [(21,2 mm x 500 mm), 5 µ]; Fase móvil: (A): amoníaco en agua al 0,1%; (B): acetonitrilo; Flujo: 15 ml/min; Tiempo/% de B: 0/25, 2/30, 9/45 para obtener (0,010 g, 62,89%) de 1-((R)-3-(3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxipropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,41-8,38 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,07 (tt, J = 7,3, 4,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,73 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 3,38 - 3,32 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,91 (q, J = 5,0 Hz, 4H), 2,87 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 3H); LCMS: 451,4 [M+H]⁺.

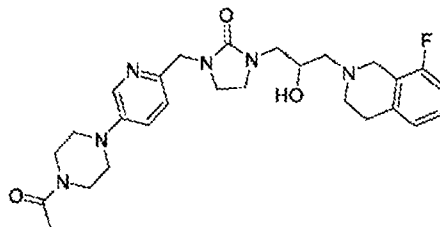
Los compuestos indicados en la Tabla-3 a continuación se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-III con variaciones apropiadas en reactivos, cantidades de reactivos, protecciones y desprotecciones, disolventes y condiciones de reacción. Los datos de caracterización de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla siguiente.

Tabla: 3

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
78		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 3H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 5,10 (dd, J = 8,3, 6,1 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,07 (tt, J = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 2,90 (d, J = 5,7 Hz, 2H),
79		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 3H), 6,92 - 6,86 (m, 1H), 4,49 (td, J = 7,9, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 3,95 (tt, J = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 4H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,05 (m, 1 H), 1,78 (s, 3H); LCMS: 464,4 [M+H] ⁺ .
80		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,8, 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,74 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 3H), 3,55 - 3,38 (m, 4H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 3,02 (dd, J = 13,8, 7,2 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 6,1, 3,6 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 15,4 Hz, 3H); LCMS: 478,4 [M+H] ⁺ .

Ejemplo-IV: Síntesis de 1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-81



5 Etapa-a: Síntesis de (2-(((5-bromopiridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de 5-bromopicolinaldehído (20,0 g, 107,5 mmol) en 500 ml de metanol se añadió (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (17,22 g, 107,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a esta mezcla de reacción se le añadió Na(OAc)₃BH (68,35 g, 322,5 mmol) y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 25,0 g de (2-(((5-bromopiridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo. LCMS: 330,2 [M+]; 332,2 [M+2].

Etapa-b: Síntesis de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

15 A una solución agitada de (2-(((5-bromopiridin-2-il)metil)amino)etil)carbamato de terc-butilo (6,0 g, 18,23 mmol) en 100 ml de THF se añadió terc-butóxido potásico (4,1 g, 36,46 mmol) y se agitó durante 2 h a 60°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con MeOH en DCM al 5% y se lavó con agua, solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter y se secó para obtener 4,75 g de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona como un sólido de color amarillo. LCMS: 256,2 [M+]; 258,2 [M+2].

Etapa-c: Síntesis de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(oxiran-2-ilmetil)imidazolidin-2-ona

25 A una solución agitada de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (2,5 g, 9,8 mmol) en 50,0 ml de THF se añadió NaH (0,6 g, 14,7 mmol) a 0°C y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, a esta mezcla de reacción se le añadió epibromhidrina (2,0 g, 14,7 mmol) y se dejó agitar durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3%) para obtener (1,7 g, 55,73%) de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(oxiran-2-ilmetil)imidazolidin-2-ona en forma de un líquido pegajoso amarillo. LCMS: LCMS: 312,2 [M+]; 314,2 [M+2].

30 Etapa-d: Síntesis de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

35 En un tubo sellado, se añadieron 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(oxiran-2-ilmetil)imidazolidin-2-ona (0,5 g, 1,60 mmol), 8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,29 g, 1,92 mmol), DIPEA (0,621 g, 4,81 mmol) e IPA (10 ml), y se agitó durante 12 h a 100°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna Combiflash (SiO₂, MeOH en DCM al 2-3%) para obtener (0,1 g, 14,8%) de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 463,3 [M+]; 465,3 [M+2].

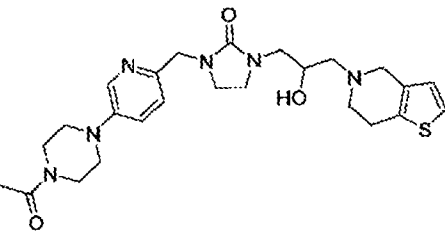
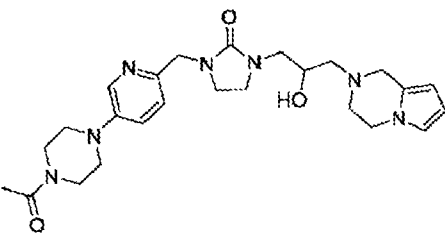
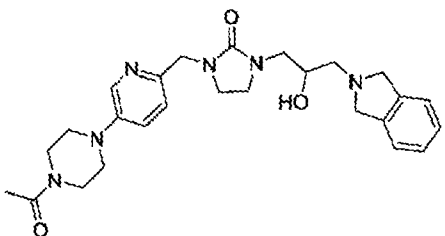
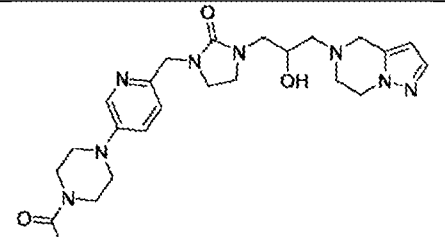
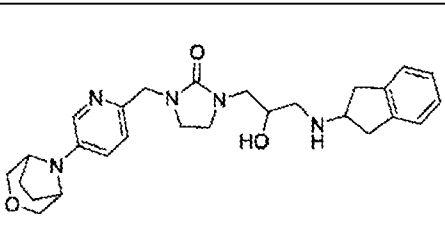
Etapa-e: Síntesis de 1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

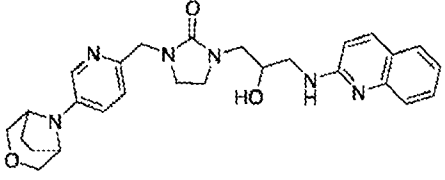
40 En un tubo sellado, se añadieron 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona (0,1 g, 0,216 mmol), tolueno (10 ml), la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A esta reacción se añadieron 1-(piperazin-1-il)etan-1-ona (0,033 g, 2,59 mmol), terc-butóxido sódico (0,031 g, 0,324 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,004 g, 0,0043 mmol) y BINAP (0,008 g, 0,013 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en CHCl₃ al 5%) la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa eluidas con MeOH en DCM al 5% para obtener (0,02 g, 17,69%) de 1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,18 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,06

(t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,71 (dt, $J = 15,5, 5,9$ Hz, 5H), 3,53 (td, $J = 7,9, 7,5, 2,9$ Hz, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 3H), 3,28 - 3,12 (m, 5H), 2,92 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,84 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,63 (dd, $J = 6,1, 3,4$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS: 511,4 $[M+H]^+$.

- 5 Los compuestos indicados en la Tabla-4 a continuación se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-IV con variaciones apropiadas en reactivos, cantidades de reactivos, protecciones y desprotecciones, disolventes y condiciones de reacción. Los datos de caracterización de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla siguiente.

