TÍTULO DE LA INVENCIÓN

INHIBIDORES DE METALO-BETA-LACTAMASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a inhibidores de metalo-β-lactamasa novedosos y a sus usos. Un uso preferido de los inhibidores de metalo-β-lactamasa es para reducir la resistencia bacteriana a antibióticos betalactámicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La resistencia bacteriana a antibióticos se ha convertido en una de las amenazas más graves para la asistencia sanitaria moderna. Las infecciones causadas por bacterias resistentes frecuentemente generan estancias hospitalarias más largas, mayor mortalidad y mayores costes de tratamiento. Véase, por ejemplo, Cohen, *Science* 1992, 257:1051-1055. La necesidad de nuevos antibióticos sigue aumentando porque las bacterias tienen una remarcable capacidad de desarrollar resistencia a nuevos agentes, que los vuelven rápidamente ineficaces. Véase, por ejemplo, Neu, *Science* 1992, 257: 1064-1073. La propagación de resistencia antibiótica se ha mencionado como pandémica. Una solución a la creciente amenaza a la salud pública requerirá un enfoque interdisciplinar. Véase, por ejemplo, Anderson, *Nature America* 1999, 5: 147-149. Véase también Bush *et al*., *Nature Reviews in Microbiology* 2011, 9: 894–896; Levy y Marshall, *Nature Medicine* 2004, 10: S122–S129; Livermore, *Clinical Infectious Diseases* 2003, 36: S11–S23; y Roberts *et al*., *Clinical Infectious Diseases* 2009, 49: 1175–1184.

La presente crisis ha impulsado diversos esfuerzos para dilucidar los mecanismos responsables de resistencia bacteriana. El uso extendido de penicilinas y cefalosporinas ha provocado el surgimiento de β-lactamasas, una familia de enzimas bacterianas que catalizan la hidrólisis del anillo β-lactama común a numerosos antibióticos actualmente usados. Véase, Coulton *et al*., *Progress in Medicinal Chemistry* 1994, 31: 297-349. Esta familia de β-lactamasas bacterianas se divide adicionalmente en cuatro subfamilias: familias A, C y D, que comprenden β-lactamasas que tienen una serina en el sitio activo que cataliza la hidrólisis de antibióticos betalactámicos, y la familia B que comprende de β-lactamasas que son metaloenzimas de zinc. La resistencia mediada por β-lactamasas es un aspecto crítico en el centro del desarrollo de resistencia bacteriana a antibióticos. Véase, Dudley, *Pharmacotherapy* 1995, 15: 9S-14S. El ácido clavulánico, que es un metabolito de *Streptomyces clavuligerus*, y dos inhibidores semi-sintéticos, sulbactam y tazobactam, son inhibidores de β-lactamasa semi-sintéticos o de producto natural actualmente disponibles. También se han descrito inhibidores sintéticos de β-lactamasa. Véase, las patentes de Estados Unidos n.º 5.698.577; 5.510.343; 6.472.406; Hubschwerlen *et al*., *J. Med. Chem.* 1998, 41: 3961; y Livermore *et al*., *J. Med. Chem*. 1997, 40: 335-343. Poole (*Cell. Mol. Life Sci.* 2004, 61: 2200-2223) proporciona una revisión de la resistencia de patógenos bacterianos a antibióticos betalactámicos y enfoques para superar la resistencia. Para

una revisión de inhibidores de metalo β-lactamasas, véase Fast y Sutton, *Biochimica et Biophysica Acta – Proteins and Proteomics* 2013, 1834(8): 1648-1659.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0199541 describe ciertos compuestos azabicíclicos incluyendo ciertas 7-oxo-6-diazabiciclo[3,2,1]octano-2-carboxamidas y su uso como agentes antibacterianos. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0157826 describe compuestos heterobicíclicos incluyendo ciertos derivados de carboxamida de diazepina y carboxilato de diazepina y su uso como antibacterianos e inhibidores de β-lactamasa. La publicación de solicitud de patente Internacional n.º WO 2008/039420 describe 7-oxo-2,6-diazabiciclo[3,2,0]heptano-6-sulfooxi-2-carboxamidas y su uso como inhibidores de β-lactamasa.

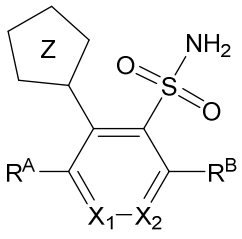
Zheng *et al*. (PLOS One 2013, 8(5), e62955) describen 2,5-bis-tetrazolilmetil-tiofenos sustituidos y su uso como inhibidores de β-lactamasa. La publicación de solicitud de patente China n.º CN103130686 A describe N,N'-diaril-ureas y su uso como inhibidores de metalo β-lactamasas. La publicación de solicitud de patente China n.º CN103191091 A describe arilsulfonamidas sustituidas y su uso como inhibidores de metalo β-lactamasas.

Las patentes de Estados Unidos n.º 4.786.311; 4.746.353; 4.838.925; las publicaciones de solicitud de patente Europea n.º EP204513, EP244166, y la publicación de solicitud de patente China n.º CN1095549A describen 2-(1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamidas sustituidas y su uso como herbicidas.

La publicación de solicitud de patente Internacional n.º WO 2015/112441 describe compuestos de 1*H*- y 2*H*-tetrazol-5-il sulfonamida sustituidos como inhibidores de metalo β-lactamasa.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de 1*H*- y 2*H*-tetrazol-5-il sulfonamida sustituidos y a compuestos relacionados que son inhibidores de metalo-β-lactamasa. Los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son útiles, por ejemplo, en combinación con antibióticos betalactámicos, y opcionalmente inhibidores de serina de β-lactamasa, para el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente infecciones bacterianas resistentes a antibióticos. Más particularmente, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I:




(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo, en la que

$X^1$ es N o CH;

$X^2$ es N o CH;

Z es tetrazolilo, en la que Z está unido a través de un enlace carbono a carbono al anillo núcleo de seis miembros que tiene $X_1$ y $X_2$;

$R^A$ es $–(CH_2)_n$-AryA1, $–(CH_2)_n$-HetA1, $–(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ o $–(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$, donde dicho $–(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ y $–(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NH_2$, –OH, –F y $–NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, $–CF_3$, $–NR^aR^b$ y $–OR^a$;

$R^1$ es

1) $–NH_2$;
2) $–NR^a$-alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, $–CF_3$, alquilo $C_1$-$C_6$, $–CH(NH_2)C(O)NH_2$, $–C(O)NR^aR^b$, –C(O)OH, $–(CH_2)_{1-2}NH_2$, $–NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–NHCH_2CH_2OCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
3) $–NR^a$C(O)alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, $–CF_3$, $–C(O)NR^aR^b$, –C(O)OH, $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–NHCH_2CH_2OCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
4) $–NR^a(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_3$-$C_6$, donde el cicloalquilo $C_3$-$C_6$ está opcionalmente sustituido con $–CH_2OH$ o $–NH_2$;
5) un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros unido a nitrógeno con 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros unido a nitrógeno con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O y S donde el anillo bicíclico puede estar puenteado, fusionado o ser espirocíclico, donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y el heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre: –F, $–NR^aR^b$, oxo, $–(CH_2)_{1-2}OH$, $–CH_2NH_2$, $–SO_2CH_3$, y alquilo $C_1$-$C_6$ y donde un átomo de azufre del anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo;
6) $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3$)$_n$-AryB1, donde el alquilo $C_1$-$C_3$ está opcionalmente sustituido con $–NH_2$; y
7) $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3$)$_n$-HetB1;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos del

anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

a) halógeno,
b) –alquilo $C_1$-$C_6$,
c) –CN,
d) $–CH_2OH$,
e) $–C(O)NR^aR^b$,
f) $–C(O)NH(CH_2)_{2\text{-}4}NH_2$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ y -–$(CH_2)_nOR^a$,
g) $–C(O)OR^a$,
h) $–(CH_2)_pNHR^a$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$,
i) $–(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$,
j) $–NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$,
k) $–NR^aSO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$,
l) $–NR^aSO_2$-ciclopropilo,
m) $–OR^a$,
n) oxo,
o) –Salquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$;
p) $–SO_2R^a$,
q) $–SO_2NR^aR^b$,
r) $–SO_2$NH-ciclopropilo,
s) –AryA2,
t) $–(CH_2)_nNR^a$AryA2,
u) $–C(O)NR^a$HetA2 y
v) –HetA2, y

2) un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S tiene opcionalmente uno o dos oxo sustituyentes y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre

a) halógeno;
b) alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes

seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$, –F y $-OR^a$;

c) $-(CH_2)_nCF_3$;

d) $-C(=NH)NH_2$;

e) –CN;

f) $-C(O)CF_3$;

g) $-C(O)NR^aR^b$;

h) $-C(O)NHCH_2C(O)OR^a$;

i) –C(O)NH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$,

j) $-C(O)OR^a$;

k) $-NR^aR^b$;

l) $-NHCH_2SO_3H$;

m) $-(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$;

n) –NHC(O)alquilo $C_1$-$C_6$;

o) $-NHC(O)NH_2$;

p) $-NHC(O)OR^a$;

q) $-NHSO_2CH_3$;

r) $-OR^a$;

s) oxo;

t) $-SO_2R^a$,

u) $-CH_2$-fenil-$OCH_3$; y

v) –HetA2;

HetA1 es dihidrotiopiranilo o tetrahidropiranilo;

AryA2 es un anillo monocíclico, aromático, de 5 a 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, N en forma de una sal cuaternaria, y S, o 4 átomos de N del anillo, opcionalmente sustituido con $-CH_2OH$, –COOH,–$CONH_2$, –C(O)Oalquilo $C_1$-$C_6$ y $-(CH_2)_pNHR^a$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$ y -–$OR^a$;

HetA2 es un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el S está opcionalmente sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $C_1$-$C_6$, –CN, –OH y oxo;

AryB1 es un anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo aromático, monocíclico, de 5 a 6 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N del anillo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre $-CF_3$, alquilo $C_1$-$C_6$, $-(CH_2)_nNH_2$ y $-OCH_3$; o

2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 átomos de N del anillo;

HetB1 es un anillo saturado seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2

heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde un átomo de N del anillo está opcionalmente en forma de una amina cuaternaria, donde el S está sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, $–C(O)OR^a$,$–(CH_2)_kNR^aR^b$, $–OR^a$ y oxo; o

2) un anillo bicíclico, de 6 a 10 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con –OH o $–NH_2$, donde el anillo bicíclico está enlazado o fusionado;

$R^a$ y $R^b$ son independientemente H o alquilo $C_1$-$C_6$;

k es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada n es independientemente 0 o 1; y

cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

Los compuestos de Fórmula I inhiben metalo-β lactamasas y pueden sinergizar los efectos antibacterianos de los antibióticos betalactámicos (por ejemplo, imipenem, ceftazidima, ceftolozano, y piperacilina) contra microorganismos normalmente resistentes a antibióticos betalactámicos como resultado de la presencia de metalo-β lactamasas. Los compuestos de la presente invención son eficaces contra metalo-β lactamasas y su combinación con un antibiótico betalactámico, tal como imipenem, ceftazidima, ceftolozano, o piperacilina, puede proporcionar tratamiento eficaz de infecciones bacterianas causadas por microorganismos que producen metalo-β lactamasa. Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, IA o IB con un antibiótico betalactámico, y opcionalmente uno o más inhibidores adicionales de β-lactamasa, adecuados para su uso contra bacterias productoras de metalo-β lactamasa tales como *Pseudomonas spp*. y *Klebsiella spp*. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores adicionales de β-lactamasa es un inhibidor de serina de β lactamasa (Clase A, C y D). La invención también incluye composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I, IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye adicionalmente métodos para tratar infecciones bacterianas e inhibir el crecimiento bacteriano mediante la administración de un compuesto de Fórmula I, IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que lo necesita, o mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende un compuesto e Fórmula I, IA o IB o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones, sub-realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la descripción consiguiente, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I, IA o IB donde los compuestos son inhibidores de metalo-β-lactamasa adecuados para su uso en combinación con antibióticos betalactámicos y opcionalmente inhibidores de β-lactamasa de clase A, C, y D para el tratamiento de infecciones bacterianas.

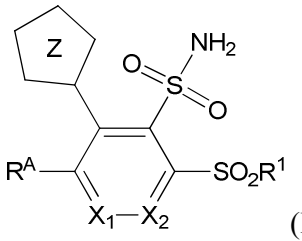
La invención se basa, en parte, en la presencia de un enlazador de azufre en la posición 6 del anillo central en forma de una sulfonamida. La presencia de un azufre en esta posición provoca potencia mejorada de la enzima en comparación con cuando el enlazador es carbono y también proporciona actividad mejorada sobre la dificultad de penetrar en las cepas bacterianas de *Pseudomonas*. La actividad mejorada en *Pseudomonas* probablemente se debe a una disminución en el flujo saliente desde las células como resultado del enlazador de sulfonamida.

En cada una de las diversas realizaciones de los compuestos de la invención descritos en el presente documento, cada variable que incluye las de Fórmulas I, IA y IB, y las diversas realizaciones de las mismas, se selecciona independientemente de las demás variables a menos que se indique otra cosa.

La presente invención incluye, para cada una de las diversas realizaciones de los compuestos de la invención descritos en el presente documento, incluyendo las de las Fórmulas I, IA y IB y las diversas realizaciones de las mismas y los compuestos de los ejemplos, todas las formas de los compuestos tales como, por ejemplo, cualquier solvato, hidrato, estereoisómero y tautómero de dichos compuestos y de cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Además, en los ejemplos descritos en el presente documento, los compuestos de la invención pueden representarse en forma de sal. En tales casos, debe entenderse que los compuestos de la invención incluyen las formas de ácido libre o de base libre de dichas sales, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dichas formas de ácido libre o de base libre. Además, en los casos en los que están presentes dentro del mismo compuesto un grupo ácido tal como tetrazol y un grupo básico tal como una amina, estos compuestos pueden representarse en el presente documento por conveniencia como las formas de ácido libre y de base libre, pero debe entenderse que también puede ser una alternativa representarlos en sus formas zwitteriónicas en las que el tetrazol tiene una carga negativa y la amina tiene una carga positiva, que también se incluyen como compuestos de la invención.

<u>Los Compuestos de Fórmula (I):</u>

En un aspecto, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I:




(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que $X_1$, $X_2$, Z, $R^A$ y $R^1$ son como se definen en el presente documento para los Compuestos de Fórmula (I) (es decir, como se definen en el Sumario de la Invención); donde los compuestos pueden ser adecuados para su uso para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Una primera realización de la invención (Realización E1) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$, $X_2$, Z, $R^A$ y $R^1$ son como se han definido en la Fórmula (I) en el Sumario de la Invención.

Una segunda realización (Realización E2) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es CH, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una tercera realización (Realización E3) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es N, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuarta realización (Realización E4) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es CH, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una quinta realización (Realización E5) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es N, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una sexta realización (Realización E6) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es $–(CH_2)_n$-AryA1 y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una séptima realización (Realización E7) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es $–(CH_2)_n$-HetA1 y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una octava realización (Realización E8) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es $–(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$, donde dicho $–(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NH_2$, –OH, –F y $–NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, –

$CF_3$,–$NR^aR^b$ y –$OR^a$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

En una sub-realización de la Realización E8, –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sin sustituir. En otra sub-realización de la Realización E8, –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 1 sustituyente. En otra sub-realización de la Realización E8, –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 2 sustituyentes. En otra sub-realización de la Realización E8, –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 3 sustituyentes.

En otra sub-realización de la Realización E8 –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de $NH_2$.

En una sub-realización adicional de la Realización E8 –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –OH.

En otra sub-realización adicional de la Realización E8 –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –F.

En una sub-realización de la Realización E8 –$(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –$NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, –$CF_3$,–$NR^aR^b$ y –$OR^a$.

Una novena realización (Realización E9) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$, donde –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre –$NH_2$, –OH, –F y –$NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, –$CF_3$,–$NR^aR^b$ y –$OR^a$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

En una sub-realización de la Realización E9, –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sin sustituir. En otra sub-realización de la Realización E9, –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 1 sustituyente. En otra sub-realización de la Realización E9, –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 2 sustituyentes. En otra sub-realización de la Realización E9, –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con 3 sustituyentes.

En otra sub-realización de la Realización E9 –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de $NH_2$.

En una sub-realización adicional de la Realización E9 –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –OH.

En otra sub-realización adicional de la Realización E9 –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –F.

En una sub-realización de la Realización E9 –$(CH_2)_n$-cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ está sustituido con al menos una aparición de –$NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, –$CF_3$,–$NR^aR^b$ y –$OR^a$.

Una décima realización (Realización E10) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la

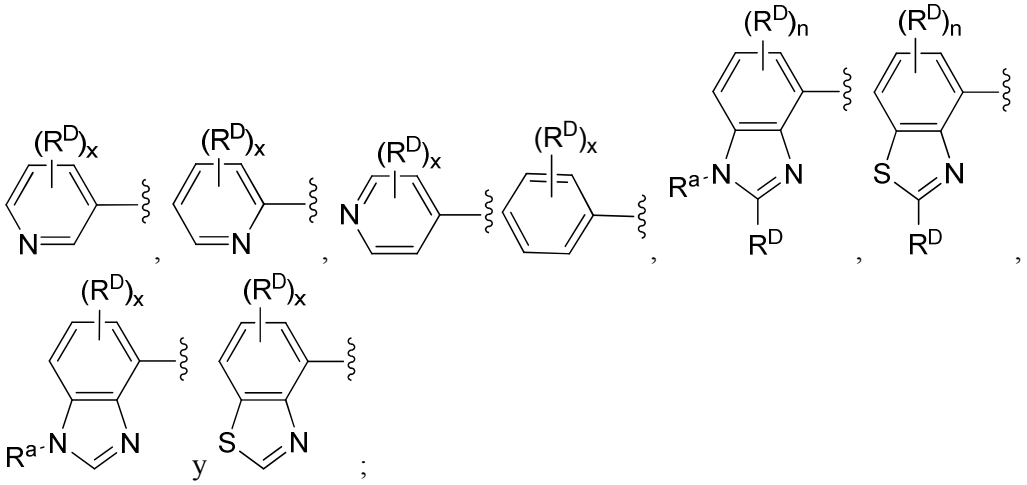
Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es AryA1 y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una undécima realización (Realización E11) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es cicloalquilo $C_4$-$C_6$ opcionalmente sustituido con $–NH_2$ o $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una duodécima realización (Realización E12) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ opcionalmente sustituido con $–NH_2$ o $NHC(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

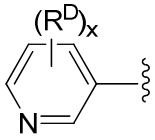
Una decimotercera realización (Realización E13) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es HetA1 y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una decimocuarta realización (Realización E14) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$: se selecciona entre el grupo que consiste en:



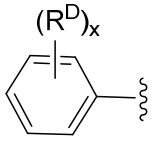
$R^D$ es F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, cada x es independientemente 0, 1 o 2, n es 0 o 1, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una decimoquinta realización (Realización E15) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:



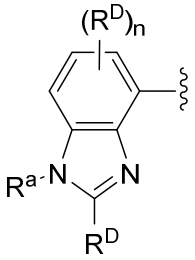
$R^D$ es F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, cada x es independientemente 0, 1 o 2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una decimosexta realización (Realización E16) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:



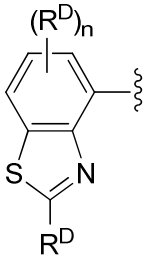
$R^D$ es F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, cada x es independientemente 0, 1 o 2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una decimoséptima realización (Realización E17) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:



$R^D$ es –F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, x es 0, 1 o 2, n es 0 o 1, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una decimoctava realización (Realización E18) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:

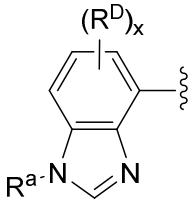


$R^D$ es F, –alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, x es 0, 1 o 2, n es 0 o 1, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

En sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, n es 0.

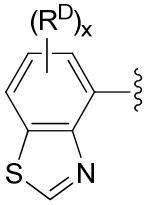
En otras sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es $NH_2$. En otras sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es $–(CH_2)_xNHR^a$. Aún en otras sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es metilo. En otras sub-realizaciones más de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es $–CH_2NH_2$. Aún en otras sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es –F. Todavía en otras sub-realizaciones más de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$. En otras sub-realizaciones de las Realizaciones E17 y E18, al menos una aparición de $R^D$ es –alquilo $C_1$-$C_6$.