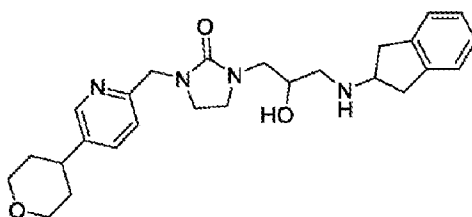
Tabla-4:

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
82		RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 - 8,21 (m, 1H), 7,34 (dt, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,57 (dq, $J = 10,9, 7,2, 5,3$ Hz, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 2H), 3,28 - 3,24 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 4H), 3,15 - 3,11 (m, 2H), 3,00 (ddd, $J = 13,9, 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,03 (d, $J = 1,5$ Hz, 3H); LCMS: 499,4 $[M+H]^+$.
83		RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,34 (dt, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,57 (dt, $J = 2,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,95 (t, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,68 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,89 (td, $J = 5,6, 2,1$ Hz, 2H), 3,83 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 6H), 3,41 (q, $J = 8,5, 7,4$ Hz, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 5H), 3,12 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,81 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,42 (td, $J = 12,6, 11,6, 5,9$ Hz, 2H), 2,04 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H); LCMS: 482,4 $[M+H]^+$.
84		RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J = 8,7, 3,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddt, $J = 7,3, 5,0, 2,5$ Hz, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,57 (dd, $J = 6,1, 3,6$ Hz, 4H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 4H), 3,13 - 3,10 (m, 2H), 3,00 (ddd, $J = 13,8, 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,11 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H); LCMS: 479,4 $[M+H]^+$.
85		RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,19 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,04 (dd, $J = 1,9, 0,9$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 3,4$ Hz, 2H), 3,72 (dq, $J = 15,5, 5,3, 5,1, 5,1$ Hz, 5H), 3,52 (td, $J = 7,9, 7,4, 2,9$ Hz, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 5H), 3,10 - 3,03 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); LCMS: 483,5 $[M+H]^+$.
86		RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,07 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 5,4, 3,3$ Hz, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (ddt, $J = 8,8, 6,8, 5,0, 5,0$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 10,9$ Hz, 2H), 3,61 (p, $J = 7,1, 7,1, 7,1, 7,1$ Hz, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 4H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,18 (dt, $J = 15,8, 6,9, 6,9$ Hz, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 3H), 2,65 (dd, $J = 12,1, 8,2$ Hz, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 4H), 1,48 - 1,29 (m, 2H); LCMS: 478,8 $[M+H]^+$.

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
87		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,06 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 3H), 7,28 - 7,15 (m, 3H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 4,04 (tdd, <i>J</i> = 6,6, 6,6, 5,0, 3,7 Hz, 1H), 3,80 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 14,1, 3,8 Hz, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 5H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 2,08 - 1,90 (m, 4H); LCMS: 489,3 [M+H] ⁺ .

Ejemplo-V: Síntesis de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (Compuesto-88, 89 y 90)

Compuesto 88



5

Etapa-a: Síntesis de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona

En un tubo sellado, se añadieron 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(oxiran-2-ilmetil)imidazolidin-2-ona (1,0 g, 3,21 mmol), 2,3-dihidro-1H-inden-2-amina (0,63 g, 4,8 mmol), DIPEA (2,064 g, 16,0 mmol) e IPA (10 ml), y se agitó durante 12 h a 100°C. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se separó por destilación y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna Combi-flash (SiO₂, MeOH en DCM al 3%) para obtener (1,4 g, 97,28%) de 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 445,77 [M+2]; 447,7 [M+2].

10

Etapa-b: Síntesis de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

15

A un tubo sellado de 100 ml, se añadieron 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona (0,5 g, 1,122 mmol), DME/H₂O (4:1) (22 ml), la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,282 g, 1,346 mmol), carbonato de sodio (0,297 g, 2,805 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,091 g, 0,122 mmol) y se agitó durante 12 h a 65°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 1,5%) para obtener (0,3 g, 59,64%) de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 448,8 [M+]; 450,8 [M+2].

20

25

Etapa-c: Síntesis de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

Una mezcla de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (0,3 g, 0,668 mmol) y Pd-C al 10% (0,1 g) en 100 ml de etanol se recogió en un recipiente de agitación Parr y se hidrogenó a 4,2 kg/cm² (60 psi) de presión durante 24 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por purificación prep. Método: Columna: WATERS XBRIDGE C18 [(150 mm X 21,2 mm), 5 µ]; Fase móvil: (A): amoniaco en agua al 0,02%; (B): acetonitrilo; Flujo: 15 ml/min; Programa de gradiente: Tiempo/% de B: 0/20, 3/30, 10/60 para obtener (0,15 g, 50,0%) de 1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 3H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,36 (m, 6H), 3,26 (dd, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 2H), 3,20-3,00 (m, 5H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,69-2,55 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 4H); LCMS: 451,9 [M+H]⁺.

30

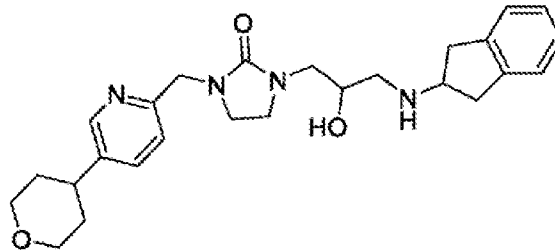
35

40

El compuesto racémico-88 se separó por el método de HPLC prep. quiral para obtener el compuesto 89 (Isómero-1) y el compuesto-90 (Isómero-2).

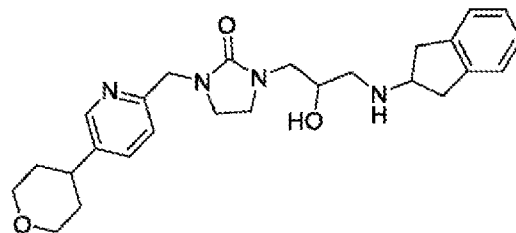
Método: Columna: CHIRALPAK IA [(250 mm X 10,0 mm), 5 µ]; Fase móvil: (A): DEA en etanol al 0,1%; (B): acetonitrilo; Flujo: 8 ml/min; Método isocrático: A = 50%, B = 40%.

5 Compuesto-89 (Isómero-1)



10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, *J* = 11,1, 3,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,51 (dd, *J* = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 4H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,19 - 3,00 (m, 5H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 1,74 - 1,62 (m, 4H); LCMS: 451,4 [M+H]⁺.

Compuesto-90 (Isómero-2)



15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,94 (dt, *J* = 11,3, 3,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,47 - 3,38 (m, 4H), 3,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 3,19 - 3,01 (m, 4H), 2,80 (p, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 1,67 (h, *J* = 4,1 Hz, 4H); LCMS: 451,2 [M+H]⁺.

20 Los compuestos indicados en la Tabla-5 a continuación se prepararon por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo-V con variaciones apropiadas en reactivos, cantidades de reactivos, protecciones y desprotecciones, disolventes y condiciones de reacción. Los datos de caracterización de los compuestos se resumen en el presente documento en la tabla siguiente.

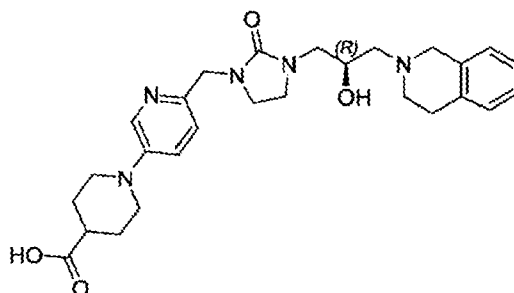
Tabla-5:

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
91		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,46 (s, 2H), 9,08 -9,03 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 16,6 Hz, 2H), 4,74 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 3,69 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 5H), 3,51 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 2,43 (s, 2H); LCMS: 530 [M+H] ⁺ .

Comp. N.º	Estructura	Datos de caracterización
92		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 9,25 (s, 2H), 8,93 (dd, <i>J</i> = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (t, <i>J</i> = 4,3 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 3H), 3,46 (dd, <i>J</i> = 9,3, 7,6 Hz, 2H), 3,20 (dq, <i>J</i> = 15,8, 8,3 Hz, 3H), 2,85 - 2,75 (m, 3H), 2,69 (dd, <i>J</i> = 12,1, 8,1 Hz, 2H); LCMS: 470,8 [M+H] ⁺ .
93		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,38 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 1H), 6,49 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,04 (dt, <i>J</i> = 11,1, 3,1, 3,1 Hz, 2H), 3,97 (p, <i>J</i> = 5,7, 5,7, 5,6, 5,6 Hz, 1H), 3,55 (ddt, <i>J</i> = 16,4, 10,9, 6,1, 6,1 Hz, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 3H), 3,19 (dd, <i>J</i> = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 3,09 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,88 (dq, <i>J</i> = 10,5, 5,7, 5,7, 5,3 Hz, 1H), 2,78 (dt, <i>J</i> = 11,1, 7,4, 7,4 Hz, 4H), 2,01 (p, <i>J</i> = 7,4, 7,4, 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,76 (td, <i>J</i> = 9,9, 8,6, 3,7 Hz, 4H); LCMS: 451,2 [M+H] ⁺ .
94		RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,36 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,13 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,11 - 3,96 (m, 4H), 3,62 - 3,47 (m, 4H), 3,42 - 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, <i>J</i> = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 2,80 (td, <i>J</i> = 10,3, 9,9, 4,9 Hz, 1H), 1,77-1,65 (m, 4H); LCMS: 461,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo-VI: Síntesis de ácido (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico

Compuesto-95



5

Etapa-a: Síntesis de (R)-1-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-2) (1,0 g, 1,786 mmol), tolueno (30 ml), la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron piperidina-4-carbonitrilo (0,23 g, 2,14 mmol), terc-butóxido sódico (0,25 g, 2,68 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,032 g, 0,0357 mmol) y BINAP (0,066 g, 0,1072 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 7%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó con cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 2%) para obtener (0,6 g, 57,12%) de (R)-1-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carbonitrilo. LCMS: 589,5 [M+H]⁺.

10

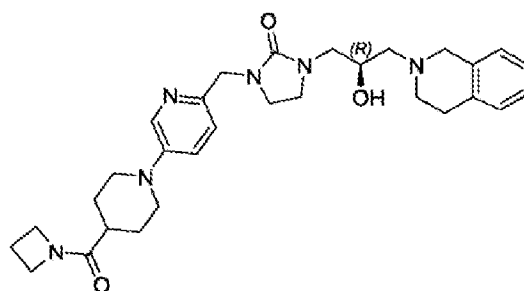
15

Etapa-b: Síntesis de (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico

A una suspensión agitada de (R)-1-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carbonitrilo (0,1 g, 0,1698 mmol), en 1,4-dioxano (4,0 ml) se añadió HCl 6 N y se agitó durante 12 h a 100°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 15%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se basificó con solución de NaHCO₃ y se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con MeOH en DCM al 10%. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener (0,008 g, 9,63%) de ácido (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 4H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (dt, *J* = 12,7, 3,6 Hz, 2H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 3,53 (td, *J* = 7,8, 2,7 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 3,04 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H); LCMS: 494,4 [M+H]⁺.

Ejemplo-VII: Síntesis de (R)-1-((5-(4-(azetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona

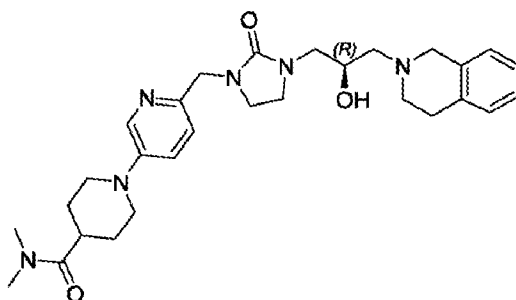
15 Compuesto-96



A una solución agitada de ácido (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico (0,1 g, 0,202 mmol) en 5 ml de DMF, se añadieron DIPEA (0,078 g, 0,607 mmol), HATU (0,115 g, 0,303 mmol) e hidrocloreuro de azetidina (0,022 g, 0,243 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con MeOH en DCM al 10%. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa (SiO₂, MeOH/DCM al 5%) para obtener (0,012 g, 5,6%) de (R)-1-((5-(4-(azetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,15 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (dd, *J* = 8,3, 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,82 - 3,72 (m, 4H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,78 (h, *J* = 3,7 Hz, 4H); LCMS: 533,6 [M+H]⁺.

30 Ejemplo-VIII: Síntesis de (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

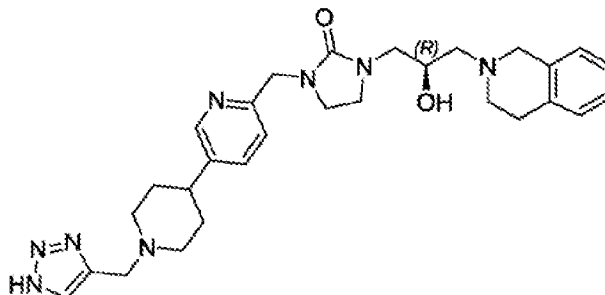
Compuesto-97



35 El compuesto-97 se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento experimental que en el Ejemplo-VII. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,17 - 8,14 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 3H), 7,03 (dd, *J* = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,79 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,60 - 3,45 (m, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,23 - 3,12 (m, 4H), 2,95 - 2,79 (m, 10H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 4H); LCMS: 521,5 [M+H]⁺.

Ejemplo-IX: Síntesis de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-98



5 Etapa-a: Síntesis de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(1-(piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio 4) (0,25 g, 0,44 mmol) en 10 ml de acetona se añadió carbonato potásico (0,061 g, 0,443 mmol) y bromuro de propargilo (0,052 g, 0,443 mmol) y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa (SiO₂, MeOH en DCM al 2%) para obtener (0,2 g, 75,18%) de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 602,6 [M+H]⁺.

15 Etapa-b: Síntesis de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona

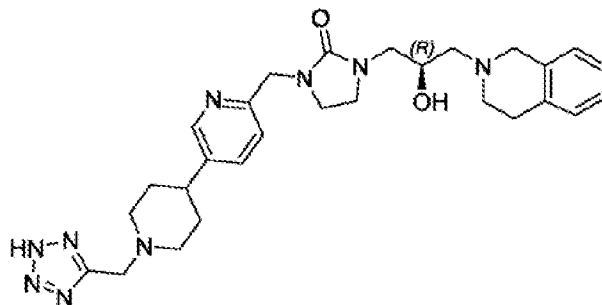
A una solución agitada de (R)-1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (0,12 g, 0,199 mmol) en 10 ml de DMF:MeOH (1:1) se añadieron azida de trimetilsililo (0,114 g, 0,998 mmol) DIPEA (0,077 g, 0,599 mmol) y CuI (0,0036, 0,018 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 10%) para obtener (0,07 g, 54,68%) de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona. LCMS: 645,6 [M+H]⁺.