Una decimonovena realización (Realización E19) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:



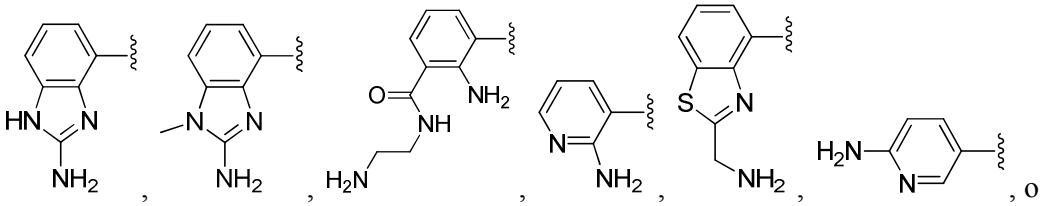
$R^D$ es F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, cada x es independientemente 0, 1 o 2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

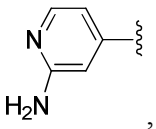
Una vigésima realización (Realización E20) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:



$R^D$ es F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–NHR^a$ o $–(CH_2)_xNHR^a$, cada x es independientemente 0, 1 o 2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimoprimera (Realización E21) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es:





, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimosegunda realización (Realización E22) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es un anillo monocíclico, aromático, de 5 a 6 miembros, con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre: halógeno, –alquilo $C_1$-$C_6$, –CN, $–CH_2OH$, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)NH(CH_2)_{2\text{-}4}NH_2$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ y -–$(CH_2)_nOR^a$, $–C(O)OR^a$, $–(CH_2)_pNHR^a$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$, $–(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$, $–NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$, $–NR^aSO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$, $–NR^aSO_2$-ciclopropilo, $–OR^a$, oxo, –Salquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$ o -–$OR^a$; $–SO_2R^a$, $–SO_2NR^aR^b$, $–SO_2$NH-ciclopropilo, –AryA2, $–(CH_2)_nNR^a$AryA2, $–C(O)NR^a$HetA2 y –HetA2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimotercera realización (Realización E23) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es un sistema de anillo aromático, bicíclico, de 8 a 10 miembros, con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno; alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre $–NR^aR^b$, –F y $–OR^a$; $–(CH_2)_nCF_3$; $–C(=NH)NH_2$; –CN; $C(O)CF_3$; $–C(O)NR^aR^b$; $–C(O)NHCH_2C(O)OR^a$; $–C(O)$NH-alquilo $C_2$-$C_4$-$NH_2$, $–C(O)OR^a$; $–NR^aR^b$; $–NHCH_2SO_3H$; $–(CH_2)_nNHC(=NH)NH_2$; $–NHC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$; $–NHC(O)NH_2$; $–NHC(O)OR^a$; $–NHSO_2CH_3$; $–OR^a$; oxo; $–SO_2R^a$, $–CH_2$-fenil-$OCH_3$; y –HetA2; y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimocuarta realización (Realización E24) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es dihidrotiopiranilo, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimoquinta realización (Realización E25) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es

tetrahidropiranilo, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimosexta realización (Realización E26) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimoséptima realización (Realización E27) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NR^a$-alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, $–CF_3$, alquilo $C_1$-$C_6$, $–CH(NH_2)C(O)NH_2$, $–C(O)NR^aR^b$, –C(O)OH, $–(CH_2)_{1-2}NH_2$, $–NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–NHCH_2CH_2OCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{2-3}NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimoctava realización (Realización E28) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NR^aC(O)$alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, $–CF_3$, $–C(O)NR^aR^b$, –C(O)OH, $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–NHCH_2CH_2OCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{2-3}NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una vigesimonovena realización (Realización E29) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NR^a(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_3$-$C_6$, donde el cicloalquilo $C_3$-$C_6$ está opcionalmente sustituido con $–CH_2OH$ o $–NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigésima realización (Realización E30) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros unido a nitrógeno con 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros unido a nitrógeno con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O y S donde el anillo bicíclico puede estar puenteado, fusionado o ser espirocíclico, donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y el heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre: –F, $–NR^aR^b$, oxo, $–(CH_2)_{1-2}OH$, $–CH_2NH_2$, $–SO_2CH_3$, y alquilo $C_1$-$C_6$

y donde un átomo de azufre del anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimoprimera realización (Realización E31) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3)_n$-AryB1, donde el alquilo $C_1$-$C_3$ está opcionalmente sustituido con $–NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

En una sub-realización de la Realización E31, $R^a$ es H y AryB1 es un anillo aromático, monocíclico, de 5 a 6 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N en el anillo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre $–CF_3$, alquilo $C_1$-$C_6$, $–(CH_2)_nNH_2$ y $–OCH_3$.

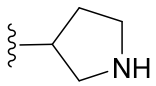
En una sub-realización adicional de la Realización E31, $R^a$ es H y AryB1 es un sistema de anillo aromático, bicíclico, de 9 miembros, con 2 átomos de N en el anillo.

Una trigesimosegunda realización (Realización E32) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3)_n$-HetB1 y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

En una sub-realización de la Realización E32, $R^a$ es H y HetB1 es un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde un átomo de N en el anillo está opcionalmente en forma de una amina cuaternaria, donde el S está sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre –F, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, $–C(O)OR^a$,$–(CH_2)_kNR^aR^b$, $–OR^a$, y oxo.

En otra sub-realización de la Realización E32, $R^a$ es H y HetB1 es un anillo bicíclico, saturado, de 6 a 10 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con –OH o $–NH_2$, donde el anillo bicíclico está enlazado o fusionado.

En otra sub-realización de la Realización E32, $R^a$ es H y HetB1 es:




y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimotercera realización (Realización E33) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es –NH-HetB1 opcionalmente sustituido con $NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimocuarta realización (Realización E34) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es NH-alquil $C_1$-$C_3$-$NH_2$, opcionalmente sustituido con $–CH_3$, –OH o $–NH_2$ y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimoquinta realización (Realización E35) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es NH-HetB1, donde HetB1 es un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con $–NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimosexta realización (Realización E36) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NH(CH_2)_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimoséptima realización (Realización E37) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NHCH(CH_2NH_2)CH_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una trigesimooctava realización (Realización E38) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NHCH_2CH(OH)CH_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

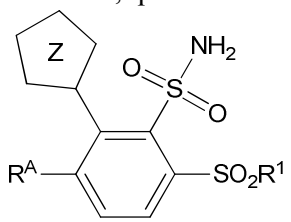
Una trigesimonovena realización (Realización E39) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NHCH_2CH(NH_2)CH_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragésima realización (Realización E40) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NHCH(CH_2OH)CH_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragesimoprimera realización (Realización E41) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es $–NHCH(CH_3)CH_2NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragesimosegunda realización (Realización E42) es un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que $X_1$ es como se ha definido en la Realización E2 o E3, $X_2$ es como se ha definido en la Realización E4 o E5, $R^A$ es como se ha definido en cualquiera de las Realizaciones E6-E25, $R^1$ es –NH2, –NH-HetB1 anillo bicíclico, saturado, opcionalmente sustituido con $–NH_2$ o –NH-alquil $C_2$-$C_3$-$NH_2$, opcionalmente sustituido con $–CH_3$, –OH o $–NH_2$, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragesimotercera realización (Realización E43) es un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IA:




(IA)

en la que:

$R^A$ es AryA1, cicloalquilo $C_4$-$C_6$ o cicloalquenilo $C_4$-$C_6$, donde dichos cicloalquilo $C_4$-$C_6$ y cicloalquenilo $C_4$-$C_6$ están opcionalmente sustituidos con $–NH_2$ o $NHC(O)(CH_2)_{1\text{-}3}NH_2$;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

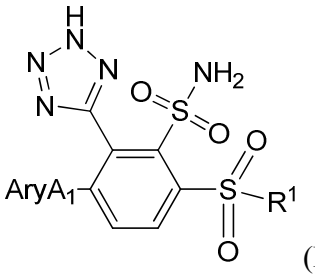
1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y S, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
   a) F,
   b) –alquilo $C_1$-$C_6$,
   c) –CN,
   d) $–CH_2OH$,
   e) $–C(O)NR^aR^b$,
   f) $–C(O)NH(CH_2)_{2\text{-}4}NH_2$,
   g) $–C(O)OR^a$,
   h) $–(CH_2)_nNHR^a$,
   i) $–NHC(=NH)NH_2$;
   j) $–NHC(O)CH_3$;
   k) $–NR^aSO_2$-alquilo $C_1$-$C_6$,

l) –$NHSO_2$-ciclopropilo,
m) –$OR^a$,
n) –$SO_2NR^aR^b$,
o) –Salquilo $C_1$-$C_6$,
p) –$SO_2$NH-ciclopropilo,
q) –AryA2,
r) –$(CH_2)_nNR^a$AryA2,
s) –$C(O)NR^a$HetA2 y
t) –HetA2, y

2) un anillo bicíclico, de 8 a 10 miembros, con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo $C_1$-$C_6$, $–CH_2CF_3$, $–CF_2CH_2NH_2$, $–CF_3$, $–C(=NH)NH_2$, $–CH(NH_2)CH_3$, –CN, $–C(O)CF_3$, $–C(O)NR^aR^b$, $–C(O)NHCH_2C(O)OR^a$, $–C(O)OR^a$, $–(CH_2)_{0-2}NR^aR^b$, $–NHC(O)CH_3$, $–NHC(O)NH_2$, $–NHC(O)OR^a$, $–NHCH_2SO_3H$, $–NHSO_2CH_3$, $–OR^a$, oxo, $–CH_2$-fenil-$OCH_3$ y –HetA2;

donde todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragesimocuarta realización (Realización E44) es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IB:




(IB)

en la que:

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0 o 1 átomo de N en el anillo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,–alquilo $C_1$-$C_6$, –CONH-alquil $C_{2-4}$-$NH_2$ o $–NHR^a$; o

2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre N y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo $C_1$-$C_6$ y $–(CH_2)_xNR^aR^b$;

$R^1$ es

1) $–NH_2$;

2) $–NR^a$-alquilo $C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes F y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $–CF_3$, $–CH(NH_2)C(O)NH_2$; $–C(O)NR^aR^b$; –C(O)OH; $–NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–NHCH_2CH_2OCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{2-3}NH_2$;

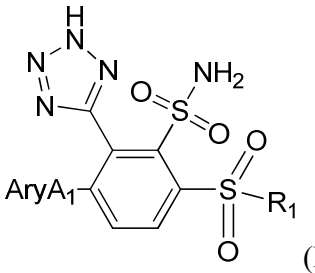
3) $–NR^a(CH_2)_n$-cicloalquilo $C_3$-$C_6$, donde el cicloalquilo $C_3$-$C_6$ está opcionalmente sustituido con $–CH_2OH$ o $–NH_2$;

4) $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3)_n$-AryB1; y

5) $–NR^a$-(alquil $C_1$-$C_3)_n$-HetB1;

$R^a$ y $R^b$ son H o $–CH_3$; x es 0, 1 o 2, y todas las demás variables son como se han definido en la Realización E1.

Una cuadragesimoquinta realización (Realización E45) es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula (IB):




(IB)

en la que:

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0 o 1 átomo de N en el anillo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F,
–alquilo $C_1$-$C_6$, $–CONH$-alquil $C_{2-4}$-$NH_2$ o $–NHR^a$; o

2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre N y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo $C_1$-$C_6$, y
$–(CH_2)_{0-2}NR^aR^b$;

$R^1$ es

1) $–NH_2$;

2) $–NR^a$-alquilo $C_1$-$C_6$ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes F y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $–CF_3$, $–CH(NH_2)C(O)NH_2$; $–C(O)NR^aR^b$; –C(O)OH; $–NR^aR^b$, $–N^+R^aR^bCH_3$, $–OR^a$ y $–O(CH_2)_{1-2}NH_2$;

3) $–NR^a(CH_2)_{0-1}$-cicloalquilo $C_{3-6}$, donde el cicloalquilo $C_{3-6}$ está

opcionalmente sustituido con $–CH_2OH$ o $–NH_2$;

4) $–NR^a$-alquil $C_{0-3}$-AryB1; y

5) $–NR^a$-alquil $C_{0-3}$-HetB1;

HetB1 es:

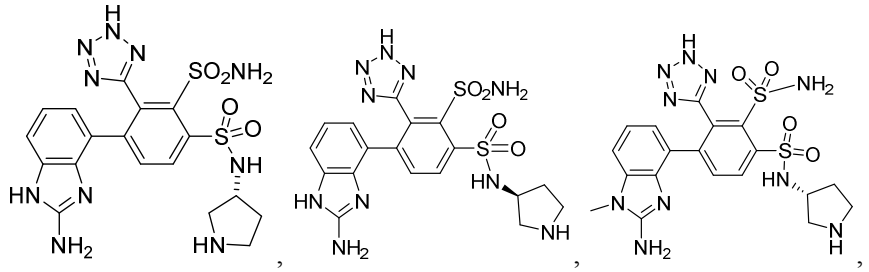
1) un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el S está sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo $C_1$-$C_6$, hidroxialquilo $C_1$-$C_6$, $–NR^aR^b$, –OH, alcoxi $C_{1-6}$, $–C(O)OR^a$ y oxo; o

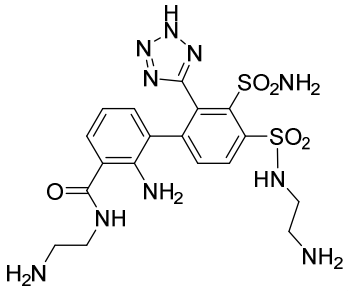
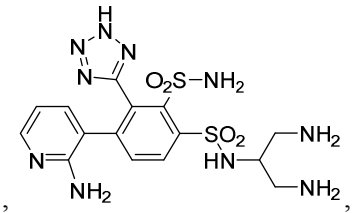
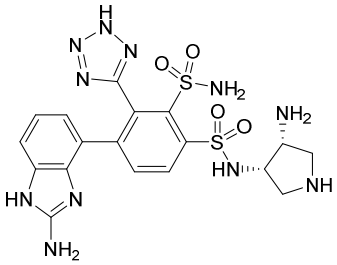
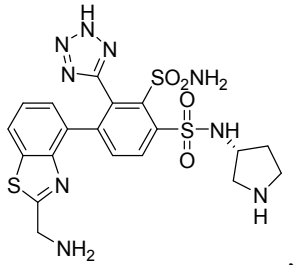
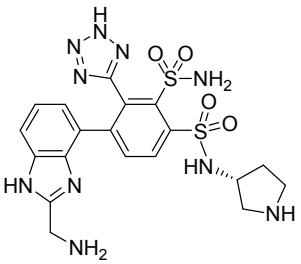
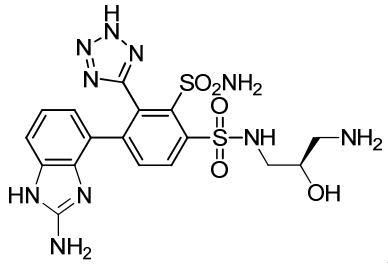
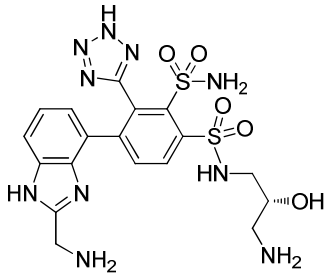
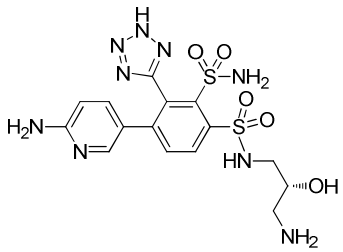
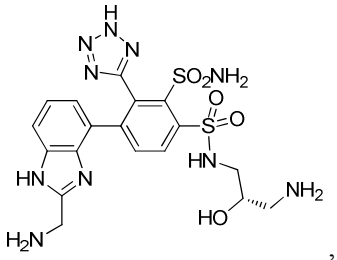
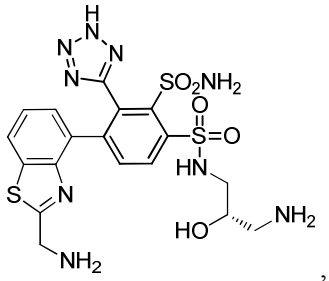
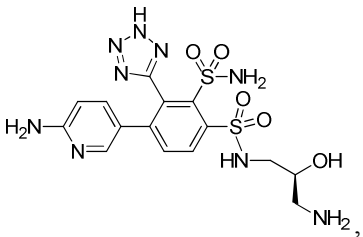
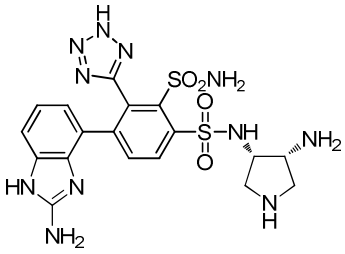
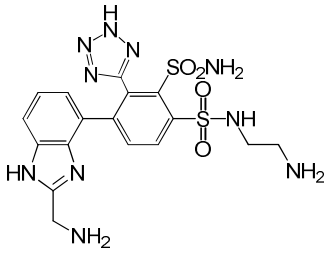
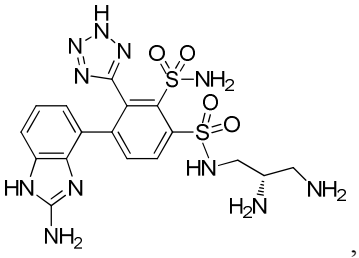
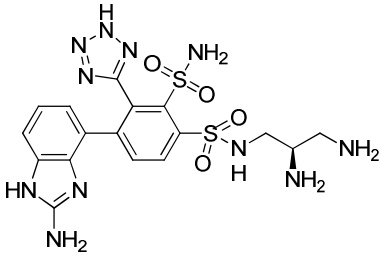
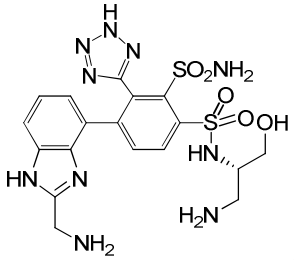
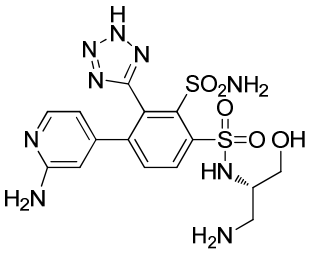
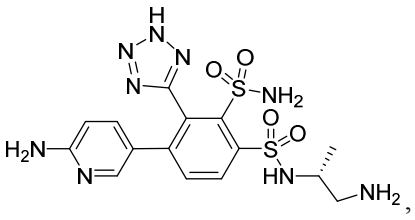
2) un anillo bicíclico de 6 a 8 miembros con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con
–OH o $–NH_2$, donde el anillo bicíclico está enlazado o fusionado;

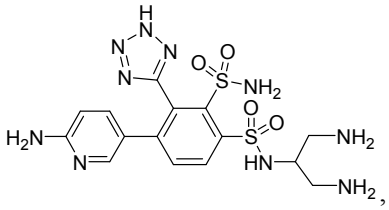
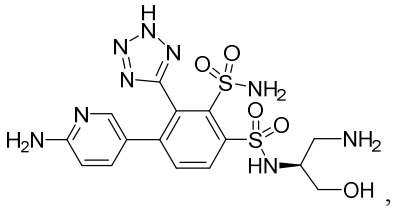
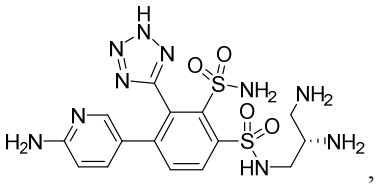
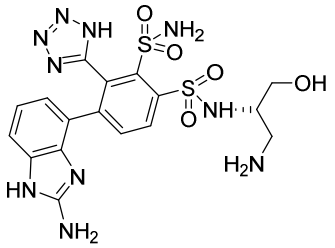
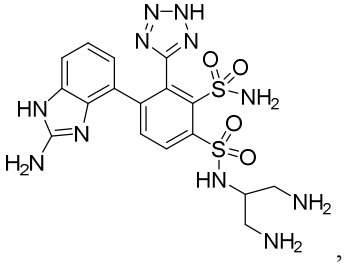
$R^a$ y $R^b$ son H o $–CH_3$, y todas las demás variables son como se han proporcionado en la Realización E1.

Una cuadragesimosexta realización de la invención (Realización E46) es: (1) un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de los compuestos numerados 1-500 en los Ejemplos del presente documento, (2) la forma de ácido libre o de base libre (cuando está presente un grupo amina básico) de cualquier compuesto numerado 1-500 en el presente documento que se representa como una sal, (3) la forma zwitteriónica de cualquiera de los compuestos 1-500 que contiene un grupo amina básico, donde le tetrazol tiene una carga negativa y el grupo amina tiene una carga positiva, o (4) una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en (1), (2) y/o (3).

Una cuadragesimoséptima realización de la invención (Realización E47) es un compuesto que tiene la estructura:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

o

,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) La composición farmacéutica de (a), que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un antibiótico betalactámico y que adicionalmente comprende opcionalmente una cantidad eficaz de un compuesto que es un inhibidor de β-lactamasa de clase A, un inhibidor de β-lactamasa de clase C y/o un inhibidor de β-lactamasa de clase D.

(c) La composición farmacéutica de (b), donde el antibiótico betalactámico se selecciona del grupo que consiste en imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima, ceftolozano y ceftazidima, y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D se selecciona del grupo que consiste en relebactam, avibactam, vaborbactam, tazobactam, sulbactam, ácido clavulánico o CB-618.

(d) La composición farmacéutica de (b), donde el antibiótico betalactámico es imipenem.

(e) La composición farmacéutica de (b), donde el antibiótico betalactámico es ceftazidima.

(f) La composición farmacéutica de (b), donde el antibiótico betalactámico es ceftolozano.

(g) La composición farmacéutica de (b), donde el antibiótico betalactámico es piperacilina.