25 Etapa-c: Síntesis de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (0,07 g, 0,108 mmol) en 10,0 ml de THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,35 ml, 0,325 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por purificación prep. Método: Columna: KINTEX EVO C18 [(21,2 mm X 500 mm), 5 µ]; Fase móvil: (A): amoníaco en agua al 0,02%; (B): acetonitrilo; Flujo: 18 ml/min; Tiempo/% de B: 0/10, 2/15, 10/40 para obtener (0,02 g, 35,08%) de (R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,46 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,33 (dq, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,56 (ddd, J = 29,8, 8,8, 7,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 5H), 2,99 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,65 (ddd, J = 11,9, 10,0, 6,2 Hz, 4H), 1,41 (h, J = 7,4 Hz, 3H); LCMS: 531,5 [M+H]⁺.

40 Ejemplo-X: Síntesis de (R)-1-((5-(1-((2H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-99



Etapa-a: Síntesis de (R)-2-(4-(6-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetonitrilo

- 5 A una solución agitada de (R)-1-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio 4) (0,4 g, 0,709 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadieron carbonato potásico (0,061 g, 0,443 mmol) y 2-cloroacetonitrilo (0,064 g, 0,851 mmol) 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 4%) para obtener (0,32 g, 70,25%) de (R)-2-(4-(6-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetonitrilo. LCMS: 603,5 [M+H]⁺.

15 Etapa-b: Síntesis de (R)-2-(4-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetonitrilo

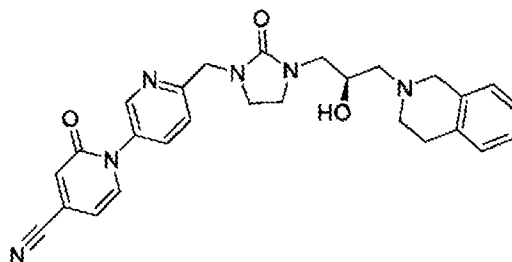
- 20 A una solución agitada de (R)-2-(4-(6-((3-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetonitrilo (0,32 g, 0,53 mmol) en 15,0 ml de THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (1,6 ml, 1,592 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 3-4%) para obtener (0,21 g, 81,78%) de (R)-2-(4-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-1-il)acetonitrilo. LCMS: 489,6 [M+H]⁺.

Etapa-c: Síntesis de (R)-1-((5-(1-((2H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona

- 25 A una solución agitada de (R)-1-(2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-3-((5-(1-(prop-2-in-1-il)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (0,06 g, 0,122 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano se añadieron azida de trimetilsililo (0,141 g, 1,227 mmol) óxido de dibutilestaño (0,015 g, 0,0613 mmol) y se agitó durante 12 h a 100°C de temperatura. Después de finalización de la reacción por TLC, eluyente: metanol: DCM (4:1:20)], la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa [SiO₂, Metanol: n-butanol: DCM (4:1:20)] para obtener (0,02 g, 31,25%) de (R)-1-((5-(1-((2H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido pegajoso. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 4H), 5,35 - 5,28 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,6, 7,6 Hz, 5H), 3,02 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,63 (m, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,69 (m, 3H); LCMS: 532,7 [M+H]⁺.

Ejemplo-XI: Síntesis de (R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo

Compuesto-100



Etapa-a: Síntesis de (R)-6'-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo

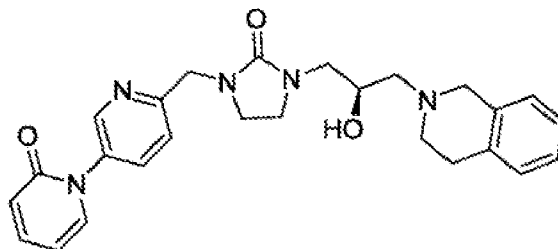
5 En un vial para microondas, se añadieron (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (Compuesto intermedio-2) (02 g, 0,357 mmol) dmsO (5 ml), 2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carbonitrilo (0,068 g, 0,536 mmol) Cul (0,07 g, 0,0357 mmol) 1,10-fenantrolina (0,013 g, 0,071 mmol) y K_3PO_4 (0,227 g, 1,072 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos y se agitó durante 2 h a 145°C de temperatura con irradiación de microondas. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se lavó con agua, solución de salmuera, sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa (SiO_2 , MeOH en DCM al 5%) para obtener 0,04 g de (R)-6'-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo. LCMS: 598,8 [M+H]⁺.

Etapa-b: Síntesis de (R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo

15 A una solución agitada de (R)-6'-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo (0,04 g, 0,066 mmol) en 2,0 ml de THF se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,2 ml, 0,20 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 10%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por purificación prep. Método: Columna: GEMINI NX C18 [(21,2 mm X 500 mm), 5 μ]; Fase móvil: (A): TFA en agua al 0,01%; (B): acetonitrilo; Flujo: 18 ml/min; Tiempo/% de B: 0/10, 2/15, 7/45 para obtener (0,01 g, 40,0%) de (R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 (dd, *J* = 2,5, 0,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,42 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 4,01 (ddt, *J* = 9,9, 7,2, 3,7, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 6H), 3,19 (dd, *J* = 14,3, 6,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,75 (dd, *J* = 9,6, 6,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H); LCMS: 485,8 [M+H]⁺.

Ejemplo-XII: Síntesis de (R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona

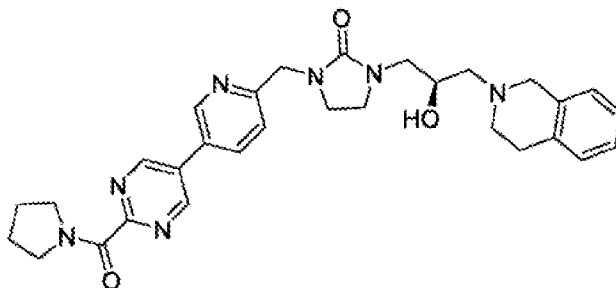
Compuesto-101



30 El procedimiento experimental del Compuesto-101 es el mismo que en el Ejemplo-XI. RMN ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ 8,56 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,30 (td, *J* = 6,7, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,84 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,69 - 3,49 (m, 3H), 3,48 - 3,35 (m, 3H), 3,20 (dd, *J* = 14,3, 6,4 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H); LCMS: 460,2 [M+H]⁺.

Ejemplo XIII: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-102



Etapa-a: Síntesis de (R)-5-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo

5 En un tubo sellado, se añadieron (R)-1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)imidazolidin-2-ona (3,5 g, 6,254 mmol), DME/H₂O (4:1) (70 ml), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo (1,589 g, 6,879 mmol), carbonato de sodio (1,657 g, 15,635 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,51 g, 0,625 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón gaseoso durante 10 minutos, y se agitó durante 12 h a 70°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, MeOH en DCM al 2-3%) para obtener (2,0 g, 54,77%) de (R)-5-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo. LCMS: 281,3 [M+H]⁺.

15 Etapa-b: Síntesis de (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo

20 A una solución agitada de (R)-5-(6-((3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo (1,6 g, 2,74 mmol) en (30 ml) metanol se añadió HCl metanólico (solución 2 M) (8,3 ml) a 0°C y se agitó durante 12 h a 60°C de temperatura. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 0,65 g de (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo. LCMS: 547,2 [M+H]⁺.

25 Etapa-c: Síntesis de ácido (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxílico con sal de litio

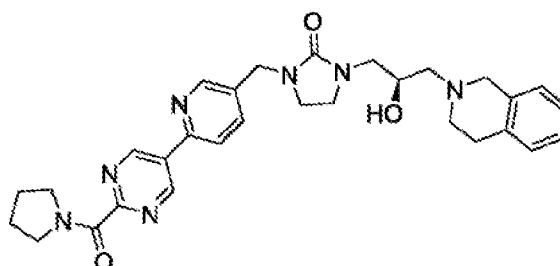
30 A una solución agitada de (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (0,2 g, 0,398 mmol) en THF:H₂O (4:1) (10 ml) se añadió hidróxido de litio (0,033 g, 0,796 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 0,25 g de la sal de litio del ácido (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxílico. LCMS: 547,2 [M+H]⁺.

Etapa-d: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

35 A una solución agitada de ácido (R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carboxílico con sal de litio (0,25 g, 0,505 mmol) en 15 ml de DMF, se añadieron DIPEA (0,391 g, 3,032 mmol), HATU (0,288 g, 0,758 mmol) y pirrolidina (0,053 g, 0,758 mmol) a 0°C y se agitó durante 12 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por purificación prep. Método: Columna: WATERS XBRIDGE C18 [(21,2 mm X 150 mm), 5 µ]; Fase móvil: (A): amoníaco en agua al 0,02%; (B): acetonitrilo; Flujo: 15 ml/min; Tiempo/% de B: 0/10, 3/15, 10/45 para obtener 0,015 g de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,21 (s, 2H), 8,91 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 5,0, 2,5 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,10 (tt, J = 7,2, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 3,67 (dd, J = 7,4, 6,0 Hz, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 3H), 3,47 - 3,35 (m, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 4H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,05 - 1,93 (m, 4H); LCMS: 542,4 [M+H]⁺.

Ejemplo-XIV: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxi)propil)-3-((6-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona

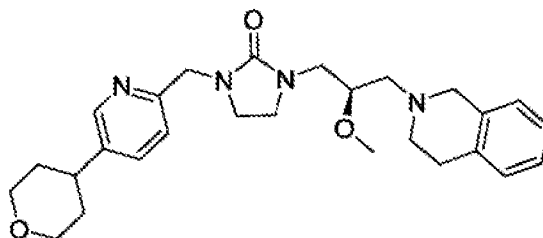
Compuesto-103



El procedimiento experimental del Compuesto-103 es el mismo que en el Ejemplo XIII. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,49 (s, 2H), 8,69 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,71 - 3,52 (m, 5H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,22 (dd, *J* = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,64 (s, 2H), 2,05-1,93 (m, 4H); LCMS: 542,4 [M+H]⁺.

Ejemplo XV: Síntesis de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metoxipropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona

Compuesto-104



A una solución agitada de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona (0,03 g, 0,0665 mmol) en 2 ml de THF se añadió NaH (0,0039 g, 0,0998 mmol) a 0°C durante 30 min a la misma temperatura, a esta mezcla de reacción se añadió MeI (0,0043 g, 0,0798 mmol) y se agitó durante 20 h a TA. Después de finalización de la reacción (seguida por TLC, eluyente: metanol en DCM al 5%), la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante placas de TLC preparativa (SiO₂, MeOH en DCM al 5%) para obtener (0,006 g, 19%) de (R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metoxipropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona. RMN ¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ 8,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 5,34 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,30 (ddd, *J* = 11,1, 8,9, 5,8 Hz, 4H), 2,89 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79 (dd, *J* = 10,9, 5,2 Hz, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 5H); LCMS: 465,4 [M+H]⁺.

Inhibición de PRMT5 basada en el ensayo TR-FRET

La proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5) es una arginina metiltransferasa de tipo II que cataliza la monodesmetilación y la simétrica en restos de arginina de proteínas histonas o no histonas en presencia de S-adenosilmetionina (AdoMet o SAM) un cofactor responsable de donar el grupo metilo. Se ha informado que PRMT5 se sobreexpresa en varios cánceres humanos. Para identificar compuestos que inhiben la PRMT5 y disminuyen su actividad, se ha establecido un ensayo basado en TR-FRET. Los ensayos HTS de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) son ensayos de proximidad homogéneos donde la interacción de dos compuestos de una pareja de unión marcados con colorante se detecta por la transferencia de energía entre un colorante donador y un aceptor, y la emisión de luz posterior por el colorante aceptor. PRMT5 cataliza en el péptido de histona H4 [1-16] que está marcado con biotina en el aminoácido de lisina en el extremo carboxilo, la metilación del péptido en presencia de S-adenosil-1-metionina (SAM). El anticuerpo específico para el péptido H4 monometilado (H4R3) con conjugado de Ig se une al péptido metilado, uniéndose indirectamente al lantánido europeo. La alofocianina de SureLight-estreptavidina se une al marcador biotina del péptido, aceptando por lo tanto la energía transferida desde el lantánido europeo. Esta transferencia de energía entre europeo y alofocianina de SureLight es una medida directa de la actividad/inhibición de la enzima PRMT5.

ES 2 982 859 T3

Reactivos y equipos:

Reactivos/equipo	Proveedor	N.º de catálogo
Bicina	Sigma	B8660
Cloruro sódico	Sigma	S9888
Albúmina de suero bovino	Sigma	5470
Tween-20	Sigma	P1379
DMSO	Rankem	D0178
DL-ditiotreitol	Sigma	D0632
SGRGKGGKGLGKGA-K(Biotina)	AnaSpec	SGA-11292-01-QUNNS
Complejo PRMT5/MEP50	Reaction Biology	HMT-22-148
Dihidrocloreto de cloruro de S-(5'-adenosil)-L-metionina	Sigma	A7007
Policlonal de cabra contra IgG de conejo (europio)	Abcam	ab187910
Policlonal de conejo contra histona H4 (monometilo R3)	Abcam	ab17339
Alfococianina de SureLight-estreptavidina	Perkin Elmer	CR-130-100
Fluoruro de potasio	Sigma	449148
Microplacas de fondo en F de poliestireno de 384 pocillos, blancas, medio de unión	Greiner	781075
Victor-3 (Wallac)	Perkin Elmer	-
GraphPad Prism 7	GraphPad Software, Inc.	-
Micropipetas	Eppendorf	-

Tampón de ensayo: BICINA 20 mM (pH 7,6), NaCl 25 mM, DTT 2 mM, Tween-20 al 0,01% y BSA al 0,01%.