(h) La composición farmacéutica de (a), que comprende adicionalmente cantidades eficaces de un antibiótico betalactámico, un inhibidor de la deshidropeptidasa renal (DHP), y opcionalmente, un inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D.

(i) La composición farmacéutica de (h), donde el antibiótico betalactámico es imipenem, el inhibidor de DHP es cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la

misma, y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D es relebactam.

(j) Una combinación de cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antibiótico betalactámico, y opcionalmente, un inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D.

(k) La combinación de (j), donde el antibiótico betalactámico se selecciona del grupo que consiste en imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima, ceftolozano y ceftazidima.

(l) La combinación de (j), donde el antibiótico betalactámico es imipenem, opcionalmente en combinación con cilistatina y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C, D es relebactam.

(m) La combinación de (j), donde el antibiótico betalactámico es ceftazidima y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C, D es avibactam.

(n) La combinación de (j), donde el antibiótico betalactámico es ceftolozano y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C, D es avibactam o relebactam.

(o) La combinación de (j), donde el antibiótico betalactámico es piperacilina.

(p) Una combinación de cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antibiótico betalactámico, un inhibidor de DHP, y opcionalmente un inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D.

(q) La combinación de (p), donde el antibiótico betalactámico es imipenem, el inhibidor de DHP es cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el inhibidor de β-lactamasa de clase A, C y D es relebactam.

(r) Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de un antibiótico betalactámico.

(s) Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA o IB como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con cantidades eficaces de un antibiótico betalactámico y un inhibidor de DHP.

(t) Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h) o (i).

(u) Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la

combinación de (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), o (q).

(v) Un método para tratar una infección bacteriana expuesta en (r), (s), (t), o (u) donde la infección bacteriana se debe a *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp*., *Enterobacter spp., Escherichia spp., Morganella spp., Citrobacter spp., Serratia, spp.* o *Acitenobacter spp.*

La presente invención también incluye un compuesto de Fórmula I, IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (i) para su uso en, (ii) para su uso en un medicamento para, o (iii) para su uso en la preparación (o fabricación) de un medicamento para inhibir la actividad beta-lactamasa o tratar una infección bacteriana. En estos usos, los compuestos de la presente invención pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más antibióticos betalactámicos, y adicionalmente pueden emplearse en combinación con un inhibidor de serina β-lactamasa de clase A, C y/o D y/o uno o más inhibidores de DHP.

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y métodos expuestos en (a)-(v) anteriores y los usos expuestos en párrafo precedente, donde el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, sub-realizaciones, clases o sub-clases descritas anteriormente. El compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en estas realizaciones. Además, puede usarse opcionalmente el compuesto en forma de un profármaco que libere el compuesto precursor activo después de dosificación por administración intravenosa u oral.

En las realizaciones de los compuestos y sales proporcionados anteriormente, debe entenderse que cada realización puede combinarse con una o más realizaciones diferentes, en la medida en que dicha combinación proporcione un compuesto estable o sal y sea coherente con la descripción de las realizaciones. Debe entenderse adicionalmente que las realizaciones de composiciones y métodos proporcionados como (a) a (v) anteriores incluyen todas las realizaciones de los compuestos y/o sales, incluyendo aquellas realizaciones como resultado de combinaciones de realizaciones.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, combinaciones, métodos y usos expuestos en los párrafos precedentes, donde el compuesto de la presente invención o su sal empleada en los mismos está sustancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, IA o IB o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que la expresión "sustancialmente puro" es en referencia a un compuesto de Fórmula I, IA o IB o a su sal *per se*; es decir, la pureza del ingrediente activo en la composición.

<u>Definiciones y abreviaturas:</u>

La expresión “inhibidor de β-lactamasa " se refiere a un compuesto que es capaz de inhibir la actividad enzimática de β-lactamasas. Como se usa en este documento, inhibir la

actividad β-lactamasa significa inhibir la actividad de una β-lactamasa de clase A, C y/o D. Para aplicaciones antimicrobianas se consigue preferiblemente una inhibición a una concentración inhibidora del 50 % en o por debajo de aproximadamente 100 microgramos/ml, o en o por debajo de aproximadamente 50 microgramos/ml, o en o por debajo de aproximadamente 25 microgramos/ml. Las expresiones β-lactamasas de "clase A", "clase B", "clase C", y "clase D" son comprendidas por los expertos en la técnica y se describen en S. G. Waley, β-lactamasa: mechanisms of action, en The Chemistry of β-Lactams, M. I. Page, Ed.; Chapman y Hall, Londres, (1992) 198-228.

La expresión “inhibidor de metalo-β-lactamasa" se refiere a un compuesto que es capaz de inhibir la actividad de metalo-β-lactamasa. Como se usa en el presente documento, inhibir la actividad de metalo-β-lactamasa significa inhibir la actividad de una metalo-β-lactamasa de clase B. Para aplicaciones antimicrobianas se consigue preferiblemente una inhibición a una concentración inhibidora del 50 % a o por debajo de aproximadamente 100 µg/ml, o a o por debajo de aproximadamente 50 µg/ml, o a o por debajo de aproximadamente 25 µg/ml.

La expresión "metalo-β-lactamasa" se refiere a indica una metaloproteína capaz de inactivar un antibiótico betalactámico. La β-lactamasa puede ser una enzima que cataliza la hidrólisis del anillo betalactámico de un antibiótico betalactámico. En este documento, son de particular interés las metalo-β-lactamasas. La metalo-β-lactamasa puede ser, por ejemplo, una metalo-β-lactamasa de zinc. Las β-lactamasas de interés incluyen las descritas, por ejemplo, en S. G. Waley, β-lactamase: mechanisms of action, en The Chemistry of β-Lactams, M. I. Page, Ed.; Chapman y Hall, Londres, (1992) 198-228. Las β-lactamasas de particular interés en este documento incluyen metalo-β-lactamasas de *Escherichia coli* (tal como Metalo- β-lactamasa de Nueva Delhi, NDM), *Serratia marcescens* (tal como IMP), *Klebsiella spp.* (tal como metalo-β-lactamasa codificada por integrón Verona, VIM) y *Pseudomonas spp* (tal como metalo-β-lactamasa codificada por integrón Verona, VIM). Metalo-β-lactamasas adicionales de interés en este documento incluyen enzimas tipo SPM, GIM, SIM, KHM, AIM, DIM, SMB, TMB, y FIM.

El término "antibiótico" se refiere a un compuesto o composición que disminuye la viabilidad de un microorganismo, o que inhibe el crecimiento o proliferación de un microorganismo. La expresión "inhibe el crecimiento o proliferación" significa aumentar el tiempo de generación (es decir, el tiempo necesario para que la célula bacteriana se divida o para que la población se duplique) en al menos aproximadamente 2 veces. Los antibióticos preferidos son aquellos que pueden aumentar el tiempo de generación en al menos aproximadamente 10 veces o más (por ejemplo, en al menos aproximadamente 100 veces o incluso indefinidamente, como en muerte celular total). Como se usa en esta descripción, un antibiótico pretende incluir adicionalmente un agente antimicrobiano, bacteriostático, o bactericida. Ejemplos de antibióticos adecuados para su uso con respecto a la presente invención incluyen penicilinas, cefalosporinas y carbapenems.

La expresión "antibiótico betalactámico" se refiere a un compuesto con propiedades antibióticas que contiene funcionalidad β-lactama. Ejemplos no limitantes de antibióticos betalactámicos útiles con respecto a la invención incluyen penicilinas, cefalosporinas, penems, carbapenems, y monobactams.

El término "aproximadamente", cuando modifica la cantidad (por ejemplo, kg, l, o equivalentes) de una sustancia o composición, o el valor de una propiedad física, o el valor de un parámetro que caracteriza una etapa de proceso (por ejemplo, la temperatura a la cual se realiza una etapa del proceso), o similares, se refiere a una variación en la cantidad numérica que puede aparecer, por ejemplo, a través de procedimientos típicos de medición, manipulación y muestreo implicados en la preparación, caracterización y/o uso de la sustancia o composición; a través de error accidental en estos procedimientos; a través de diferencias en la fabricación, fuente, o pureza de los ingredientes empleados para preparar o usar las composiciones o realizar los procedimientos; y similares. En ciertas realizaciones, “aproximadamente” puede significar una variación de ± 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, o 5,0 de la unidad apropiada. En ciertas realizaciones, “aproximadamente” puede significar una variación del ± 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, o 20 %.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula I, IA o IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió originalmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores, sub-realizaciones, aspectos, clases o sub-clases, donde el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Como se usa en este documento "sustancialmente pura" significa que adecuadamente al menos aproximadamente el 60 % en peso, típicamente al menos aproximadamente el 70 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente el 80 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente el 90 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 90 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso), incluso más preferiblemente al menos aproximadamente el 95 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 95 % en peso a aproximadamente el 99 % en peso, o de aproximadamente el 98 % en peso al 100 % en peso), y más preferiblemente al menos aproximadamente el 99 % en peso (por ejemplo, el 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I, IA o IB o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción que produce el compuesto o sal) consiste en el compuesto o sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales puede determinarse usando un método convencional de análisis tal como cromatografía en capa fina, electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento, y/o espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas a nivel de pureza determinada, entonces prevalece el método que proporciona el mayor nivel de pureza. Un compuesto o sal del 100 % de pureza es uno que está libre de impurezas detectables determinado por un método convencional de análisis.

Con respecto a un compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y puede aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros, un compuesto

sustancialmente puro puede ser una mezcla sustancialmente pura de los estereoisómeros o un diastereómero o enantiómero individual sustancialmente puro a menos que se indique expresamente lo contrario. La presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I, IA y IB. A menos que se indique la estereoquímica específica, la presente invención pretende comprender todas esas formas isoméricas de estos compuestos. Todos los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I, IA y IB pueden tener independientemente entre sí la configuración (R) o al configuración (S). Cuando se representan enlaces al carbono quiral en forma de líneas rectas en las Fórmulas estructurales de la invención, se entiende que dentro de la Fórmula se incluyen las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto ambos enantiómeros y mezclas de los mismos. De forma análoga, cuando un compuesto nombrado se indica sin una designación quiral para un carbono quiral, se entiende que se incluyen por el nombre las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos. La producción de estereoisómeros específicos o mezclas de los mismos puede identificarse en los Ejemplos cuando se obtuvieron dichos estereoisómeros o mezclas, pero esto no limita de ningún modo la inclusión de todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos, que están dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye todos os enantiómeros y diastereómeros posibles y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por tanto, los enantiómeros son un objeto de la invención en forma enantioméricamente pura, tanto en forma de antípodas levógiras como dextrógiras, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans así como mezclas de las mismas en todas las proporciones. La preparación de estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, por separación de una mezcla por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis o por síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en una etapa intermedia durante la síntesis de un compuesto de Fórmula I, IA y IB o puede realizarse sobre un producto racémico final. La estereoquímica absoluta puede determinarse por cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro estereogénico de configuración conocida. A menos que se indique un isómero particular, sal, solvato (incluyendo hidratos) o forma solvatada de dicho racemato, enantiómero, diastereómero o tautómero, la presente invención incluye todos estos isómeros, así como sales, solvatos (incluyendo hidratos) y formas solvatadas de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y tautómeros y mezclas de los mismos.

"Alquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas combinaciones de las mismas, a menos que la cadena carbono se defina de otro

modo. Otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi y alcanoílo, también pueden ser lineales o ramificados, o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena carbono se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares.

"Aminoalquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas que están sustituidas con un grupo amino que puede ser terminal ($-NH_2$) o interno (-NH-).

"Hidroxialquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas que están sustituidas con un grupo hidroxilo (-OH).

"Diaminoalquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas que están sustituidas con dos grupos amino ($-NH_2$).

"Dihidroxialquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas que están sustituidas con dos grupos hidroxilo (-OH).

"Hidroxiaminoalquilo" se refiere a cadenas carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas que están sustituidas con un grupo hidroxilo (-OH) y un grupo amino ($-NH_2$).

"Alquenilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares.

“Sistema anular aromático” significa anillo o sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico aromático que contiene 5-14 átomos en el anillo, en el que al menos uno de los anillos es aromático. El término puede usarse para describir un anillo carbocíclico condensado a un grupo arilo. Por ejemplo, un cicloalquilo de 5-7 miembros puede condensarse a través de dos átomos adyacentes en el anillo a un heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. En otro ejemplo, un anillo heteromonocíclico está condensado a través de dos átomos en el anillo a un fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S. En el caso de un anillo heteromonocíclico que contiene uno o más átomos N, el N puede estar en forma de amina cuaternaria. En ciertas realizaciones, un átomo N del anillo puede estar en forma de un N-óxido.

"Arilo" significa un anillo o sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico carbocíclico aromático que contiene 5-14 átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización de la presente invención, arilo es fenilo.

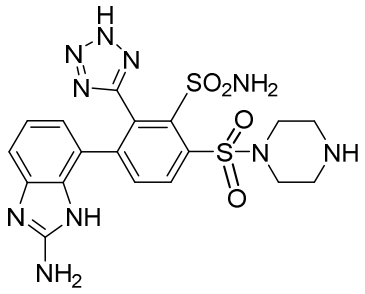
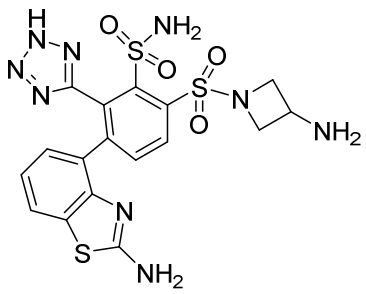
"Cicloalquilo" significa un anillo saturado monocíclico, bicíclico o puenteado carbocíclico, que tiene un número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de

cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. En una realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona entre: ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

"Cicloalquenilo" significa un anillo carbocíclico no aromático monocíclico o bicíclico que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooxtenilo y similares.

"Cicloheteroalquilo" o "heterocicloalquilo" significa un anillo o sistema de anillo carbocíclico, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico no aromático, bicíclico (incluyendo espirocíclico) o puenteado, que comprende de 3 a aproximadamente 11 átomos de anillo, que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, S y O y el resto de los átomos del anillo son átomos de carbono. El átomo de nitrógeno o azufre del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente oxidado para dar el N-óxido, S-óxido o S-dióxido correspondiente. Un grupo heterocicloalquilo puede estar unido a través de un carbono del anillo, o un átomo de nitrógeno del anillo, a menos que se especifique lo contrario. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o en el nitrógeno o nitrógenos del anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de anillo (un grupo "heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 7 miembros"). En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 átomos de anillo (un grupo "heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 7 miembros"). En otras realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es bicíclico y tiene 7-10 átomos de anillo, 8-10 átomos de anillo, o 9 o 10 átomos de anillo (un grupo "heterocicloalquilo bicíclico de 9 10 miembros"). Aún en otra realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico y tiene 5 o 6 átomos de anillo. En una realización, un grupo heterocicloalquilo es monocíclico. En otra realización, un grupo heterocicloalquilo es bicíclico. No hay ningún átomo de oxígeno y/o azufre adyacente presente en el sistema de anillo. Los ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahidrofurano, piperazina, piperidina, morfolina, oxetano, tetrahidropirano, indolinilo, isoindolinilo, azabiciclooctano, hexahidrofuro[3,2-b]furano y 2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano. Cuando el anillo o sistema anular contiene uno o más átomos N, el N puede estar en forma de amina cuaternaria.

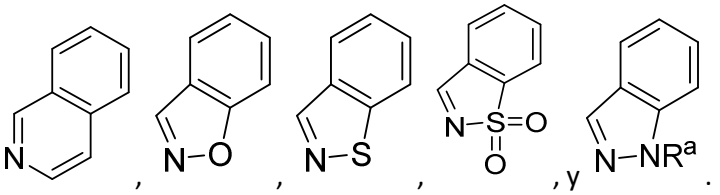
Como se usa en el presente documento, un "heterocicloalquilo unido a nitrógeno" se refiere a un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno que está unido al resto del compuesto a través de un enlace azufre-nitrógeno con un engarce $SO_2$, que está conectado con el anillo central de 6 miembros que contiene $X_1$ y $X_2$. Por ejemplo, los siguientes compuestos de la invención contienen un heterocicloalquilo unido a nitrógeno:

y

Un heterocicloalquilo unido a nitrógeno puede ser un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros, que puede contener 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S o un anillo bicíclico de 7 a 10 miembros con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O y S. Un heterocicloalquilo bicíclico unido a nitrógeno puede estar puenteado, fusionado, o ser espirocíclico. Un heterocicloalquilo unido a nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes como se ha definido en el presente documento.

"Heteroarilo" significa anillo o sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre N, S (incluyendo SO y $SO_2$) y O, en el que al menos uno de los anillos que contienen heteroátomo es aromático. En el caso de un sistema anular heteroarilo en el que uno o más de los anillos están saturados o contienen uno o más átomos N, N puede estar en forma de amina cuaternaria. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzopirazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (incluyendo S-óxido y dióxido), benzotriazolilo, furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, dibenzofuranilo y similares. Los ejemplos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen:



"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

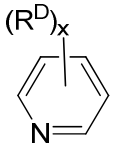
“Oxo” significa un átomo de oxígeno conectado con otro átomo mediante un doble enlace y puede representarse como “=O”.

Cuando está presente cualquier amina en el compuesto, el átomo N puede estar opcionalmente en forma de una amina cuaternaria que tiene una o más sustituciones adicionales apropiadas.

Cuando se especifica cualquier átomo del anillo como opcionalmente sustituido

con, o en una forma especificada, por ejemplo, S sustituido con grupos oxo, o N en forma de un N-óxido, esto no excluye la sustitución de cualquier átomo del anillo con los demás sustituyentes opcionales enumerados cuando no están sustituidos con grupos con grupos oxo o en forma de un N-óxido.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, n, $R^a$, $R^b$, etc.) aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en la Fórmula I, IA o IB su definición en cada caso es independiente en cada caso diferente. Además, únicamente se permiten combinaciones de los sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Una línea ondulada ~~~~, como se usa en el presente documento, indica un punto de unión con el resto del compuesto. Las líneas dibujadas en un sistema de anillo, por ejemplo: 

, indican que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono sustituibles del anillo.

En la nomenclatura convencional usada a lo largo de toda esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión.

Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir $R^1$, $R^A$, etc., se deben elegir de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de estructuras químicas.

El término "sustituido" debe considerarse que incluye múltiples grados de sustitución con un sustituyente denominado. Cuando se describen o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido se puede sustituir independientemente con uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados, aislados o en conjunto. Por independientemente sustituido se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En los compuestos de Fórmula I, IA o IB los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir cualquier variación isotópica adecuada de los compuestos de Fórmula I, IA o IB. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio ($^1$H) y deuterio ($^2$H o D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento de deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como un aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como un estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos enriquecidos con isótopos de Fórmula I, IA o IB pueden prepararse sin demasiada experimentación mediante

técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos en el presente documento usando reactivos y/o intermedios enriquecidos con isótopos apropiados.

A menos que se indique otra cosa en un contexto particular, cualquiera de las variables o sustituyentes de los anillos y sistemas anulares cíclicos descritos en el presente documento pueden unirse al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) siempre que dé como resultado un compuesto estable.

A menos que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También se entenderá que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los sub-intervalos dentro de ese intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" pretende incluir como aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos, y 4 heteroátomos. De forma análoga, $C_1$-$C_6$ cuando se usa con una cadena, por ejemplo una cadena alquilo, significa que la cadena puede contener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. También incluye todos los intervalos contenidos en el mismo, incluyendo $C_1$-$C_5$, $C_1$-$C_4$, $C_1$-$C_3$, $C_1$-$C_2$, $C_2$-$C_6$, $C_3$-$C_6$, $C_4$-$C_6$, $C_5$-$C_6$, y todas las demás combinaciones posibles.

Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan básicamente inalteradas durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos estables incluidos por las Fórmulas I, IA o IB.

El término "compuesto" se refiere al compuesto y, en ciertas realizaciones, en la medida en que son estables, cualquier o solvato del mismo. Un hidrato es el compuesto complejado con agua, y un solvato es el compuesto complejado con un disolvente orgánico.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los expertos en la materia reconocerán aquellos casos en los que los compuestos de la invención pueden formar sales. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del precursor y que no es biológicamente, o de otro modo, no deseada (por ejemplo, no es tóxica ni perjudicial de otro modo para el receptor de la misma). Por tanto, una realización de la invención proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. El término “sal(es)”, como se emplea en el presente documento, representa cualquiera de las siguientes: sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con

bases inorgánicas y/u orgánicas. Las sales de los compuestos de la invención pueden formarse por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos ("mesilatos"), naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, los ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se discuten, por ejemplo, por y P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio web). Estas divulgaciones se incorporan en el presente documento como referencia.