Preparación de reactivos:

Reactivo	Conc. madre	Conc. de trabajo.	Conc. de ensayo final.
DMSO	100%	7,50%	1%
Péptido histona-H4	5 µM	250 nM	50 nM
SAM	300 µM	3 µM	1 µM
Complejo PRMT5:MEP50	8,7 µM	96 nM	32 nM
Mezcla de detección			
Ab anti-H4R3	6,6 µM	60 nM	3 nM
Europio anti-IgG	6,6 µM	60 nM	3 nM
Estreptavidina SAPC	6,35 µM	60 nM	3 nM
Fluoruro de potasio	2 M	2 M	200 mM

5

Las diluciones del compuesto se prepararon como soluciones madre de DMSO al 7,5% en tampón de ensayo. A 2 µl (7,5X) de compuesto de ensayo, se añadieron 5 µl de enzima PRMT5 preparada en tampón de ensayo (concentración

ES 2 982 859 T3

5 final 32 nM en 15 µl de volumen de reacción) y se dejó durante 30 minutos de tiempo de preincubación en una placa blanca de poliestireno de 384 pocillos a temperatura ambiente. Se añadieron un total de 8 µl de solución de mezcla de sustrato que contenía péptido H4 biotinilado SGRGKGGKGLGKGGGA-K (biotina, 3 µl) y S-adenosilmetionina (5 µl) a cada pocillo para iniciar la reacción a una concentración final de 50 nM y 1 µM respectivamente. Las reacciones se incubaron durante 90 minutos a temperatura ambiente y después se inactivaron con 5 µl de mezcla de detección por pocillo (haciendo que el volumen final de cada pocillo fuera de 20 µl de solución). Las placas se leyeron entonces en Victor-3 con excitación a 340 nm y las emisiones se recogieron a 615 y 665 nm en el protocolo de TR-FRET.

Se hicieron los siguientes cálculos:

10 1. Cambio de actividad: Señal a F665/F615*10000 de control positivo / señal a F665/F615*10000 de control de sustrato.

2. Porcentaje de inhibición: $100 - \left\{ \frac{\text{señal a F665/F615*1000 de NCE}}{\text{señal a F665/F615*10000 de control positivo}} \right\} * 100$.

15 El porcentaje de inhibición frente a la concentración del compuesto de ensayo se representó usando Graphpad Prism para calcular la IC₅₀. Para las concentraciones IC₅₀, dilución 1:3 del compuesto en DMSO al 100% basado en la potencia esperada del cribado seguido de dilución con tampón de cada concentración. Los resultados se muestran en la Tabla-6.

Tabla - 6: IC₅₀ de compuestos de la presente invención en la inhibición de PRMT5

Compuesto N.º	Z138 GI ₅₀ (µM)
1	0,042
2	0,041
3	0,02
4	0,026
5	0,05
6	0,009
7	0,048
8	0,03
9	0,058
10	0,052
12	0,036
13	0,017
14	0,116
15	0,012
16	0,015
17	0,012
18	0,025
19	0,037
20	0,031
21	0,037
22	0,031
23	0,032

ES 2 982 859 T3

24	0,234
25	0,036
26	0,097
27	0,02
28	0,05
29	0,163
30	0,092
31	0,059
32	0,022
33	0,014
34	0,047
35	0,014
36	0,013
37	0,053
38	0,069
39	0,026
40	0,163
41	0,025
42	0,012
43	0,01
44	0,011
45	0,018
46	0,012
47	0,085
48	0,03
49	0,043

ES 2 982 859 T3

50	0,024
51	0,066
52	0,017
53	0,018
54	0,07
55	0,032
56	0,018
57	0,04
58	0,02
59	0,025
60	0,065
61	0,025
62	0,044
63	0,059
64	0,039
65	0,076
66	0,043
67	0,059
68	0,054
69	0,059
70	0,14
71	0,211
72	0,019
73	0,039
74	0,026
75	0,207

ES 2 982 859 T3

76	0,061
77	ND
78	0,119
79	0,041
80	0,178
81	0,019
82	0,057
83	0,593
84	0,197
85	NI
86	0,061
88	0,022
89	0,015
90	0,285
92	0,021
95	0,366
96	0,036
97	0,119
98	0,025
99	0,119
100	0,024
101	0,068
102	0,046
103	0,039
104	0,444

Ensayo de proliferación de células Z138

- 5 Se sembraron células Z138 en una placa de fondo redondo de 96 pocillos y se trataron con concentración variable de compuesto. La concentración final de DMSO se mantuvo al 0,05%. Los compuestos seleccionados de la presente invención se cribaron en un formato de respuesta a la dosis de 9 puntos comenzando con 10 μM y dilución seriada 1/3. El 4^o día, las células se centrifugaron y el medio se reemplazó a la vez que se mantenía la concentración inicial de compuesto en cada pocillo. Al final del 7^o día, las células se centrifugaron y el medio se aspiró. Se añadieron 50 μl de medio que contenía XTT a los pocillos. Las placas se leyeron usando el espectrofotómetro M3 a 465 nm. Se calcularon los valores de GI_{50} ajustando los datos de respuesta a la dosis a la ecuación de ajuste de curva sigmoidea usando el software GraphPad Prism V7. Los resultados se muestran en la Tabla-7.
- 10 Los compuestos se cribaron en los procedimientos de ensayo mencionados anteriormente para determinar los valores de CI_{50} y GI_{50} en la inhibición de PRMT5. Los resultados para compuestos seleccionados se resumen en la Tabla 6 a continuación en donde "A" se refiere al valor de GI_{50} menor que 0,1 μM , "B" se refiere al valor de GI_{50} entre 0,1 μM y 0,3 μM (ambos incluidos) y "C" se refiere al valor de GI_{50} mayor que 0,3 μM .

Tabla-7: GI_{50} de los compuestos de la presente invención en la inhibición de PRMT5

	Z138 GI_{50} (μM)
1	A
2	C
3	A
4	B
5	C
6	A
7	C
8	B
9	A
10	B
12	B
13	B
14	C
15	B
16	B
17	B
18	B
19	A
20	A
21	B
22	A
23	A
24	C
25	A
26	B

ES 2 982 859 T3

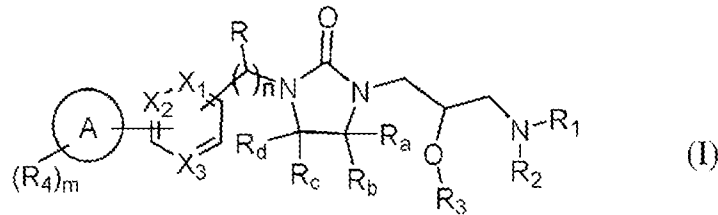
27	C
28	B
29	B
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	C
38	A
39	A
40	C
41	A
42	B
43	A
44	A
45	B
46	B
47	B
48	A
49	A
50	A
51	B
52	A
53	A
54	C
55	B
56	A
58	A
59	A
60	B
61	A
62	A

ES 2 982 859 T3

63	B
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	B
70	A
71	C
72	A
73	B
74	A
77	B
79	A
80	C
82	C
83	C
84	C
85	C
86	C
89	B
92	B
95	C
96	A
97	A
98	A
99	C
100	B
101	B
102	A
103	B

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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

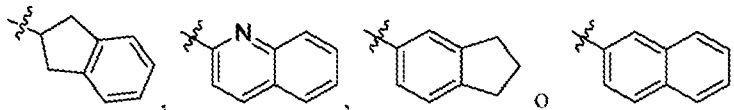
5 en donde,

cada X₁, X₂ y X₃ son independientemente CR₅ o N;

el anillo A es cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo;

R es hidrógeno, alquilo o halógeno;

R₁ es



10

R₂ es hidrógeno o alquilo;

alternativamente, R₁ y R₂ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterociclilo bicíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el anillo de heterociclilo bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

15

R₃ es hidrógeno o alquilo;

R₄ en cada caso independientemente es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxilo, alcoxi, -C(O)R₇, -alquil-C(O)R₇, -S(O)₂R₇; en donde dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de hidroxilo, halógeno, heterocicloalquilo y heteroarilo;

alternativamente, dos R₄ en el mismo átomo forman juntos un grupo oxo (=O);

20

R₅ en cada caso independientemente es hidrógeno, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R₆ es alquilo, alcoxi, hidroxilo, ciano, halógeno o haloalquilo;

R₇ es alquilo, hidroxilo, alcoxi, -NR_eR_f, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo; en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo está además opcionalmente sustituido con uno o más R₆;

R_a y R_b cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo;

25

R_c y R_d cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente R_c y R_a juntos representan un grupo oxo (=O);

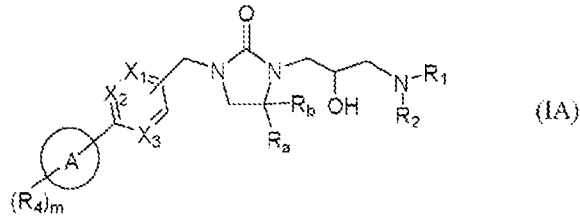
R_e y R_f, cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo; alternativamente, R_e y R_f junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, con 1 a 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; en donde el sustituyente opcional es uno o más R₆;

30

"m" es un número entero de 1 a 3; y

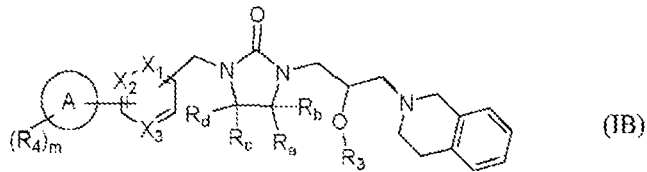
"n" es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene un compuesto de fórmula (IA):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

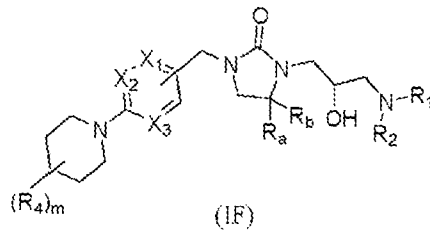
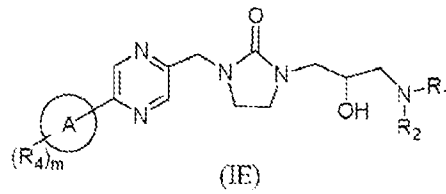
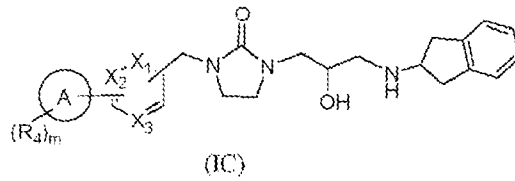
3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene un compuesto de fórmula (IB):



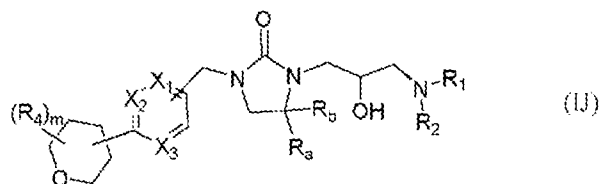
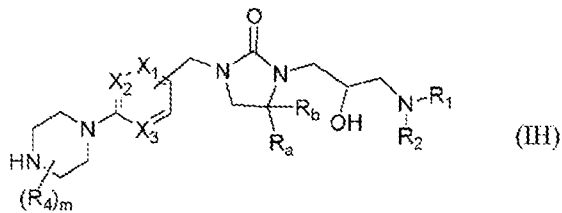
5

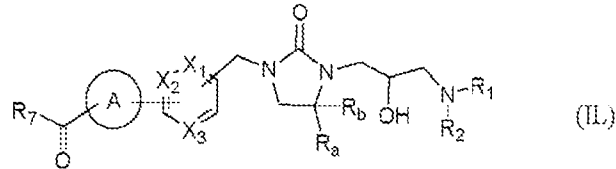
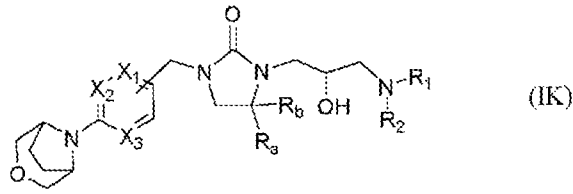
o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene un compuesto de fórmula (IC), (IE), (IF), (IH), (IJ), (IK) o (IL):



10

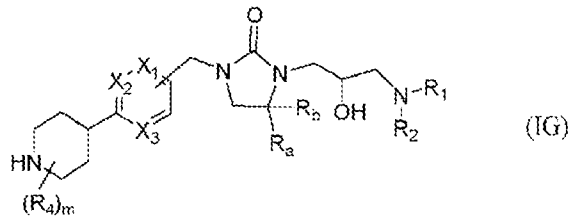
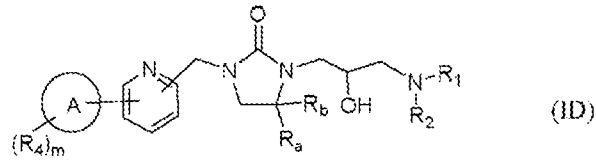




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo.

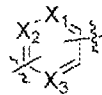
5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene un compuesto de fórmula (ID) o (IG):

5

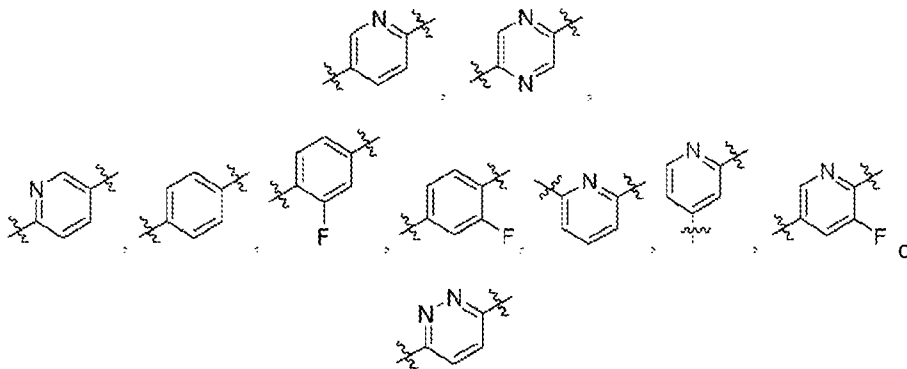


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un estereoisómero del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, el anillo

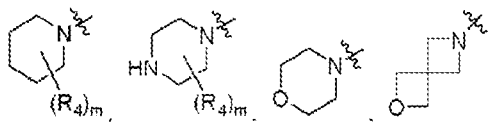


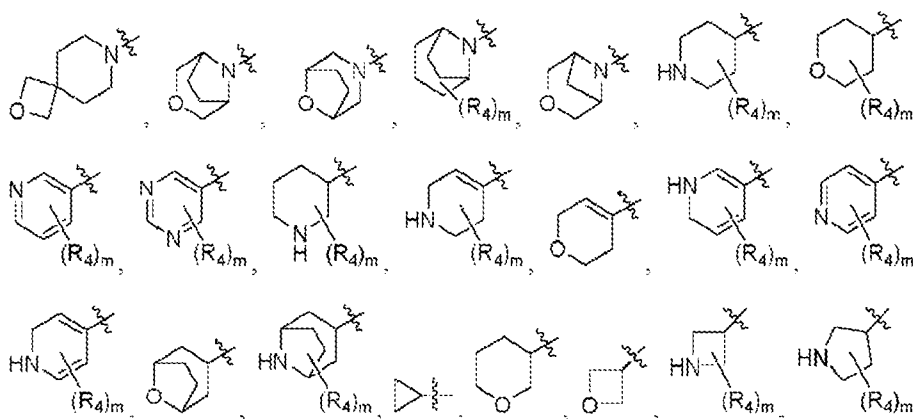
10 es



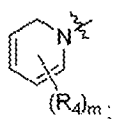
15

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es un sistema de anillo monocíclico de 3-10 miembros o un anillo bicíclico de 6-12 miembros seleccionado de sistemas de anillos condensados, con puente y espirocíclicos; o en donde el anillo A representa





o



5

en donde --- es el punto de unión con el anillo que tiene X_1 , X_2 y X_3 .