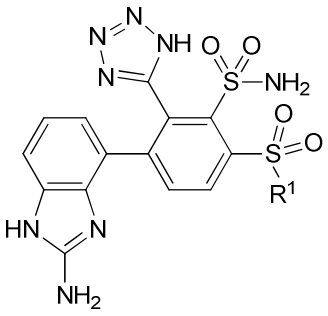
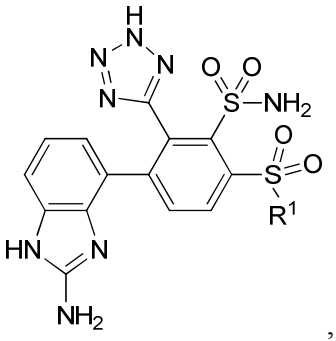
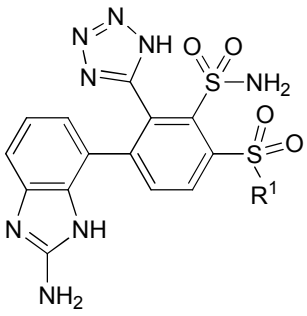
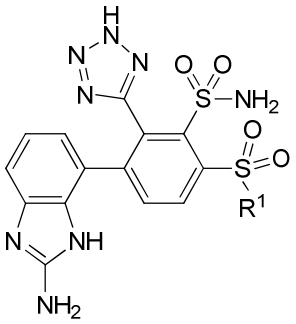
Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilamina, t-butilamina, colina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Se pretende que todas estas sales de ácidos y sales de bases pretenden sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales de ácidos y de bases se consideran equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una amina alifática primaria, secundaria, terciaria o cíclica, una aromática o heteroaril amina, piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, tetrazol o ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones (“sales internas”) y se incluyen dentro del término “sal(es)”, tal como se usa en el presente documento. Se entiende que ciertos compuestos de la invención pueden existir en forma zwitteriónica, que tiene centros tanto aniónicos como catiónicos dentro del mismo compuesto y una carga neta neutra. Dichos

zwitteriones se incluyen dentro de la invención.

Los compuestos de Fórmula I, IA y IB pueden existir en forma de tautómeros rápidamente interconvertibles con diferentes puntos de unión del nitrógeno acompañado por uno o más desplazamientos de doble enlace. Los tautómeros individuales así como sus mezclas se incluyen por la presente invención. La proporción entre las formas tautómeras variará dependiendo de las condiciones. Como se sabe bien por un experto en la materia, dichos compuestos pueden representarse y nombrarse de diferentes formas. Por ejemplo, las siguientes estructuras que se indican a continuación muestran diferentes formas de representar un compuesto ilustrativo de la invención:


,

,

y


Se entiende que todas las formas tautómeras de los compuestos de Fórmula I, IA y IB se contemplan dentro del alcance de la presente invención, así como sus mezclas. También se entiende que aunque en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas puede representarse solamente una de dichas formas tautómeras de cada compuesto y realización de ejemplo de la invención, dicha representación incluye la referencia a todas las formas tautómeras de dichos compuestos, que se incluyen dentro del alcance de la invención.

Como se ha expuesto anteriormente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, IA o IB de la presente invención, opcionalmente uno o más componentes activos diferentes (por ejemplo, un antibiótico β-lactama), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las características del vehículo dependerán de la ruta de administración. Por "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí, no interfieren con la eficacia del principio o principios activos, y no son perjudiciales (por ejemplo, tóxicos) para el receptor de la misma. Por lo tanto, las composiciones de acuerdo con la invención pueden

contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica.

Además, como se ha expuesto anteriormente, la presente invención incluye un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, IA o IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un antibiótico β-lactama y/o un inhibidor de DHP. El término "sujeto" (o, como alternativa, "paciente"), como se usa en este documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y en particular un ser humano, o un animal no humano incluyendo animales de ganadería y animales domésticos incluyendo, pero sin limitación, ganado, caballos, ovejas, cerdos, cabras, conejos, gatos, perros y otros animales que necesitan tratamiento. En la realización seleccionada, el sujeto es un ser humano. En realizaciones seleccionadas, el sujeto que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I, IA o IB pretende proporcionar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al individuo que necesita tratamiento. Cuando un compuesto, o una sal del mismo, se proporciona junto con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, un antibiótico carbapenemico o un inhibidor de DHP, o ambos), "administración" y cada una de sus variantes se entiende que incluyen proporcionar el compuesto o su sal, y los demás agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, pueden administrarse juntos en una única composición o pueden administrarse por separado. Se entiende que una "combinación" de agentes activos puede ser una única composición que contiene cada uno de los agentes activos o múltiples composiciones que contienen cada una uno o más de los agentes activos. En el caso de dos agentes activos, una combinación puede ser una única composición que comprende ambos agentes o dos composiciones separadas que comprenden cada una uno de los agentes; en el caso de tres agentes activos, una combinación puede ser una única composición que comprende los tres agentes, tres composiciones separadas que comprenden cada una uno de los agentes, o dos composiciones una de las cuales que comprende dos de los agentes y la otra comprende el tercer agente; y así sucesivamente.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención se administran adecuadamente en cantidades eficaces. La expresión “cantidad eficaz” significa la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir β-lactamasa y de ese modo provocar la respuesta que se está buscando (es decir, una "cantidad eficaz de inhibición ") en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando (por ejemplo, la curación de afecciones asociadas con infección bacteriana, y/o resistencia bacteriana a fármacos). En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. Cuando el

compuesto activo (es decir, ingrediente activo) se administra en forma de la sal, las referencias a la cantidad de ingrediente activo son a la forma de ácido libre o base libre del compuesto.

La administración de una composición de la presente invención es adecuadamente parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal, intraocular, o intrarrectal, donde la composición se formula adecuadamente para administración por la vía seleccionada usando métodos de formulación bien conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los métodos para preparar y administrar formulaciones descritos en los capítulos 39, 41, 42, 44 y 45 en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2006. En una realización, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otra realización, la administración es oral en forma de un comprimido o cápsula o similar. Cuando se administra de forma sistémica, se administra adecuadamente una composición terapéutica, por ejemplo, a una dosificación suficiente para obtener un nivel sanguíneo de inhibidor de al menos aproximadamente 1 μg/ml, y en una realización adicional al menos aproximadamente 10 μg/ml, y al menos aproximadamente 25 μg/ml. Para administración localizada, pueden ser eficaces concentraciones muy inferiores a esta, y pueden tolerarse concentraciones, mucho mayores.

La administración intravenosa de un compuesto de la invención puede realizarse reconstituyendo una forma en polvo del compuesto con un disolvente aceptable. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, soluciones salinas (por ejemplo, inyección de cloruro sódico al 0,9%) y agua estéril (por ejemplo, agua estéril para inyección, agua bacteriostática para inyección con metilparabeno y propilparabeno, o agua bacteriostática para inyección con alcohol bencílico al 0,9%). La forma en polvo del compuesto puede obtenerse por irradiación gamma del compuesto o por liofilización de una solución del compuesto, después de lo cual puede almacenarse el polvo (por ejemplo, en un vial precintado) en o por debajo de temperatura ambiente hasta que se reconstituya. La concentración del compuesto en la solución IV reconstituida puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.

La presente invención también incluye a método para inhibir el crecimiento bacteriano que comprende administrar a un cultivo celular bacteriano, o a un cultivo celular infectado de forma bacteriana, tejido u organismo, una cantidad eficaz de inhibición de un compuesto de Fórmula I. Realizaciones adicionales de la invención incluyen el método de inhibición del crecimiento bacteriano recién descrito, donde el compuesto de la presente invención empleado en el mismo es un compuesto de una de las realizaciones, sub-realizaciones o clases descritas anteriormente. El compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en estas realizaciones. El método puede implicar la administración de un compuesto de Fórmula I, IA o IB a un cultivo celular experimental *in vitro* para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a β-lactama. El método puede implicar de forma alternativa la administración de un compuesto de Fórmula I, IA o IB a un animal, incluyendo un ser humano

para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a β-lactama *in vivo*. En estos casos, el compuesto de Fórmula I, IA o IB típicamente se coadministra con un antibiótico betalactámico.

Los compuestos de la invención pueden emplearse para el tratamiento, profilaxis o inhibición de crecimiento bacteriano o infecciones debido a bacterias que son resistentes a antibióticos betalactámicos. Más particularmente, las bacterias pueden ser cepas positivas a metalo-β-lactamasa que son muy resistentes a antibióticos betalactámicos. Las expresiones "ligeramente resistente" y "altamente resistente" son bien comprendidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Payne *et al*., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38:767-772 (1994); Hanaki *et al*., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11,20-11,26 (1995)). Para los propósitos de esta invención, las cepas bacterianas que son altamente resistentes a imipenem son aquellas contra las que la MIC de imipenem es >16 μg/ml, y las cepas bacterianas que son ligeramente resistentes a imipenem son aquellas contra las que la MIC de imipenem es >4 μg/ml.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por cepas productoras de β-lactamasa de clase B, además de aquellas infecciones que se incluyen dentro del espectro antibacteriano del agente antibiótico. Ejemplos de bacterias productoras de metalo-β-lactamasa de clase B son *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas putida, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Escherichia coli, Serratia marcescens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter asburiae, Citrobacter freundii, Proteus mirabilis, Morganella morganii, Providencia rettgeri, y Acinetobacter baumannii*.

Generalmente es ventajoso usar un compuesto de Fórmula I, IA o IB en mezcla o junto con un carbapenem, penicilina, cefalosporina, u otro antibiótico betalactámico, o un profármaco del mismo. Es ventajoso usar un compuesto de Fórmula I, IA o IB en combinación con uno o más antibióticos betalactámicos debido a las propiedades inhibidoras de la β-lactamasa de clase B de los compuestos. También es ventajoso usar un compuesto de Fórmula I, IA o IB en combinación con uno o más inhibidores de β-lactamasa de clase A, C, y D para limitar adicionalmente la susceptibilidad a β-lactama. Como ya se ha indicado, el compuesto de Fórmula I, IA o IB y el antibiótico betalactámico pueden administrarse por separado (al mismo tiempo o en diferentes momentos) o en forma de una única composición que contiene ambos ingredientes activos.

Los carbapenems, penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos que se sabe que muestran inestabilidad a, o que son de otro modo susceptibles a, β-lactamasas de clase B.

Cuando los compuestos de Fórmula I, IA o IB se combinan con un antibiótico de carbapenem, también puede combinarse un inhibidor de deshidropeptidasa (DHP). Muchos carbapenems con susceptibles al ataque por una enzima renal conocida como DHP. Este ataque o degradación puede reducir la eficacia del agente antibacteriano de carbapenem. Los inhibidores de DHP y su uso con carbapenems se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos

n.º 4.539.208; 4.616.038; 4.880.793; y 5.071.843. Un inhibidor preferido de DHP es ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamida)-2-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los carbapenemos adecuados para co-administración con compuestos de la presente invención incluyen imipenem, ertapenem, meropenem, biapenem, ácido (4R, 5S, 6S)-3-[3S, 5S)-5-(3-carboxifenil-carbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico, cloruro de (1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((carbamoilmetil)-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]oct-1-il)-etil(1,8-naftosultam)metil)-6-[1(R)-hidroxietil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxilato, BMS181139 (ácido [4R-[4α,5β,6β(R*)]]-4-[2-[(aminoiminometil)amino]etil]-3-[(2-cianoetil)tio]-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabiciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico), BO2727 (monoclorhidrato del ácido [4R-3[3S*,5S*(R*)], 4α,5β,6β(R*)]]-6-(1-hidroxietil)-3-[[5-[1-hidroxi-3-(metilamino)propil]-3-pirrolidinil]tio]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3,2,0] hept-2-eno-2-carboxílico), E1010 (clorhidrato del ácido (1R, 5S, 6S)-6-[1(R)-hidroximetil]-2-[2(S)-[1(R)-hidroxi-1-[pirrolidin-3(R)-il] metil]pirrolidin-4(S)-ilsulfanil]-1-metil-1-carba-2-penem-3-carboxílico) y S4661 (ácido (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(sulfamoilaminometil) pirrolidin-3-il]tio-6-[(1R)-1-hidroxietil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico), cloruro de (1S,5R,6S)-1-metil-2-{7-[4-(aminocarbonilmetil)-1,4-diazoniabiciclo(2,2,2)octan-1il]-metil-fluoren-9-on-3-il}-6-(1R-hidroxietil)-carbapen-2-em-3-carboxilato.

Las penicilinas adecuadas para coadministrar con compuestos de la presente invención incluyen bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, pirbenicilina, azlocilina, mezlocilina, sulbenicilina, piperacilina, y otras penicilinas conocidas. Las penicilinas se pueden usar en forma de profármacos de las mismas; por ejemplo como ésteres hidrolizables *in vivo*, por ejemplo, los ésteres de acetoximetilo, pivaloilooximetilo, α-etoxicarboniloxietilo y ftalidilo de ampicilina, bencilpenicilina y amoxicilina; como aductos de cetonas o aldehídos de las penicilinas que contienen una cadena lateral 6-α-aminoacetamido (por ejemplo, hetacilina, metampicilina y derivados análogos de amoxicilina) ; y como ésteres de carbenicilina y ticarcilina, por ejemplo los α-ésteres de fenilo e indanilo.

Las cefalosporinas adecuadas para coadministrar con el compuesto de la presente invención incluyen cefatrizina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cepfcetrilo, cefapirin, cefamandol nafato, cefradina, 4-hidroxicefalexina, cefaloglicina, cefoperazona, cefsulodina, ceftolozano, ceftazidima, cefuroxima, cefmetazol, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima y otras cefalosporinas conocidas todas las cuales se pueden usar en forma de profármacos de las mismas.

Los antibióticos β-lactámicos distintos de las penicilinas y las cefalosporinas que se pueden coadministrar con compuestos de la presente invención incluyen aztreonam, latamoxef (MOXALACTAMA), y otros antibióticos β-lactámicos conocidos, tales como carbapenemos como

imipenem, ertapenem, meropenem o ácido (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico, cada uno de los cuales puede usarse en forma de pro-fármacos de los mismos.

En una realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo que consiste en imipenem, meropenem y ácido (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabiciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

En otra realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo de penicilinas que consiste en ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina y ticarcilina. Dichas penicilinas se pueden usar opcionalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sus sales de sodio. Como alternativa, se pueden usar ampicilina o amoxicilina en forma de partículas finas de la forma zwitteriónica (en general como ampicilina trihidrato o amoxicilina trihidrato) para usar en una suspensión inyectable o para infusión. En un aspecto de esta realización, la penicilina coadimisnitrada con un compuesto de la presente invención es amoxicilina, opcionalmente en forma de su sal de sodio o el trihidrato.

En otra realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona entre el grupo de cefalosporinas que consiste en cefotaxima, ceftriaxona, cefipima y ceftazidima, que opcionalmente se usan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sus sales de sodio.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención junto con inhibidores de serina β-lactamasa (que pueden inhibir beta lactamasas de clase A, C, D), además de antibióticos β-lactámicos. Los inhibidores de serina β-lactamasa incluyen, pero sin limitación, avibactam, vaborbactam, relebactam, tazobactam y ácido clavulánico.

Cuando se co-administra con un antibiótico β-lactámico, y opcionalmente un inhibidor de β-lactamasa, la combinación del compuesto de la invención y el antibiótico pueden proporcionar un efecto sinérgico Las expresiones “efecto sinérgico” y “sinergia” indican que el efecto producido cuando dos o más fármacos se coadministran es mayor que lo que se podría predecir en base al efecto producido cuando los compuestos se administran de forma individual. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la β-lactamasa que actúan para prevenir la degradación de los antibióticos β-lactámicos, de modo que se potencia su eficacia y se produce un efecto sinérgico.

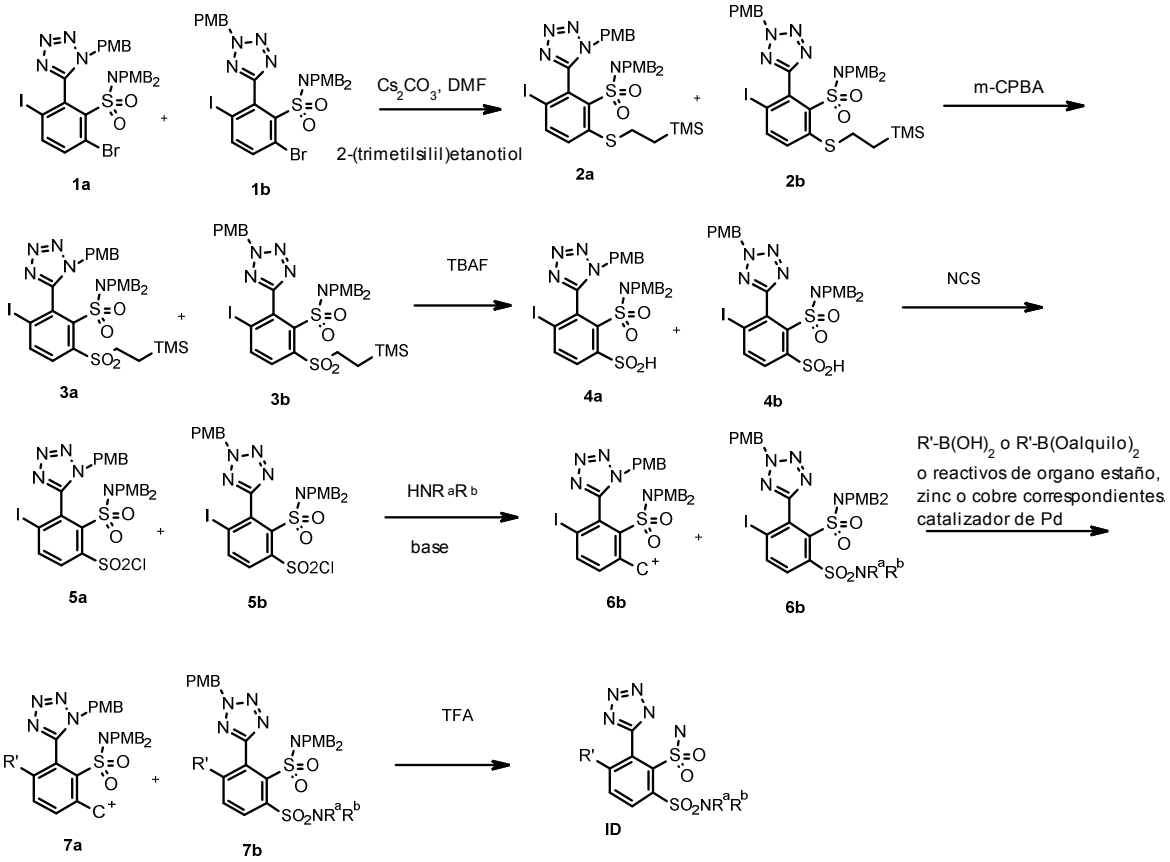
Las abreviaturas empleadas en el presente documento incluyen las siguientes: Ac = actilo = $CH_3C(=O)$; AcOH = ácido acético; ACN = MeCN = acetonitrilo; ac. = acuoso; BH3 DMS = dimetilsulfuro de borano; BINAP = (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo); BLI = inhibidor de β-lactamasa; Bn = bencilo; BOC (o Boc) = *terc*-butiloxicarbonilo; Boc anhídrido = $Boc_2O$ = dicarbonato de di-terc-butilo; precatalizador BrettPhos de 3ª generación =

metanosulfonato de [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′- triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′ -bifenil)]paladio (II); BPBD = N,N′-{bis(piridin-2-il)bencilideno}butano-1,4-diamina; CBZ (o Cbz) = carbobenzoxi (como alternativa, benciloxicarbonilo); $CH_3CN$ = acetonitrilo; CELITE = tierra de Diatomeas; conc. = concentrado; DBU = 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = dietil azodicarboxilato; DIAD = diisopropil azodicarboxilato; DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio; DIEA = N,N-Diisopropiletilamina; DIPEA = diisopropiletilamina (o base de Hunig); DMA = dimetilacetamida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina o N,N-dimetilaminopiridina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; DPPA = difenilfosforil azida; AE = AcOEt = EtOAc = acetato de etilo; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida; Et = etilo; EtOH = etanol; HATU = (hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid); hex = hexano; HOAt = 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; h = horas; i-Pr = alcohol isopropílico; KOAc = acetato potásico; LCMS = LC-MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas; LDA = di-isopropil amida de litio; mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico; Me = metilo; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; MIC = concentración inhibitoria mínima; min = minutos; MPLC = cromatografía líquida de media presión; Ms = metanosulfonilo; MsCl = cloruro de metanosulfonilo; n-BuLi = n-butil litio; NCS = N-Clorosuccinimida; NIS = N-Yodosuccinimida; NMP = N-Metil-2-pirrolidona; RMN = resonancia magnética nuclear; PCy3 Pd G2 = precatalizador $PCy_3$ de 2ª generación = Cloro[(triciclohexilfosfina)-2-(2′-aminobifenil)]paladio (II); $Pd(dppf)Cl_2$ = [1,1′-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); PE = Éter de pet. = éter de petróleo; Ph = fenilo; PMB = p-Metoxibencilo; $PPh_3$ precatalizador de 2ª generación = precatalizador PPh3 2ª = Cloro(trifenilfosfina) [2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II); HPLC prep. = HPLC preparativa; MFR = matraz de fondo redondo; RPLC = cromatografía de líquidos de fase inversa; TA = temperatura ambiente; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; MP = material de partida; TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio; precatalizador tBuXPhos 3ª generación = metanosulfonato de [(2-Di-terc-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] paladio (II); TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía de capa fina; TMS = trimetilsilano; $TMSN_3$ = azidotrimetilsilano; XPhos-Pd-2G o precatalizador XPHOS Pd G2 o precatalizador Xphos de 2ª generación = Cloro(2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II), precatalizador X-Phos cloruro de aminobifenilo paladio.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes conocidas. Otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente

evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

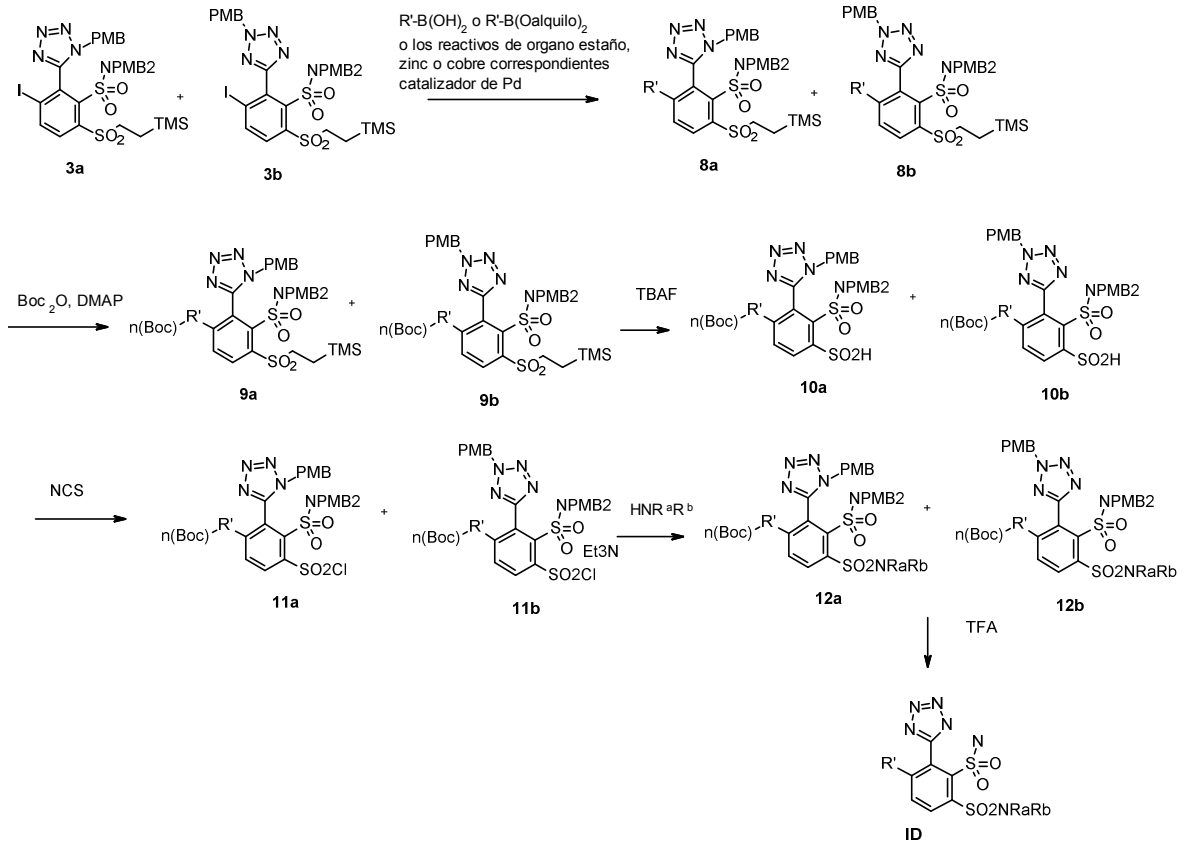
Esquema I:




Los compuestos de sulfonamida compuestos de la presente invención, **ID**, pueden prepararse de acuerdo con general Esquema I. De acuerdo con el Esquema, los intermedios de bromuro **1a** y **1b** pueden hacerse reaccionar selectivamente en la posición bromo con 2(trimetilsilil)entanotiol en presencia de una base (tal como carbonato de cesio) para proporcionar los sulfuros **2a** y **2b**. La oxidación, por ejemplo usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico da las sulfonas **3a** y **3b**. El tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) da los ácidos sulfínicos correspondientes **4a** y **4b**. Los ácidos sulfínicos pueden convertirse en los cloruros de sulfonilo correspondientes de varias formas, por ejemplo por tratamiento con N-clorosuccinimida. El tratamiento de los cloruros de sulfonilo **5a** y **5b** resultantes con una amina en presencia de una base tal como trietilamina proporciona las sulfonamidas **6a** y **6b**. Como alternativa, los ácidos sulfínicos **4a** y **4b** pueden convertirse directamente en un solo paso en las sulfonamidas **6a** y **6b** por reacción con N-clorosuccinimida en presencia del reactivo de amina. El acoplamiento mediado por metal, por ejemplo usando catalizadores de paladio, con ácidos alquil, aril, heteroaril o vinil borónicos, ésteres borónicos,

reactivos de organostannanos, organocobre u organocinc proporciona los intermedios **7a** y **7b**. La eliminación del grupo protector PMB final en condiciones ácidas, tal como usando TFA en la presencia opcional de un depurador de carbocationes, tal como anisol o trietilsilano, proporciona los compuestos diana **ID**.

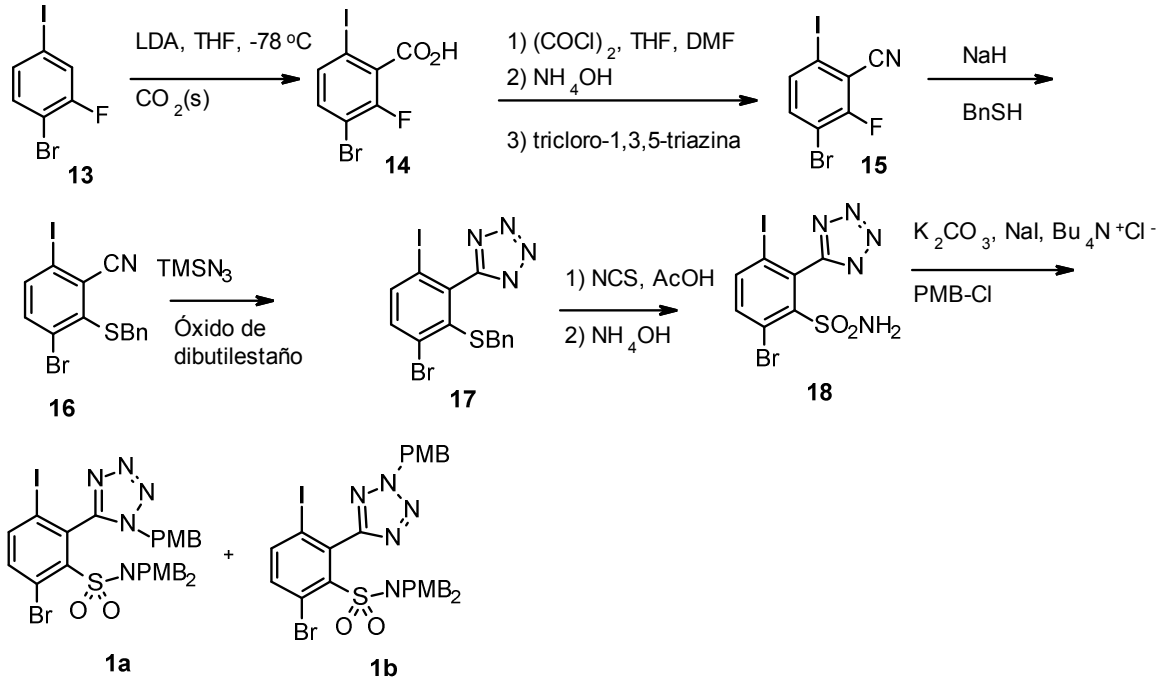
Esquema II:




Como alternativa, los compuestos de sulfonamida **ID** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema II. De acuerdo con el Esquema, los intermedios de yodo **3a** y **3b** se someten a acoplamiento mediado por metal, por ejemplo usando catalizadores de paladio, con ácidos alquil, aril, heteroaril o vinil borónicos, ésteres borónicos, reactivos de organostannanos, organocobre u organocinc para dar los intermedios **8a** y **8b**. Cuando R' contiene grupos NH activos, estos pueden protegerse opcionalmente como *terc*-butoxicarbamatos usando Boc anhídrido y una base tal como 4-dimetilaminopiridina, proporcionando **9a** y **9b**. La conversión de las trimetilsililetano sulfonas en los cloruros de sulfonilo correspondientes puede realizarse en dos etapas (como se describe en el Esquema I) para dar **11a** y **11b**. El acoplamiento de los cloruros de sulfonilo con aminas puede realizarse después en presencia de una base (tal como trimetilamina), dando **12a** y **12b**. La eliminación del grupo protector PMB final en condiciones ácidas, tal como usando TFA en la presencia opcional de un depurador de carbocationes, tal como anisol o trietilsilano, proporciona los compuestos diana **ID**. De nuevo, cuando los

intermedios **12a** y **12b** contienen un grupo protector inestable de ácido (como *terc*-butoxicarbonilo), la eliminación concurrente de este grupo protector se produce en la eliminación ácida final de los grupos PMB. Esto puede hacerse en una etapa, o de manera gradual por tratamiento con TFA a temperatura ambiente para retirar un grupo tal como *terc*-butoxicarbonilo, después con calentamiento con TFA y anisol o tioanisol para retirar el grupo PMB.

Esquema III:

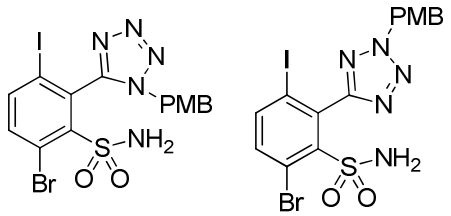



Los intermedios **1a** y **1b** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema VI. De acuerdo con el Esquema, el fluoruro de arilo disponible en el mercado **13** puede convertirse en el ácido carboxílico **14** por tratamiento con LDA seguido de hielo seco. La funcionalidad de ácido carboxílico puede transformarse en el nitrilo correspondiente **15** de varias maneras conocidas en la técnica. Un procedimiento implica la conversión en el cloruro de ácido, por ejemplo usando cloruro de oxalilo seguido de tratamiento con hidróxido de amonio para proporcionar la carboxamida, y finalmente, deshidratación, por ejemplo usando tricloro-1,3,5-triazina, para dar el nitrilo **15**. La sustitución aromática nucleófila del fluoruro usando bencilmercaptan y una base tal como hidruro sódico proporciona el sulfuro **16.** El nitrilo presente en **16** puede convertirse en el tetrazol **17** usando uno de varios métodos, por ejemplo por tratamiento con trimetilsilil azida y óxido de dibutilestaño. La conversión del sulfuro de bencilo en el cloruro de sulfonilo puede realizarse de varias maneras, por ejemplo, por tratamiento con N-clorusuccinimida en ácido acético. Después, el tratamiento con hidróxido de amonio proporciona la sulfonamida **18.** La protección concomitante del tetrazol y la sulfonamida para proporcionar la mezcla isomérica posicional **1a** y **1b** puede conseguirse por tratamiento con exceso de cloruro de *para*-metoxibencilo en presencia de una base, tal como carbonato potásico, y NaI y cloruro de tetrabutil amonio como catalizadores. Típicamente **1a** y **1b** se usan en forma de una mezcla de

regioisómeros, pero los isómeros pueden separarse opcionalmente y usarse individualmente de la misma manera. En los ejemplos a continuación, ha de apreciarse que la mezcla de regioisómeros o los regioisómeros individuales puede usarse de forma intercambiable (ocasionalmente únicamente se muestra un isómero con fines de simplicidad).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

6-bromo-3-yodo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida y 6-bromo-3-yodo-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida




Etapa A: ácido 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoico

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de $(i\text{-}Pr)_2NH$ (40,4 g, 400,00 mmol, 1,20 equiv.) en THF (400 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de n-butil litio (146 ml, 1,10 equiv.) con agitación a -20 ºC durante 30 minutos. A esto se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno (100 g, 332,34 mmol, 1,00 equiv.) en THF (600 ml) con agitación a -78 ºC. La solución resultante se agitó durante 90 minutos a -78 ºC. Después, la mezcla de reacción se vertió en 1,5 l de hielo seco. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 2000 ml de hidróxido sódico ac. (4 M), después se lavó con 2 x 800 ml de éter. La solución ac. se ajustó a pH 2 con HCl (2 M), después se extrajo con 3 x 800 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3 x 500 ml de agua, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: cloruro de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoílo

En un matraz de fondo redondo de 3000 ml se pusieron ácido 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoico (235 g, 681,35 mmol, 1,00 equiv.) y cloruro de tionilo (1175 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 ºC en un baño de aceite. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzamida

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 10000 ml se puso una solución de $NH_4OH$ (840 g) en THF (2000 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoílo (223 g, 614 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2460 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título.

Etapa D: 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 10000 ml se puso una solución de

3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzamida (223 g, 648 mmol, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (4460 ml) y tricloro-1,3,5-triazina (840 g, 4,56 mol, 7,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 10 l de bicarbonato sódico ac. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título.

Etapa E: 2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodobenzonitrilo

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de hidruro sódico (14,8 g, 617 mmol, 1,20 equiv.) en 1,4-dioxano (1000 ml). Se añadió gota a gota una solución de fenilmetanotiol (38,1 g, 306,76 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) con agitación a 0 ºC durante 20 minutos. A esto se le añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (100 g, 306,84 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (400 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y durante 60 minutos más a 60 ºC. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 750 ml de HCl (1 M). La solución resultante se diluyó con 3 l de agua y después se extrajo con 3 x 1 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar el compuesto del título.

Etapa F: 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 3000 ml se puso una solución de 2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodobenzonitrilo (54,0 g, 126 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (750 ml), $TMSN_3$ (43,4 g, 3,00 equiv.) y óxido de dibutilestaño (6,3 g, 0,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 48 horas a 105 ºC en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 3 l de hidróxido sódico ac. y después se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 3 con HCl (2 M) y después se extrajo con 2 x 1 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2 x 1 l de agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa G: 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol y 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (84,4 g, 178 mmol, 1,00 equiv.) en cloroformo (700 ml), una solución de carbonato de potasio (49,0 g, 355 mmol, 2,00 equiv.) en agua (520 ml) y cloruro de tetrabutilamonio (10,2 g, 0,20 equiv.). Esto se siguió de la adición gota a gota de cloruro de *para*-metoxibencilo (42,2 g, 1,50 equiv.) con agitación a 15 ºC. La solución resultante se agitó durante 180 min a 50 ºC en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 200 ml de agua y después se extrajo con 2 x

200 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2), dando como resultado el compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros.

Etapa H: cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo y cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo

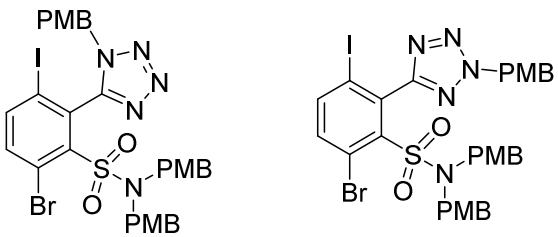
En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso mezcla de 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1-[(4-metoxifenil)metil]-1H-1,2,3,4-tetrazol y 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-2-[(4-metoxifenil)metil]-2H-1,2,3,4-tetrazol (50,0 g, 84,3 mmol, 1,00 equiv, 60 %), DCM (750 ml), AcOH (12,7 g, 211 mmol, 2,50 equivalentes) y agua (3,8 g, 2,5 equiv.). Después, se añadió gota a gota $SO_2Cl_2$ (28,3 g, 2,50 equivalentes) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar la mezcla de isómeros del compuesto del título.

Etapa I: 6-bromo-3-yodo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida y 6-bromo-3-yodo-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se puso una solución de cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo y cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (mezcla de isómeros, 50,0 g, 52,7 mmol, 1,00 equiv, 60 %) en THF (300 ml) y una solución de $NH_4OH$ (200 ml) en THF (200 ml). La solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó con HPLC Prep. Ultrarrápida en las siguientes condiciones: Columna, gel de sílice C18; fase móvil, $H_2O$: MeCN = 25 en aumento a $H_2O$: MeCN = 55 en 30 min; Detector, UV 210 nm, para proporcionar el compuesto del título. H RMN (DMSO-d6, 300 MHz, ppm): δ 3,727-3,748 (3H, d), 5,001-5,068 (0,78H, m), 5,428-5,477 (0,75H, m), 5,941 (0,5H, m), 6,823-6,958 (2H, m), 7,148-7,363 (2H, m), 7,732-7,864 (1,6H, m), 7,993-8,117 (3H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

6-bromo-3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida y 6-bromo-3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



Etapa A: ácido 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoico

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron bis(propan-2-il)amina (121,2 g, 1,20 mol, 1,20 equiv.) y THF (1000 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de *n*-butil·litio (440 ml, 2,5 M en hexanos, 1,10 mol, 1,10 equiv.) con agitación a -78 ºC durante 20 minutos. Después de 60 minutos, se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-yodobenceno (300 g, 997 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2000 ml) con agitación a -78 ºC durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 horas a -78 ºC en un baño de nitrógeno líquido. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Después, la reacción se interrumpió vertiéndola en 5000 g de hielo seco. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3000 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con 2 x 1000 ml de éter. El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 2-3 con una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M). La solución resultante se extrajo con 4 x 1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Etapa B: cloruro de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoílo

En un matraz de 3 bocas de fondo redondo de 5000 ml, purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron ácido 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoico (273 g, 791,5 mmol, 1,00 equiv.), THF (2730 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (27,3 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (110,9 g, 873,7 mmol, 1,10 equiv.) con agitación a 20 ºC durante 20 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temp. ambiente. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C: 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzamida

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso $NH_4OH$ (1200 g). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzoílo (280 g, 771 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2800 ml) con agitación a 0 ºC durante 30 minutos. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con $H_2O$ para proporcionar el compuesto del título.

Etapa D: 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 10000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzamida (270 g, 785,1 mmol, 1,00 equiv.) y *N*,*N*-dimetilformamida (5400 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de tricloro-1,3,5-triazina (1014 g, 5,50 mol, 7,00 equiv.) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por

LCMS. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 15000 ml de solución acuosa saturado de bicarbonato sódico. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título.

Etapa E: 2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodobenzonitrilo

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron hidruro sódico (34 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 850 mmol, 1,20 equiv.) y 1,4-dioxano (700 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de fenilmetanotiol (88,7 g, 714,2 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (950 ml) con agitación a 10 ºC durante 15 minutos. Después de 30 minutos, a esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (230 g, 705,7 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (1800 ml) con agitación a 10 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió vertiéndola en 5000 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 5 x 1000 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 2 x 1000 ml de agua y 2 x 1000 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y 2 x 1000 ml de salmuera. La mezcla resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en éter para proporcionar el compuesto del título.

Etapa F: 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 2000 ml, se pusieron 2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodobenzonitrilo (66 g, 153,5 mmol, 1,00 equiv.), tolueno (660 ml), azidotrimetilsilano (44,2 g, 383,6 mmol, 2,50 equiv.) y dibutilestanona (7,7 g, 30,93 mmol, 0,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 48 horas a 105 ºC en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tetrahidrofurano:EP (100:1) como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Etapa G: cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 5-[2-(bencilsulfanil)-3-bromo-6-yodofenil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol (100 g, 211,4 mmol, 1,00 equiv.), ácido acético (1000 ml) y agua (100 ml). Esto se siguió de la adición en porciones de NCS (70,7 g, 529,5 mmol, 2,50 equiv.) usando un baño de hielo/agua para contener las exotermias que se producían después de la adición de NCS, y manteniendo la temperatura interna aproximadamente entre 20-30 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente usando un baño de hielo/agua según se requería para mantener la temperatura después de la adición de NCS que es exotérmica. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y después se diluyó con 2000 ml de EtOAc. La mezcla resultante se lavó con 2 x 1000 ml de agua y 2 x 1000 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para

proporcionar el compuesto del título.

Etapa H: 6-bromo-3-yodo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonamida

En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron $NH_4OH$ (1180 ml) y THF (290 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 6-bromo-3-yodo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (118 g, 262,5 mmol, 1,00 equiv.) en THF (300 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0-25 ºC en un baño de hielo/sal (calentando lentamente a temperatura ambiente). El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con 500 ml de éter. Después de agitar durante 30 minutos, los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título.