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde,

cada X_1 , X_2 y X_3 son CR_5 ; o

X_1 es N; X_2 y X_3 son CR_5 ; o

10 X_2 es N; X_1 y X_3 son CR_5 ; o

X_1 es CR_5 ; X_2 y X_3 son N; o

X_2 es CR_5 ; X_1 y X_3 son N; o

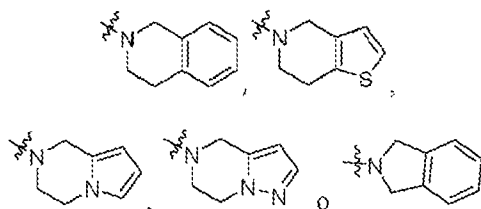
X_3 es CR_5 ; X_1 y X_2 son N.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el grupo



15

es



10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 seleccionado de:

Comp. N.º	Nombre IUPAC
1	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
2	(R)-1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
3	(R)-1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
4	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-morfolinopiridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
5	(R)-1-((5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
6	(R)-1-((5-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
7	(R)-1-((5-(4-acetilpiperidin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
8	(R)-1-((5-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
9	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carbonitrilo;
10	(R)-1-(5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)pirazin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo;
11	(R)-1-((5-(4-acetilpiperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
12	(R)-1-(5-(2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonan-7-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
13	(R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanoato de etilo;
14	ácido (R)-2-(1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidin-4-il)-2-metilpropanoico;
15	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-sulfonamida;
16	(R)-1-(5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-sulfonamida;
17	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(4-(pirrolidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
18	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
19	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
20	1-((5-((3R,5S)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
21	1-((5-(4-acetil-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
22	1-((5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
23	1-((6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
24	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirazin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
25	1-((6-(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
26	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)encil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
27	1-((6-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
28	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluorobencil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
29	1-((5-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
30	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-3-fluoropiridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
31	1-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-fluorobencil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
32	(R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
33	(R)-1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
34	(R)-1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
35	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
36	(R)-1-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
37	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(piridin-3-il)pirazin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
38	(R)-1-((6-(1-acetilpiperidin-4-il)piridazin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
39	1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona;
40	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirazin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
41	(R)-1-((5-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)pirazin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
42	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
43	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
44	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-propionilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
45	(S)-1-((5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
46	1-((5-(1-acetilpiperidin-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
47	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
48	(R)-1-((1'-acetil-1',2',3',6'-tetrahydro-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
49	(R)-1-((5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
50	(R)-5-(6-((3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
51	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridazin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
52	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1-metil-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona;
53	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(1-(3-metiloxetan-3-carbonil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
54	(R)-5-(2-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-4-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
55	(R)-5-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-2-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
56	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-hidroxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
57	(R)-1-((6-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)piridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
58	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
59	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
60	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6'-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
61	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona;
62	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
63	(R)-5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-[2,3'-bipiridin]-6'(1H)-ona;
64	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-isopropoxi-[3,4'-bipiridin]-6-il)metil)imidazolidin-2-ona;
65	(R)-6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona;
66	1-((5-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
67	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((2'-isopropoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)metil)imidazolidin-2-ona;
68	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
69	(R)-5-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1'-metil-[2,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona;
70	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
71	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona;
72	1-((5-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
73	1-((6-(8-acetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
74	1-((6-(8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-3-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
75	1-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;

ES 2 982 859 T3

Comp. N.º	Nombre IUPAC
76	3-((6-ciclopropilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona;
77	1-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
78	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(oxetan-3-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
79	(R)-1-((5-(1-acetilazetidina-3-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
80	1-((5-(1-acetilpirrolidin-3-il)piridin-2-il)metil)-3-((R)-3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
81	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(8-fluoro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
82	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
83	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
84	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-3-(isoindolin-2-il)propil)imidazolidin-2-ona;
85	1-((5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
86	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
87	1-((5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-il)metil)-3-(2-hidroxi-3-(quinolin-2-ilamino)propil)imidazolidin-2-ona;
88	1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
89	(R)-1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
90	(S)-1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
91	5-(6-((3-(3-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
92	5-(6-((3-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)pirimidina-2-carbonitrilo;
93	1-(3-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)amino)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
94	1-(2-hidroxi-3-(naftalen-2-ilamino)propil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
95	ácido (R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)piperidina-4-carboxílico;
96	(R)-1-((5-(4-(azetidina-1-carbonil)piperidin-1-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
97	(R)-1-(6-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida;
98	(R)-1-((5-(1-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
99	(R)-1-((5-(1-((2H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)piridin-2-il)metil)-3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)imidazolidin-2-ona;
100	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2-oxo-2H-

Comp. N.º	Nombre IUPAC
	[1,3'-bipiridina]-4-carbonitrilo
101	(R)-6'-((3-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-2H-[1,3'-bipiridin]-2-ona;
102	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((5-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;
103	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-hidroxiopropil)-3-((6-(2-(pirrolidina-1-carbonil)pirimidin-5-il)piridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ona; y
104	(R)-1-(3-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-metoxiopropil)-3-((5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)metil)imidazolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable o un estereoisómero del mismo, para usar como un medicamento.
- 10 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PRMT5, en donde la enfermedad o trastorno es cáncer, un trastorno sanguíneo, un trastorno metabólico, inflamación, enfermedad autoinmunitaria o hemoglobinopatía.
- 15 14. El compuesto para usar según la reivindicación 13, en donde el cáncer se selecciona de tumor sólido, tumor benigno o maligno, carcinoma de cerebro, riñón, pulmón, hígado, estómago, vagina, ovarios, esofágico, tumores gástricos, de mama, vejiga, colon, próstata, páncreas, cuello uterino, testículos, piel, hueso o tiroides; sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple, cáncer gastrointestinal, un tumor de cabeza y cuello, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia prostática, una neoplasia, adenoma, adenocarcinoma, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de pulmón queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células grandes, carcinoma de células renales, oligodendoglioma carcinoma de células claras de ovario, cristoadenocarcinoma seroso ovárico, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, Hodgkins y no Hodgkins, un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma papilar, seminoma, melanoma; carcinoma hematopoyético, neoplasias hematológicas seleccionadas de leucemia, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), DLBCL de tipo células B activadas, leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico crónico, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldenstrom (WM), linfoma esplénico de zona marginal, linfoma intravascular de células B grandes, plasmacitoma, mieloma múltiple y meduloblastoma; y el trastorno
- 20
- 25 sanguíneo se selecciona de anemia de células falciformes y beta-talasemia.