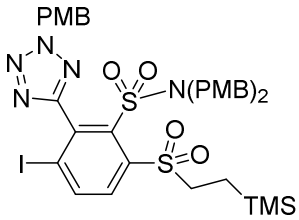
Etapa I: 6-bromo-3-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benceno-1-sulfonamida y 6-bromo-3-yodo-*N*,*N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benceno-1-sulfonamida

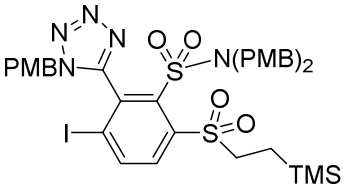
En un matraz de 4 bocas de fondo redondo de 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se pusieron 6-bromo-3-yodo-2-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonamida (105 g, 244,2 mmol, 1,00 equiv.), cloroformo (1050 ml), carbonato de potasio (168,9 g, 1,22 mol, 5,00 equiv.), agua (525 ml), NaI (11 g, 73,4 mmol, 0,30 equiv.), cloruro de tetrabutilamonio (20,4 g, 73,4 mmol, 0,30 equiv.) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (230 g, 1,47 mol, 6,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 50 ºC en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 2 x 1000 ml de DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar los compuestos del título. RMN $^1$H: (300 MHz, $CDCl_3$, *ppm*): δ 7,956-7,928 (m, 0,5H), 7,852-7,824 (m, 1H), 7,656-7,612 (m, 1,5H), 7,323-7,282 (m, 1,5H), 7,195-7,224 (m, 2H), 6,944-6,908 (m, 6H), 6,822-6,760 (m, 9H), 5,791 (m, 1H), 5,570-5,521 (m, 1H), 5,149-5,100 (m, 1H), 4,769-4,718 (m, 2H), 4,232-4,221 (m, 2H), 3,900-3,848 (m, 2H), 3,789-3,742 (m, 14H).

En los siguientes procedimientos experimentales, el compuesto del EJEMPLO DE REFERENCIA 2 puede usarse en forma de una mezcla de regioisómeros de 4-metoxilbencil tetrazol. Como alternativa, los dos regioisómeros pueden separarse y cada uno de ellos usarse como se describe a continuación de la misma forma. En algunos EJEMPLOS DE REFERENCIA y EJEMPLOS a continuación, se usan explícitamente los dos regioisómeros; sin embargo, en otros casos, por simplicidad, solo se muestra un regioisómero. Debe entenderse que en estos casos se usa típicamente la mezcla de regioisómeros.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida




Etapa A: 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etiltio)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)bencenosulfonamida

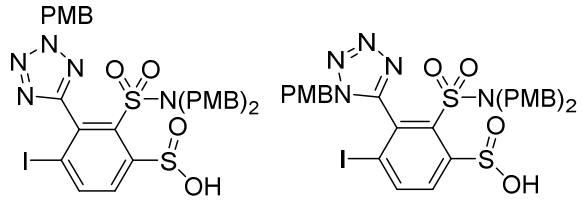
Se añadió 2-(trimetilsilil)etanotiol (21,24 g, 158 mmol) disponible en el mercado (por ejemplo, en Sigma-Aldrich nº de orden 364681), conocido (*Canadian Journal of Chemistry*, 1994, 72(2), 325; *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(14), 5611) a una mezcla de NaH (7,59 g, dispersión al 60 % en aceite mineral, 190 mmol) en DMF (350 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Después de esto, se añadieron en porciones 6-bromo-3-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[1-[(4-metoxifenil)metil]-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benceno-1-sulfonamida y 6-bromo-3-yodo-*N,N*-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-[2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il]benceno-1-sulfonamida (50 g, 63,4 mmol).La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS y se inactivó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 844.

Etapa B: 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etilsulfonil)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

Se añadió *m*-CPBA (654 g, 379 mmol) a una solución de 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-(2-(trimetilsilil)etiltio)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)bencenosulfonamida (160 g, 190 mmol) en DCM (2000 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante se inactivó con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (150 ml) y se lavó con una solución saturada de $Na_2CO_3$ (1 l) y agua (1 l). La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con EtOAc/EP (1/2) como eluyente para proporcionar el compuesto del título::LCMS (ESI) calc. para $C_{36}H_{42}IN_5O_7S_2Si$ $[M + H]^+$: 876, encontrado 876; RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 0,5H), 7,56-7,53 (m, 0,5H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,91-6,79 (m, 12H), 5,44-5,39 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 3,98-3,79 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 9H), 2,50-2,48 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 1H), 0,83-0,82 (m, 1H), 0,01 (s, 9H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

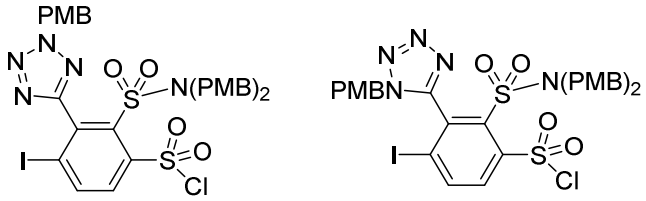
ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico



A una solución de 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,28 mmol) en THF (23 ml) se le añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (5,02 ml, 1,0 M en THF, 5,02 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 30 minutos. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de $KHSO_4$, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido. El material en bruto se usó directamente para preparar los compuestos de la invención: LCMS $[M + H]^+$: 776.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

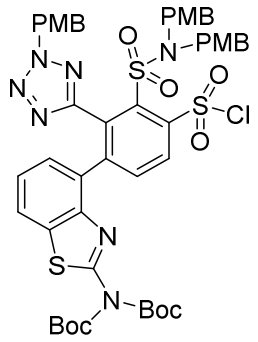
cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo y cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo



Se enfrió ácido 2-(*N, N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-*2H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (800 mg, 1,031 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (275 mg, 2,063 mmol) en THF (2 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con saturado $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el producto en bruto: LCMS (ESI) $[M + H]^+$: 810.

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(clorosulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)bencenosulfonamida

Una suspensión de 6-bromo-3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida (10 g, 12,65 mmol), carbonato de cesio (8,24 g, 25,3 mmol) y 2-(trimetilsilil)etanotiol (6,08 ml, 38,0 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)bencenosulfonamida en bruto, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS [M+1]: 844,63.

Etapa B: 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

La 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)tio)bencenosulfonamida en bruto (10,5 g, 12,5 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió en porciones m-CPBA (10,92 g, 63,3 mmol). La mezcla se agitó durante una noche. El precipitado se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE, y el filtrado se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaOH 1 N y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (120 g, 0-50 % de EtOAc en hexano, el hexano al 50 %). LCMS [M+1]: 876,49.

Etapa C: 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

Una suspensión de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (9 g, 10,28 mmol), ácido (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)borónico (3,99 g, 20,55 mmol), TETRAKIS(trifenilfosfina)Paladio (0) (1,187 g, 1,028 mmol) y carbonato sódico (3,27 g, 30,8 mmol) en dioxano (75 ml) y agua (25 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (220 g, 0-50 % después 50 % de EtOAc en hexano. LCMS: 898,74.

Etapa D: (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (7 g, 7,79 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,95 g, 27,3 mmol) y TEA (3,80 ml, 27,3 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió DMAP (0,952 g, 7,79 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con éter y se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (120 g, 0-30 % después 30 % de EtOAc en hexano). LCMS [M+1]: 1098,56.

Etapa E: ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(*N*,*N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

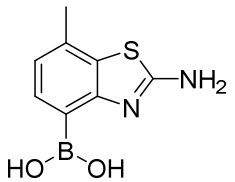
Una solución de (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (6,9 g, 6,28 mmol) en THF (100 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio (25,1 ml, 25,1 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $KHSO_4$, acuoso saturado, después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (0-50 % después 50 % de EtOH-EtOAc (1:3) en hexano. LCMS [M+1]: 998,51.

Etapa F: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(clorosulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo

Una mezcla de acetato sódico (0,789 g, 9,62 mmol), ácido acético (0,551 ml, 9,62 mmol) y ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(N,N-bis(*terc*-butoxicarbonil)amido)benzo[d]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (3,2 g, 3,21 mmol) en THF (75 ml) se enfrió a 0 ºC. Se añadió NCS sólido (0,856 g, 6,41 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se diluyó con $Et_2O$, se lavó con $KHSO_4$ y salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO 0-30 % de EtOAc y después 30 % de EtOAc en hexano). LCMS [M+1]: 1032,67. El material aislado contenía una pequeña cantidad de compuesto mono-Boc. LCMS [M+1]: 932,57.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 7

ácido 2-amino-7-metilbenzo[*d*]tiazol-4-ilborónico




Etapa A: *N*-((2-bromo-5-metilfenil)carbamotioil)benzamida

Se añadió 2-bromo-5-metilbencenamina (10 g, 54 mmol) en la solución de tioanhídrido benzoico ciánico (8,8 g, 54 mmol) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente y se

agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con AE y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$ 349; RMN $^1$H (DMSO-*d*6, 400 MHZ): δ 12,54 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,20 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).

Etapa B: 1-(2-bromo-5-metilfenil)tiourea

Una solución de *N*-((2-bromo-5-metilfenil)carbamotioil)benzamida (5 g, 14 mmol) y NaOH (5,6 g, 140 mmol) en agua (100 ml) y MeOH (100 ml) se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 245; RMN $^1$H (DMSO-*d*6, 400 MHZ): δ 9,20 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapa C: 4-bromo-7-metilbenzo[*d*]tiazol-2-amina

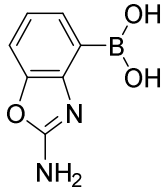
Se añadió en gotas $Br_2$ (4,20 ml, 82 mmol) en cloroformo (50 ml) a una solución agitada de 1-(2-bromo-5-metilfenil)tiourea (3,1 g, 13 mmol) en cloroformo (200 ml) en un baño de hielo y después se agitó a 80 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se lavó con AE (3 x 30 ml). La mezcla se filtró y la torta de filtro se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 243; RMN $^1$H (DMSO-*d*6, 300 MHZ): δ 7,81 (s, 2H), 7,34 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa D: ácido (2-amino-7-metilbenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico

Una solución de 4-bromo-7-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (2,0 g, 8,3 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2,79 g, 12,3 mmol), PCy3 Pd G2 (0,972 g, 1,645 mmol) y acetato potásico (2,422 g, 24,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido se disolvió con AE (300 ml). La solución se lavó con agua (15 % de NaOH) y la fase acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 2 M y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 209; RMN $^1$H (DMSO-*d*6, 300 MHZ): δ 7,84 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

ácido 2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-ilborónico



Etapa A: 4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-amina

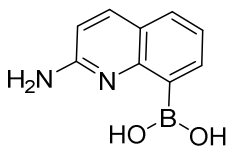
Una mezcla de 2-amino-3-bromofenol (5 g, 26,6 mmol) y bromuro ciánico (1,673 ml, 31,9 mmol) en DCM (25 ml) y MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se inactivó con hidrogenocarbonato sódico ac. (500 ml), se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 213; RMN $^1$H (DMSO-*d*6, 400 MHZ): 7,70 (s, 2H), 7,35 (s, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (s, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H).

Etapa B: ácido 2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-ilborónico

Una solución de 4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-amina (1,00 g, 4,69 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,686 g, 0,939 mmol), bis(neopentilglicolato)diboro (1,060 g, 4,69 mmol) y acetato potásico (0,921 g, 9,39 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agitó a 80 ºC durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire C 18, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y acetonitrilo (Tiempo de gradiente: 7 min. % de B: 10 % - 20 %); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI): $[M + 1]^+$ 179.

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

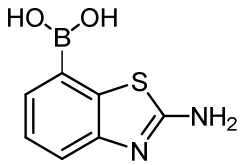
ácido (2-aminoquinolin-8-il)borónico




Una solución de 8-bromoquinolin-2-amina (500 mg, 2,241 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (328 mg, 0,448 mmol), bis(pinacolato)diboro (1138 mg, 4,48 mmol) y acetato potásico (440 mg, 4,48 mmol) en 1,4-Dioxano (20 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con una columna C18 eluyendo con acetonitrilo/agua con TFA al 0,05 % (15/85). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS (ESI) $[M + H]^+$: 189; RMN $^1$H (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

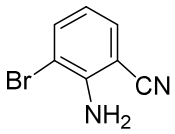
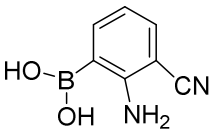
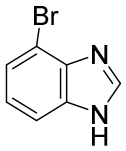
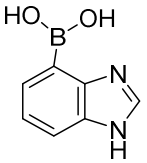
EJEMPLO DE REFERENCIA 10

ácido 2-aminobenzo[*d*]tiazol-7-ilborónico



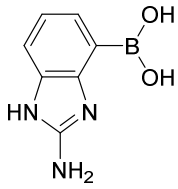
Una mezcla de 4-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (disponible en el mercado, 2000 mg, 8,73 mmol) y bispinacolatodiboro (6651 mg, 26,2 mmol), acetato potásico (2570 mg, 26,2 mmol) y PCy3 Pd G2 (516 mg, 0,873 mmol) en dioxano seco (80 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 48 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico (2 N, 100 ml). La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (60 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (50 ml). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar un sólido que se usó directamente. LCMS (M+1): 195,12.

Los EJEMPLOS DE REFERENCIA 11-12 de la siguiente Tabla se prepararon de una forma análoga a la que se ha descrito para ácido 2-aminobenzo[*d*]tiazol-7-ilborónico (EJEMPLO DE REFERENCIA 10) a partir de los materiales (MP) de partida de bromuro de arilo indicados.

| EJ. REF. Nº | MP | Estructura | Nombre | LC/MS m/e $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 11 |  |  | ácido (2-amino-3-cianofenil) borónico | 162,99 |
| 12 |  |  | ácido (1H-benzo[d]imidazol -4-il)borónico | 163,08 |

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico

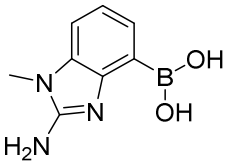


Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (5,59 g, 24,7 mmol), KOAc (4,86 g, 49,5 mmol) y 4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (3,50 g,

16,5 mmol) disponible en el mercado (por ejemplo, de Sigma-Aldrich nº de orden ARK379288552), conocida (Sol. Int. PCT WO 2015177367) en 1,4-dioxano (82 ml) se desgasificó con $N_2$ antes de la adición de cloro(trifenilfosfina) [2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio (II) (945 mg, 1,65 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 ºC durante una noche en una atmósfera de $N_2$. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se aclaró con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (columna ISCO RediSep Rf Gold 150 g HP C18) eluyendo con MeCN al 0-100 %/agua (sin aditivo ácido) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS $[M+1]^+$: 178,38.

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

ácido 2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico




Etapa A: 3-bromo-*N*-metil-2-nitrobencenamina

Una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (10 g, 45,6 mmol) en $NH_2CH_3$ en THF (2 M, 100 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 3-bromo-*N*-metil-2-nitrobencenamina. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 231, RMN $^1H$ ($CDCl_3$, 400 MHZ): 7,21-7,16 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H).

Etapa B: 3-bromo-*N*1-metilbenceno-1,2-diamina

Se añadió en gotas HCl (12 M) en una solución agitada de 3-bromo-N-metil-2-nitrobencenamina (10,1 g, 44 mmol) y polvo de Zn (14 g, 0,2 mmol) en metanol (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-bromo-*N*1-metilbenceno-1,2-diamina. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 201, RMN $^1H$ (DMSO, 400 MHZ): 6,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,70 (s, 3H).

Etapa C: 4-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina

Una solución de 3-bromo-N1-metilbenceno-1,2-diamina (3,2 g, 16 mmol) y BrCN (1,68 g, 16 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de $NaHCO_3$ y se filtró. La torta de filtro se secó para dar 4-bromo-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-amina. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 226, RMN $^1H$ (DMSO, 400 MHZ): 7,14-7,11 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,49 (s, 3H).

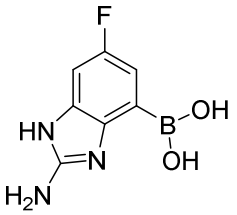
Etapa D: ácido 2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico

Una mezcla de 4-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (3,5 g,

15,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,7 g, 18,6 mmol) y acetato potásico (4,5 g, 46,5 mmol) en 1,4-Dioxano (100 ml) se agitó a 80 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Sunfire C 18, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y acetonitrilo (Tiempo de gradiente: 7 min. % de B: 10 %-20 %); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar ácido 2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico. LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 192.

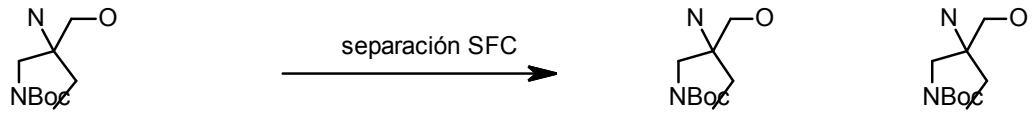
EJEMPLO DE REFERENCIA 15

ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico.




En un MFR de 200 ml se cargó una solución de 3-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diamina (5 g, 24,39 mmol) en etanol (100 ml), seguido de la adición de bromuro ciánico (5,17 g, 48,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna (ISCO, 80 g, MeOH al 0-20 % en DCM) para dar 4-bromo-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (4,2 g, 18,26 mmol), CL-EM $[M+H]^+$: 230,08. El intermedio se disolvió en 50 ml de etanol anhidro, seguido de la adición de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (7,86 g, 34,8 mmol), acetato potásico (3,41 g, 34,8 mmol), PCy3 Pd G2 (2,054 g, 3,48 mmol) y etanol anhidro (50 ml). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos y después se calentó a 80 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 1,0 M HCl a ~ pH 4 y después se lavó con EtOAc. El producto en bruto se cromatografió sobre una columna C18 para dar el producto deseado ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico. LC/MS $(M+H)^+$: 196,07.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 16A y 16B

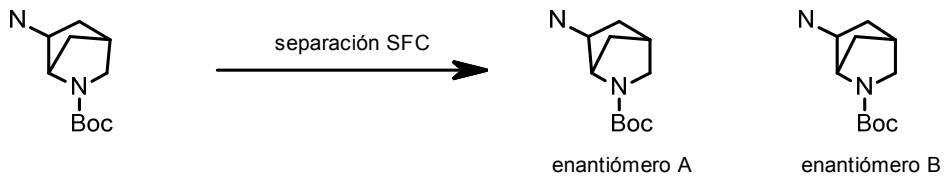



enantiómero A enantiómero B

Se separó 3-amino-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo racémico en los enantiómeros individuales A y B por SFC (Columna: AD-H 50 x 250 mm, Detección UV: 210 nm, Disolvente: 25 % EtOH (con DIPA al 0,2 %) en $CO_2$, Caudal 230 g $CO_2$/min 120 bar). No se confirmó la estereoquímica absoluta para los dos enantiómeros. Ambos

enantiómeros se usaron para preparar inhibidores de metalo-β-lactamasa.

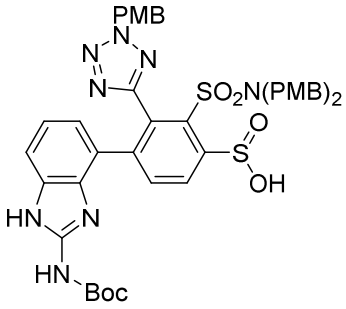
EJEMPLOS DE REFERENCIA 17A y 17B




Se separó 6-amino-2-azabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato *terc*-butilo racémico disponible en el mercado en los enantiómeros individuales A y B por SFC (Columna: AD-H 50 x 250 mm, Detección UV: 210 nm, Disolvente: EtOH al 15 % (con DIPA al 0,2 %) en $CO_2$, Caudal 230 g $CO_2$/min 120 bar). No se confirmó la estereoquímica absoluta para los dos enantiómeros. Ambos enantiómeros se usaron para preparar inhibidores de metalo-β-lactamasa.

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico




Etapa A: 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

La mezcla de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (5,0 g, 5,71 mmol), ácido (2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)borónico (2,02 g, 11,42 mmol), Na2CO3 (1,82 g, 17,13 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (0,699 g, 0,856 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (15 ml) se desgasificó con $N_2$ durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a 90 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas se secaron (MgSO4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 220 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano (0 - 100 % en 45 min) para dar un sólido. LC/MS [M+H]+: 881.

Etapa B: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (6,22 g, 7,06 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente se le añadieron anhidruro de BOC (1,69 g, 7,77 mmol), TEA (2,46 ml, 17,65 mmol) y DMAP (0,86 g, 7,1 mmol). La mezcla se agitó a

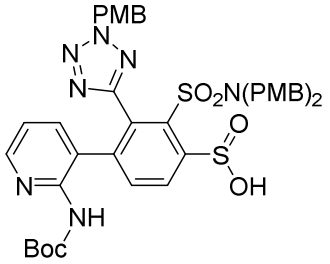
temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con éter y se lavó con KHSO4 acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre 220 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-80 % en hexano para proporcionar el producto puro. LC/MS [M+H]: 981.

Etapa C: ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

Se añadió TBAF (10,1 ml, 10,1 mmol) a una solución agitada de (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (4,5 g, 4.6 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con KHSO4 acuoso saturado (3 × 60 ml), se secó sobre MgSO4 y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido después de la concentración. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 881.

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico




Etapa A: 3-(2-aminopiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

Se añadieron 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (EJEMPLO DE REFERENCIA 3; 2,69 g, 3,07 mmol), N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (1,610 g, 6,14 mmol), Na2CO3 (0,977 g, 9,21 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (0,376 g, 0,461 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml en dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 ºC durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron ($MgSO_4$) y se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar el producto en forma de una espuma después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 842

Etapa B: (3-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-

((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron anhídrido de Boc (0,31 ml, 1,33 mmol) y DMAP (0,148 g, 1,211 mmol) a una solución agitada del material de partida 3-(2-aminopiridin-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (1,02 g, 1,211 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 24 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar una espuma después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 942

Etapa C: ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

Una solución de (3-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,92 g, 0,97 mmol) en THF (9 ml) se agitó con TBAF (2,153 ml, 2,153 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado (3× 50 ml), se secó sobre MgSO4 y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un sólido. El material en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

Etapa A: 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo

A una solución de ácido (*S*)-3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoico (6 g, 25,2 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió $SOCl_2$ (9,19 ml, 126 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con AE (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 253.

Etapa B: 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo

A una solución de 3-amino-2-(((benciloxi)carbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo (4,0 g, 13,85 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadieron $(Boc)_2O$ (6,4 ml, 27,70 mmol) y TEA (7,7 ml, 55,40 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3- ((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo en forma

de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$:353.

Etapa C: (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo (4,3 g, 12,2 mmol) en THF (45 ml) se le añadió $LiBH_4$ (0,8 g, 36,6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-hidroxipropano -1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un aceite. LC/MS $[M + 1]^+$: 325.

Etapa D: metanosulfonato de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo

A una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (4,0 g, 12,33 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron MsCl (1,9 ml, 24,66 mmol), TEA (5,2 ml, 37,0 mmol) y DMAP (0,301 g, 2,47 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 50 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar metanosulfonato de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$:403.

Etapa E: (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución de metanosulfonato de (*S*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo (3,8 g, 9,44 mmol) en DMF (60 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (3,5 g, 18,88 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 454.

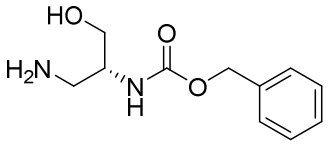
Etapa F: (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (3,0 g, 6,62 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,99 g,

19,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 2 h. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 324.

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

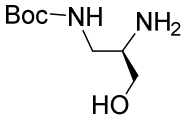
clorhidrato de (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo



Se añadió HCl (4 ml, 1,25 M en dioxano, 5,00 mmol) a una solución agitada del material de partida (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (R)-bencil-*terc*-butilo (1,0 g, 3,08 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró. El producto se usó tal cual. LC/MS [M+H]+: 225.

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

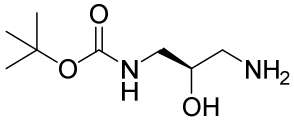
(R)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (R)-bencil-*terc*-butilo (1,05 g, 3,24 mmol) en MeOH (20 ml) en un MFR a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ se le añadió Pd-C (10 % p/p, 0,689 g, 0,65 mmol) y se hidrogenó a 1 atm. (presión de globo) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE y se lavó con EtOAc (3×50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual. LC/MS [M+H] +: 191.

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

(R)-(3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

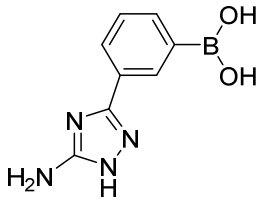


A una solución del epóxido (oxiran-2-ilmetil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (2,0 g, 11,55 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió amonio hidróxido (20 ml, 114 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (40 ml), se secó (MgSO4) y se concentró al vacío. El producto en bruto se cromatografió sobre (40 g de gel de sílice), eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el

producto deseado. LC/MS [M+H]+: 191.

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

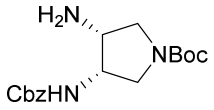
ácido (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)borónico



Se añadieron acetato potásico (1,232 g, 12,55 mmol) y PCy3 Pd G2 (0,371 g, 0,627 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,124 g, 8,37 mmol) a una solución agitada de 3-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,0 g, 4,18 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa C18 sobre 240 g de gel de sílice, eluyendo con acetonitrilo/agua, 0 - 100 % en 45 minutos para dar el producto deseado en forma de un sólido después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 205.

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

(3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa A:(3*S*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (1000 mg, 4,94 mmol) en dioxano (12,4 ml) y agua (12,4 ml) se le añadieron carbonato sódico (629 mg, 5,93 mmol) y Cbz-Cl (0,847 ml, 5,93 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 337,38.

Etapa B:(3*S*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A la solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (1200 mg, 3,57 mmol) en DCM (17,8 ml) se le añadieron trietilamina (0,796 ml, 5,71 mmol) y MsCl (0,445 ml, 5,71 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre (40 g de gel de sílice de columna de oro, MeOH al 0-10 %/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 415,38.

Etapa C:(3*R*,4*S*)-3-azido-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

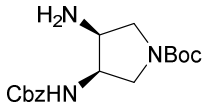
A la solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*S*)-*terc*-butilo (1470 mg, 3,55 mmol) en DMF (17,7 ml) se le añadió azida sódica (922 mg, 14,19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 100 ºC durante 4 horas. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 362,44.

Etapa D:(3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A la solución de 3-azido-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (1200 mg, 3,32 mmol) en THF (15,1 ml) y agua (1,51 ml) se le añadió trifenilfosfina (1045 mg, 3,98 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60 ºC durante una noche. Después de la concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 %/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 336,36.

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

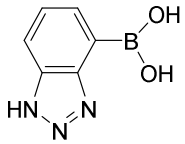
(3*S*,4*R*)-3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo




El compuesto del título se preparó de una forma análoga al intermedio anterior (EJEMPLO DE REFERENCIA 25) usando 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 336,42.

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

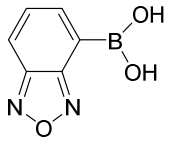
ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico




Una mezcla de 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1027 mg, 4,54 mmol), acetato potásico (446 mg, 4,54 mmol) y 4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol (300 mg, 1,515 mmol) en dioxano (7,6 ml) se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de cloro(trifenilfosfina) [2-(2'-amino-1,1'bifenil)] paladio (II) (130 mg, 0,227 mmol). La mezcla resultante se desgasificó adicionalmente con nitrógeno y se calentó a 80 ºC durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna C18 de fase inversa eluyendo con MeCN al 0-100 %/agua (sin aditivo ácido) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 164,05.

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

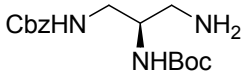
ácido benzo[*c*][1.2.5]oxadiazol-4-ilborónico



El compuesto del título se preparó de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 27 usando 4-clorobenzo[*c*][1.2.5]oxadiazol. LC/MS $[M+H]^+$: 165,20.

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

(3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo



Etapa A: anhídrido (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (isobutil carbónico)

A una solución agitada de ácido (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) propanoico (20 g, 59 mmol) en THF (200 ml) se le añadieron carbonocloridato de isobutilo (9,60 g, 71 mmol) y 4-metilmorfolina (7,20 g, 71 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 0 ºC. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar anhídrido (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (isobutil carbónico) en forma de un aceite. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B: (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución agitada de anhídrido (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino) -2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (isobutil carbónico) (15 g, 34 mmol) en THF (100 ml) se le añadió $NaBH_4$ (5,0 g, 136 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (500 ml) y después se extrajo con AE (3 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un aceite: LCMS (ESI) calc. para $C_{16}H_{24}N_2O_5$ $[M + 1]^+$: 325, encontrado 325.

Etapa C: metanosulfonato de (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo

A una solución agitada de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (8,20 g, 25 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron TEA (10,4 ml, 75 mmol) y MsCl (2,38 ml, 30 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La

mezcla resultante se inactivó con agua (500 ml) y después se extrajo con AE (3 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar metanosulfonato de (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 403.

Etapa D: (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

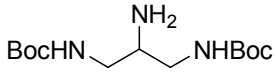
A una solución de metanosulfonato de (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino) -2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo (2,00 g, 4,97 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (1,38 g, 7,45 mmol). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 454.

Etapa E: (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1,80 g, 3,97 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 5 ml, 3,97 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % y $NH_3$ acuoso al 1 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-aminopropano -1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 30

(2-aminopropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo




Etapa A: (2-hidroxipropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

A una solución de 1,3-diaminopropan-2-ol (10,0 g, 11 mmol) y KOH (16,0 g, 28 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió $(Boc)_2O$ (64 ml, 28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con AE (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 %

en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-hidroxipropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 291.

Etapa B: metanosulfonato de 2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-ilo

A una solución de (2-hidroxipropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (20,0 g, 68,9 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota MsCl (8,1 ml, 103 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (400 ml) y después se calentó con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 150 ml). La capa orgánica recogida se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de 2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-ilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa C: (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

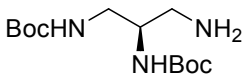
A una solución de metanosulfonato de 2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-7-ilo (20,0 g, 54,3 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (10,0 g, 54,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con AE (3 x 100 ml) y después las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa D: (2-aminopropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

A una solución de (2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (14,0 g, 33,4 mmol) en EtOH (100 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 6,7 g, 167 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 80 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se recristalizó con AE/EP (1:2) para proporcionar (2-aminopropano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 31

(3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo




Etapa A: (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (*S*)-metilo (disponible en el mercado o preparado como se describe en el documento WO 2006076706,

1,5 g, 4,71 mmol) en THF (15 ml) se le añadió en varias porciones $LiAlH_4$ (0,27 g, 7,07 mmol) a 5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas a 5 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo en forma de un líquido: LC/MS / $[M + 1]^+$: 291.

Etapa B: metanosulfonato de (*S*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo

A una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo (0,8 g, 2,76 mmol) y TEA (0,84 g, 8,27 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió MsCl (0,47 g, 4,13 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de (*S*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa C: (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo

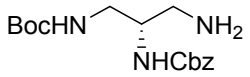
A una solución de metanosulfonato de (*S*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo (1,1 g, 2,99 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (0,83 g, 4,48 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa D: (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo

A una solución de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo (0,5 g, 1,19 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,12 g, 3,58 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó calentar a 80 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

(3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo




Etapa A: metanosulfonato de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo

A una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (2 g, 6,17 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (2,6 ml, 18,50 mmol), MsCl (0,96 ml, 12,33 mmol) y DMAP (0,15 g, 1,23 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$:403.

Etapa B: (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

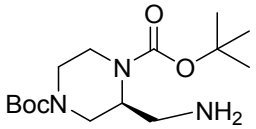
A una solución de metanosulfonato de (*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo (3,0 g, 7,45 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (2,76 g, 14,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 60 % en PE para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 454.

Etapa C: (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

A una solución de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (3,0 g, 6,62 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,99 g, 19,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción resultante se interrumpió con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en PE para proporcionar (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$:324.

EJEMPLO DE REFERENCIA 33

2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo



Etapa A: 2-metilo piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-di-*terc*-butilo

A una solución de piperazin-1,2-dicarboxilato de (*R*)-1-*terc*-butil-2-metilo (2,00 g, 8,19 mmol) y TEA (3,42 ml, 24,57 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $(Boc)_2O$ (2,28 ml, 9,83 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 345.

Etapa B: 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo

A una solución de piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*R*)-1,4-di-*terc*-butil-2-metilo (2,00 g, 5,81 mmol) en THF (30 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (0,44 g, 11,61 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con NaOH (1 M, 50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 317.

Etapa C: 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4- dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo (1,00 g, 3,16 mmol), trifenilfosfina (0,83 g, 3,16 mmol) e isoindolin-1,3-diona (0,47 g, 3,16 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIAD (0,62 ml, 3,16 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 446.

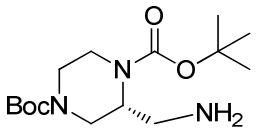
Etapa D: 2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4- dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo (1,30 g, 2,92 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,58 g, 14,59 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora. La

mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 80 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 316.

EJEMPLO DE REFERENCIA 34

2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo




Etapa A: 2-metil-piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*S*)-1,4-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-metil-piperazin-1,2-dicarboxilato de (*S*)-1-*terc*-butilo (2,0 g, 8,19 mmol) y TEA (2,28 ml, 16,37 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió $(Boc)_2O$ (2,85 ml, 12,28 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 345.

Etapa B: 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-metil-piperazin-1,2,4-tricarboxilato de (*S*)-1,4-di-*terc*-butilo (1,50 g, 4,36 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $LiAlH_4$ (0,33 g, 8,71 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con NaOH (1 M, 40 ml) y después se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 317.

Etapa C: 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4- dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo (1,10 g, 3,48 mmol), trifenilfosfina (1,82 g, 6,95 mmol) e isoindolin-1,3-diona (1,02 g, 6,95 mmol) en THF (15 ml) se le añadió DIAD (1,35 ml, 6,95 mmol) a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 %

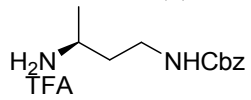
en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite: LC/MS / $[M + 1]^+$: 446.

Etapa D: 2-(aminometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo

A una solución de 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)piperazin-1,4- dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo (1,20 g, 2,69 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0,26 g, 8,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 80 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 316.

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

(3-aminobutil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-bencilo




Etapa A: (4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido (*S*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (5,0 g, 24,60 mmol) en THF (30 ml) se le añadió gota a gota $BF_3 \cdot THF$ (49 ml, 49 mmol, 1 M) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 25 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1]^+$: 190.

Etapa B: metanosulfonato de (*S*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo

A una solución de (4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2,5 g, 13,21 mmol) y TEA (5,5 ml, 39,60 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió gota a gota MsCl (1,5 ml, 19,81 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con AE (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 268.

Etapa C: (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de metanosulfonato de (*S*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo (3,0 g, 11,22 mmol) en DMF (40 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (3,0 g, 16,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 319.

Etapa D: (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2,7 g, 8,48 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,85 g, 16,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa E:butan-1,3-diildicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

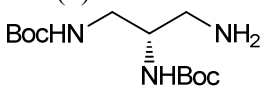
A una solución de (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,4 g, 7,44 mmol) en DCM (15 ml) se le añadieron TEA (1,5 g, 14,87 mmol) y CbzCl (1,5 g, 8,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa F: (3-aminobutil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato (*S*)-bencilo

Una solución de butan-1,3-diildicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1 g, 3,1 mmol) en TFA (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar (3-aminobutil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-bencilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1\text{-TFA}]^+$: 223

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

(3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo




Etapa A: metanosulfonato de (*R*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo

Se añadió MsCl (0,59 g, 5,16) a (3-hidroxipropano-1,2-diil)(R)-dicarbamato de di-*terc*-butilo (*J. Med. Chem.* 2010, *53*(8), 3198-3213; 1,0 g, 3,44 mmol) y TEA (1,0 g, 10,34 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado, que se usó directamente en la siguiente etapa sin

purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 369.

Etapa B: (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo

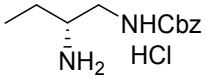
A una solución de metanosulfonato de (*R*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propilo (1,4 g, 0,38 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (1,41 g, 7,60 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LC/MS $[M + 1]^+$: 420.

Etapa C: (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo

A una solución de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propano-1,2- diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo (1,0 g, 2,38 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (80 %, 0,36 g, 7,15 mmol). La mezcla se agitó a 70 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido, que se usó para preparar compuestos de la invención sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 290.

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo




Etapa A: (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadieron TEA (13,7 ml, 98 mmol) y $Boc_2O$ (15,8 g, 72,2 mmol) a una solución de clorhidrato de (*R*)-2-aminobutanamida (5,0 g, 36,1 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1 M, 2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 203.

Etapa B: (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota $BH_3 \cdot DMS$ (9,39 g, 124 mmol) a una solución agitada de (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (5,0 g, 24,72 mmol) en THF (50 ml) a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con NaOH acuoso (1 M, 150 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la

siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa C: butan-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

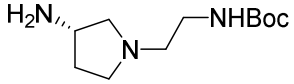
Se añadieron carbonocloridato de bencilo (8,16 g, 47,8 mmol) y TEA (10 ml, 71,7 mmol) a una solución de (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,50 g, 23,90 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LC/MS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa D: clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo

Una solución de butan-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (1,0 g, 3,10 mmol) en HCl (1 M en dioxano) (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo en bruto en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1 - HCl]^+$: 223.

EJEMPLO DE REFERENCIA 38

(2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo




Etapa A: (S)-(1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo

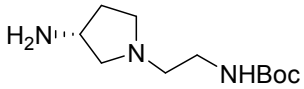
Se añadieron (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,5 g, 20 mmol) y $Na_2CO_3$ (2,9 g, 27 mmol) a una solución de carbamato de (*S*)-bencilpirrolidin-3-ilo (3 g, 13,5 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó durante 10 horas a temp. ambiente. Después, la mezcla se vertió en agua (60 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 364.

Etapa B: (2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de (S)-(1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (4,8 g, 13 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 2 g). La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno 16 horas. La mezcla resultante se filtró a través de CELITE. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LC/MS $[M + 1 - 100]^+$: 130.

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

(2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo



Etapa A: (R)-(2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

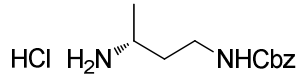
Se añadió (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,48 g, 19,98 mmol) a una mezcla de carbamato de (*R*)-bencilpirrolidin-3-ilo (2,2 g, 9,99 mmol) y $K_2CO_3$ (4,14 g, 30,0 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado: LC/MS $[M + 1]^+$: 364.

Etapa B: (2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió Pd(OH)2/C (Pd al 20 %, 0,30 g, 2,14 mmol) a una solución de (R)-(2-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,96 g, 8,14 mmol) en MeOH (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 1,5 atm.). La solución resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 230.

EJEMPLO DE REFERENCIA 40

clorhidrato de (3-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo



Etapa A: (4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota $BF_3$·THF (84 ml, 84,0 mmol, 1 M) a 0 ºC a una solución de ácido (*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (8,5 g, 41,8 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite: LC/MS $[M + 1 - 56]^+$: 134.

Etapa B: metanosulfonato de (*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo

Se añadieron TEA (7,0 g, 69,7 mmol) y MsCl (2,7 ml, 34,9 mmol) a una solución

de (4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,4 g, 23,3 mmol) en DCM (100 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (300 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 10 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar metanosulfonato de (*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 268.

Etapa C: (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (5,7 g, 30,0 mmol) a una solución de metanosulfonato de (*R*)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butilo (5,5 g, 20,0 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 2 horas, se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC/MS $[M + 1]^+$: 319.

Etapa D: (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1,44 g, 28,30 mmol) a una solución de (4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)butan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,5 g, 14,10 mmol) en EtOH (2 ml). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa E: butan-1,3-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

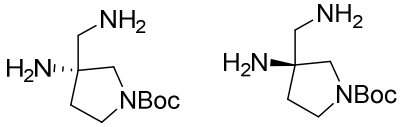
Se añadieron TEA (4,4 ml, 31,90 mmol) y CbzCl (1,7 ml, 12,20 mmol) a una solución de (4-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 10,60 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) a 0 ºC durante 5 minutos. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar butan-1,3-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa F: clorhidrato de (3-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo

A una solución de butan-1,3-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (1,0 g, 3,10 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió HCl concentrado (1 ml, 12 M). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (3-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo en forma de un

aceite, que se usó en la preparación de final compuestos sin purificación adicional: LCMS [M + 1 - HCl]$^+$: 223.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 41 y 42



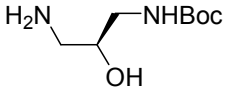
41 42

3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-y (*S*)-*terc*-butilo

Se separó 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,29 mmol), preparado siguiendo los detalles descritos en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 17, 1181-1184), por HPLC prep. quiral con las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD-H, 2 x 25 cm; Fase Móvil A: $CO_2$ (70 %), Fase Móvil B: MeOH (2 mmol/l de $NH_3$/MeOH): 30 %; Caudal: 40 ml/min; Detector: 210 nm; Tiempo de retención: $TR_1$: 2,27 min; $TR_2$: 3,30 min; Temperatura: 25 ºC. Se obtuvo el enantiómero de elución más rápida **41** 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo a 2,27 min en forma de un aceite: LCMS (ESI) calc. para $C_{10}H_{21}N_3O_2$ [M + 1]$^+$: 216, encontrado 216. Se obtuvo el enantiómero de elución más lenta **42** 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo a 3,30 min en forma de un aceite: LCMS (ESI) calc. para $C_{10}H_{21}N_3O_2$ [M + 1]$^+$: 216, encontrado 216.

EJEMPLO DE REFERENCIA 43

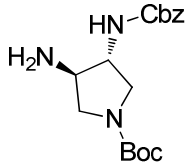
(3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo



Se añadió 25 % de $NH_3 \cdot H_2O$ (20 ml) a una solución agitada de (oxiran-2-ilmetil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 8,70 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temp. amb. y después se concentró al vacío para proporcionar (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó para preparar los compuestos finales de la invención sin purificación adicional: LCMS [M + 1]$^+$: 191.

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo



Etapa A: (3*R*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió gota a gota Cbz-Cl (10,12 g, 59,3 mmol) se añadió a una mezcla de 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo (10,0 g, 49,40 mmol) y $Na_2CO_3$ (6,29 g, 59,30 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (100 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se

desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se extrajo con AE (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaOH acuoso (1 M, 2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado: LCMS $[M + 23]^+$: 359.

Etapa B: 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota MsCl (10,9 g, 95 mmol) a una solución de (3*R*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,0 g, 47,6 mmol) y TEA (13,2 ml, 95 mmol) en DCM (200 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 32 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar -3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((metilsulfonil)oxi) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 23]^+$: 437.

Etapa C: 3-azido-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

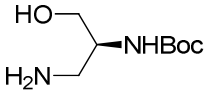
Se añadió $NaN_3$ (12,8 g, 198 mmol) a una solución de -3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4- ((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo (20,5 g, 49,5 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-azido -4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 23]^+$: 384.

Etapa D: 3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-azido-4-(((benciloxi)carbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo (17,8 g, 49,30 mmol) en THF (200 ml) y agua (20 ml) se le añadió trifenilfosfina (15,5 g, 59,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite: LCMS $[M + 23]^+$: 358.

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

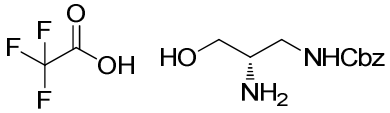
(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo




Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,46 g) a una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (2,10 g, 6,47 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con MeOH al 45 % y 5 % de $NH_3 \cdot H_2O$ en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 191.

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

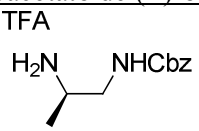
(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-bencilo




Se añadió TFA (3,3 ml) a una solución agitada de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1,20 g, 3,70 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a 0 ºC. La solución se concentró al vacío para proporcionar (2-amino-3-hidroxipropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-bencilo en forma de un sólido, que se usó para preparar los compuestos finales de la invención directamente sin purificación adicional: LCMS $[M + 1 - TFA]^+$: 225.

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

(2-aminopropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-bencilo




Etapa A: (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una suspensión de clorhidrato de (*R*)-2-aminopropanamida (100 g, 0,80 mmol) en MeOH (1000 ml) se le añadieron TEA (244 g, 2,41 mol) y $(Boc)_2O$ (263 g, 1,20 mol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con AE (3 x 1,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 2 l), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa B: (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió $BH_3$-DMS (128 ml, 1,28 mol, 10 M) a una suspensión de (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (120 g, 0,64 mol) en THF (200 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 45 ºC. La mezcla resultante se inactivó con NaOH acuoso (1,0 M, 1,0 l) y se extrajo con AE (3 x 1 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 1,5 l), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 175.

Etapa C: propano-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

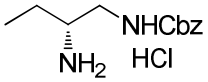
Se añadieron TEA (7,20 ml, 51,70 mmol) y Cbz-Cl (5,87 g, 34,4 mmol) a una solución de (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (3 g, 17,2 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar propano-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido; LCMS $[M + 1]^+$: 309.

Etapa D: (2-aminopropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-bencilo

Una solución de propano-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (1,10 g, 3,57 mmol) en TFA (15,0 ml, 214 mmol) y DCM (15,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó para preparar los compuestos finales de la invención sin purificación adicional: LCMS $[M - TFA + 1]^+$: 209.

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo




Etapa A: (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadieron $(Boc)_2O$ (15,8 g, 72,20 mmol) y TEA (13,7 ml, 98,00 mmol) a una solución de clorhidrato de (*R*)-2-aminobutanamida (5,0 g, 36,10 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se inactivó con $H_2O$ (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 M, 2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 203.

Etapa B: (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota $BH_3 \cdot Me_2S$ (9,39 g, 124,0 mmol, 10 M) a una solución de (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (5,0 g, 24,7 mmol) en THF (50 ml) a 0 ºC.

La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se inactivó con NaOH acuoso (1 M, 150 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa C: butan-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

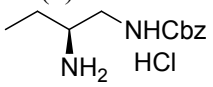
Se añadieron CbzCl (8,16 g, 47,80 mmol) y TEA (7,26 g, 71,70 mmol) a una solución de (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,5 g, 23,90 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar butan-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa D: clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*R*)-bencilo

Una solución de butan-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (1,0 g, 3,10 mmol) en HCl (1 M en dioxano) (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1 - HCl]^+$: 223.

EJEMPLO DE REFERENCIA 49

clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*S*)-bencilo




Etapa A: (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO DE REFERENCIA 48 etapa A usando clorhidrato de (*S*)-2-aminobutanamida (10 g, 65,50 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 203.

Etapa B: (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO DE REFERENCIA 48 etapa B usando (1-amino-1-oxobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (3 g, 14,83 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 189.

Etapa C: *terc*-butilbutan-1,2-diildicarbamato de (*S*)-bencilo

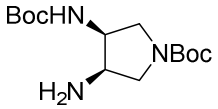
El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO DE REFERENCIA 48 etapa C usando (1-aminobutan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,0 g, 5,31 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 323.

Etapa D: clorhidrato de (2-aminobutil)carbamato de (*S*)-bencilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO DE REFERENCIA 48 etapa D usando butan-1,2-diildicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1 g, 3,10 mmol): LCMS $[M + 1 - HCl]^+$: 223.

EJEMPLO DE REFERENCIA 50

3-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*terc*-butilo




Etapa A: 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*terc*-butilo

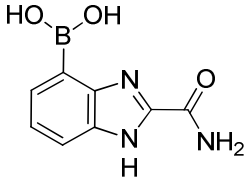
Se añadieron TEA (1,02 g, 10,10 mmol) y $(Boc)_2O$ (1,76 g, 8,07 mmol) a una solución agitada de 3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*, 4*R*)-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 44, 2,3 g, 6,72 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (15 ml) en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con $Et_2O$ (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2CO_3$ acuoso saturado (2 x 100 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 436.

Etapa B: 3-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*terc*-butilo

Se añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,35 g, 0,50 mmol) a una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*terc*-butilo (2,20 g, 4,95 mmol) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-amino-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*, 4*S*)-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó para preparar compuestos de la invención sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 302.

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

ácido (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico




Etapa A: 4-Bromo-2-(triclorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

Se añadió 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo (13,50 g, 53,50 mmol) a una solución agitada de 3-bromobenceno-1,2-diamina (10,0 g, 53,50 mmol) en AcOH (50 ml) a

temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temp. ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se vertió en agua (300 ml) y el sólido se precipitó. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 315.

Etapa B: 4-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitrilo

Se añadió 4-bromo-2-(triclorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (10,00 g, 31,80 mmol) a una solución de $NH_3$ líquido (20 ml) a -78 ºC. La mezcla se agitó a -78 ºC durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que se evaporara el amoniaco, el residuo se disolvió en AE (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitrilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 222, 224.

Etapa C: 4-Bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida

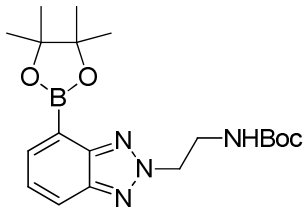
Se añadieron $H_2O_2$ al 30 % (0,3 ml, 2,25 mmol) y KOH (0,63 g, 11,26 mmol) a una solución de 4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carbonitrilo (0,50 g, 2,25 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 240, 242.

Etapa D: ácido (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico

Se añadieron KOAc (1,23 g, 12,50 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,51 g, 0,63 mmol) y 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (2,12 g, 9,37 mmol) a una solución de 4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida (0,75 g, 3,12 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 16 h a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC con las siguientes condiciones: Columna: C18; fase móvil: ACN/agua (TFA al 0,5 %); Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 5 %-30 % de ACN en agua en 30 min; Tiempo de retención: 20 min; Detector: UV 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 206.

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: 4-Bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol

Se añadió en varias porciones nitrito sódico (1,7 g, 25,0 mmol) a una solución de 3-bromobenceno-1,2-diamina (2,3 g, 12,5 mmol) en AcOH (10 ml) y agua (4 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 198, 200.

Etapa B: (2-(4-bromo-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

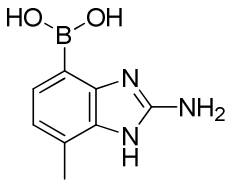
Se añadió $Na_2CO_3$ (2,6 g, 25 mmol) a una solución de 4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol (2 g, 10 mmol) y (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (3,4 g, 15 mmol) en DMF (15 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 15 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 341, 343.

Etapa C: (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5' -octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,47 g, 17,58 mmol), KOAc (0,86 g, 8,79 mmol) y aducto de Pd(dppf)$Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,48 g, 0,59 mmol) a una solución de (2-(4-bromo-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 16 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 389.

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

Ácido 2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico



Etapa A: 4-Metilbenzo[*c*][1.2.5]tiadiazol

Se añadió gota a gota muy lentamente $SOCl_2$ (18 ml, 246 mmol) a una solución de 3-metilbenceno-1,2-diamina (10,0 g, 82 mmol) y TEA (45,6 ml, 327 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (700 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 1 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-metilbenzo[*c*] [1.2.5]tiadiazol en forma de un aceite: LCMS $[M+1]^+$: 151.

Etapa B: 4-Bromo-7-metilbenzo[*c*][1.2.5]tiadiazol

Se añadió $Br_2$ (7,6 ml, 146 mmol) a una solución de 4-metilbenzo[*c*][1.2.5]tiadiazol (11 g, 73,2 mmol) en HBr acuoso al 48 % (120 ml, 1,06 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M+1]^+$: 229, 231.

Etapa C: 3-Bromo-6-metilbenceno-1,2-diamina

Se añadieron $NaBH_4$ (1,3 g, 34,90 mmol) y cloruro de cobalto (II) hexahidrato (0,4 g, 1,75 mmol) a una solución de 4-bromo-7-metilbenzo[*c*][1.2.5]tiadiazol (4,0 g, 17,46 mmol) en MeOH (80 ml) se añadieron a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró para retirar el sólido. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-bromo-6-metilbenceno-1,2-diamina en forma de un aceite: LCMS $[M+1]^+$: 201, 203.

Etapa D: 4-Bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina

Se añadió BrCN (1,05 g, 9,95 mmol) a una solución de 3-bromo-6-metilbenceno-1,2-diamina (2,00 g, 9,95 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso

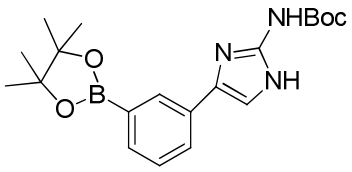
saturado (50 ml). El sólido se precipitó y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para proporcionar el producto deseado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 226, 228.

Etapa E: Ácido 2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilborónico

Se añadieron 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (4,50 g, 19,91 mmol), precatalizador $PPh_3$ de 2ª Generación (0,69 g, 1,19 mmol) y KOAc (2,3 g, 23,90 mmol) a una solución de 4-bromo-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (1,80 g, 7,96 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC con las siguientes condiciones: Columna: C18; fase móvil: ACN/agua (TFA al 0,5 %); Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 5 %-30 % de ACN en agua en 30 min; Tiempo de retención: 20 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron al vacío para proporcionar el ácido compuesto del título en forma de un sólido: LCMS [M + 1 192.

EJEMPLO DE REFERENCIA 54

(4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: (4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (3 g, 10,79 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió *N*-carbamimidoilcarbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 21,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (60 ml) y después se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 15 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 338, 340.

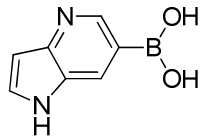
Etapa B: (4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,44 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo -2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,3 g, 8,87 mmol), aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,6 g, 0,68 mmol) y KOAc (1,3 g, 13,31 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno a 80 ºC. La mezcla

resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 386.

EJEMPLO DE REFERENCIA 55

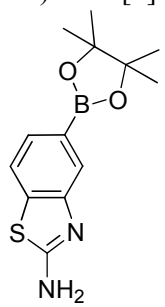
ácido (1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)borónico



Se añadieron KOAc (1,5 g, 15,20 mmol), precatalizador Xphos de 2ª Generación 1,2 g, 1,52 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,6 g, 10,15 mmol) a una solución de 6-bromo-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (1,0 g, 5,08 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (30 ml) y después se extrajo con NaOH acuoso (2 N, 2 x 100 ml). Las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se agitó en MeOH/DCM (1/10, 100 ml) durante 20 min. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: $[M + 1]^+$: 163.

EJEMPLO DE REFERENCIA 56

5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina



Etapa A: *N*-((3-bromofenil)carbamotioil)benzamida

Se añadió gota a gota 3-bromoanilina (3,50 ml, 32,1 mmol) a una solución de isotiocianato de benzoílo (5,81 g, 35,7 mmol) en acetona (50 ml) a 70 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 1 hora. La solución resultante se vertió en hielo-agua (100 ml), se agitó durante 10 minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 335, 337.

Etapa B: 1-(3-Bromofenil)tiourea

Se añadió *N*-((3-bromofenil)carbamotioil)benzamida (10,0 g, 29,8 mmol) a una solución de NaOH (10,0 g, 250 mmol) en agua (100 ml) a 80 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió en hielo y HCl acuoso (6 M, 30 ml) y se agitó durante 10 minutos. El valor del pH se ajustó a 10 con 25 % de $NH_3 \cdot H_2O$. El sólido se precipitó y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (10 ml) y se secó al

vacío. El sólido en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(3-bromofenil)tiourea en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 231, 233.

Etapa C: 5-Bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina

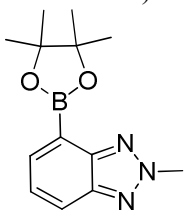
Una solución de bromo (0,86 ml, 16,79 mmol) en AcOH (17,5 ml) se añadió gota a gota a 0 ºC a una solución de 1-(3-bromofenil)tiourea (4,00 g, 17,31 mmol) en ACN (350 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con AE (10 ml) y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm, Fase A: agua con TFA al 0,05 %, Fase B: MeOH; Caudal: 20; Volumen de inyección: 200 µl; Gradiente: 30-100 % de B; Tiempo de retención: 28 min (pico más rápido). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 229, 231.

Etapa D: 5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina

Se añadieron KOAc (5,27 g, 53,70 mmol) y precatalizador $PCy_3$ de 2ª Generación (2,11 g, 3,58 mmol) a una solución de 5-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina (4,10 g, 17,90 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,09 g, 35,80 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 277.

EJEMPLO DE REFERENCIA 57

2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol



Etapa A: 4-Bromo-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol

Se añadió yodometano (2,87 g, 20,20 mmol) a una mezcla de 4-bromo-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol (4,0 g, 20,20 mmol) y carbonato de potasio (5,58 g, 40,40 mmol) en DMF (40 ml) a temperatura ambiente durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h en atmósfera de nitrógeno y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 7 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para

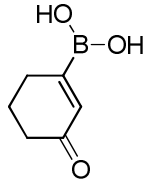
proporcionar 4-bromo-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol en forma de un sólido: LCMS [M + 1]$^+$: 212, 214.

Etapa B: 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2*H*-benzo[*d*][1.2.3] triazol

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,72 g, 6,79 mmol), KOAc (1,67 g, 16,98 mmol) y aducto de Pd(dppf)$Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,46 g, 0,57 mmol) a una solución de 4-bromo-2-metil-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol (1,20 g, 5,66 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 10 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite: LCMS [M + 1]$^+$: 260.

EJEMPLO DE REFERENCIA 58

Ácido 3-oxociclohex-1-enilborónico




Etapa A: trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo

Se añadieron TEA (9,03 g, 89,4 mmol) y $Tf_2O$ (15,1 g, 53,6 mmol) a una solución de ciclohexano-1,3-diona (5,00 g, 44,6 mmol) en DCM (50 ml) a -78 ºC durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice y se eluyó con AE al 10 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo en forma de un aceite: LCMS [M + 1]$^+$: 245.

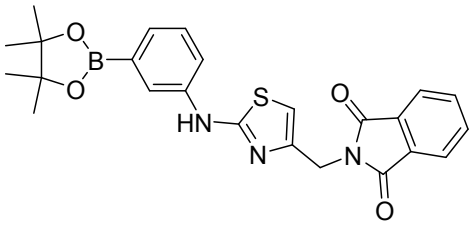
Etapa B: Ácido 3-oxociclohex-1-enilborónico

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'- bi(1,3,2-dioxaborolano) (15,2 g, 60 mmol), KOAc (8,80 g, 90 mmol), aducto de Pd(dppf)$Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (2,50 g, 3,0 mmol) a una solución de trifluorometanosulfonato de 3-oxociclohex-1-enilo (7,30 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (100 ml) y se extrajo con NaOH acuoso (2 M, 3 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por RPLC con las siguientes condiciones: Columna: C18; fase móvil: ACN/agua (TFA al 1‰); Caudal: 60 ml/min; Gradiente:

10 %-40 % de ACN en agua en 30 min; Tiempo de retención: 23 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-oxociclohex-1-enilborónico en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 141.

EJEMPLO DE REFERENCIA 59

2-((2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona



Etapa A: 2-((2-((3-Bromofenil)amino)tiazol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona

Se añadieron 1,3-dibromopropan-2-ona (2,2 g, 10 mmol) a una solución agitada de 1-(3-bromofenil)tiourea (2,3 g, 10 mmol) en NMP (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 horas. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadieron isoindolin-1,3-diona (2,2 g, 14,9 mmol) y $K_2CO_3$ (2,8 g, 19,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-((2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 414, 416.

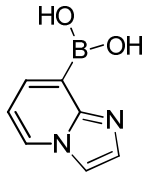
Etapa B: 2-((2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,5 g, 9,66 mmol), KOAc (1,4 g, 14,5 mmol) y precatalizador $PPh_3$ de 2ª Generación (0,57 g, 0,97 mmol) a una solución agitada de 2-((2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (2,0 g, 4,83 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ((2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4-

il)metil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 462.

EJEMPLO DE REFERENCIA 60

Ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilborónico



Etapa A: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

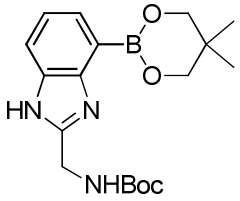
Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (2,10 g, 2,30 mmol), 3-bromopiridin-2-amina (2,00 g, 11,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,87 g, 23,12 mmol) y KOAc (3,40 g, 34,7 mmol) a una solución de triciclohexilfosfina (1,10 g, 4,10 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 95 ºC durante 16 h. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 139.

Etapa B: Ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilborónico

Se añadió 2-cloroacetaldehído (13,7 g, 68,20 mmol) a una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,00 g, 4,54 mmol) en EtOH (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml) y se extrajo con HCl acuoso (1 N, 3 x 30 ml). Las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 163.

EJEMPLO DE REFERENCIA 61

((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



Etapa A: (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (94 g, 535 mmol), HATU (610 g, 1,6 mol) y TEA (223 ml, 1,6 mol) a una solución de 3-bromobenceno-1,2-diamina (100 g, 535 mmol) en THF (1 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con AE (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$

anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 344, 346.

Etapa B: ((4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

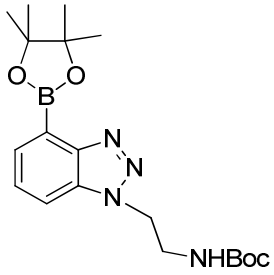
Una solución de (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (180 g, 523 mmol) en AcOH (250 ml) se agitó durante 0,0 h a 60 ºC. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en AE/EP (50:1, 200 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar ((4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 326, 328.

Etapa C: ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (70,0 g, 215 mmol) en 1,4-dioxano (350 ml) se le añadió Cloro(trifenilfosfina)[2-(2'-amino-1,1-bifenil)]Paladio (II) (24,6 g, 42,9 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (72,7 g, 322 mmol) y KOAc (63,2 g, 644 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con AE (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 800 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo: LCMS $[M + 1]^+$: 360.

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: (2-((3-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (3,3 g, 21 mmol) y $Na_2CO_3$ (2,9 g, 27 mmol) a una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-nitrobenceno (3,0 g, 14 mmol) en DMF

(15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 150 ml), salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2-((3-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 360, 362 (1: 1).

Etapa B: (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió lentamente en varias porciones polvo de Zn (5,9 g, 84,0 mmol) a una solución de (2-((3-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (5,5 g, 14,0 mmol) en HCl concentrado y MeOH (1:4, 30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 50 ºC. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar *N*1-(2-aminoetil)-3-bromobenceno-1,2-diamina en bruto en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. A la solución de la *N*1-(2-aminoetil)-3-bromobenceno-1,2-diamina en bruto en DCM (50 ml) se le añadieron $(Boc)_2O$ (4,5 g, 21 mmol) y TEA (2,8 g, 28 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1 - 100]^+$: 230, 232.

Etapa C: (2-(4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió $NaNO_2$ (1,9 g, 28,0 mmol) a una solución de (2-((2-amino-3-bromofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (5,0 g, 14,0 mmol) en AcOH y $H_2O$ (1:3, 15 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 10 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 341, 343.

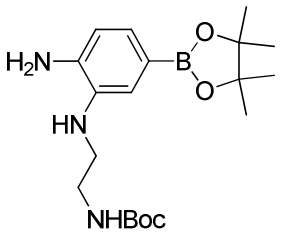
Etapa D: (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo [*d*] [1.2.3] triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,5 g, 17,70 mmol), aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,5 g, 0,60 mmol) y KOAc (0,8 g, 8,70 mmol) a una solución de (2-(4-bromo-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,90 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó

a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 389.

EJEMPLO DE REFERENCIA 63

(2-((2-Amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: (2-((5-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron $Cs_2CO_3$ (22,2 g, 68,2 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (8,74 g, 54,5 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (10 g, 45,5 mmol) en NMP (35 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-((5-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 360, 362.

Etapa B: (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) etil)carbamato de *terc*-butilo

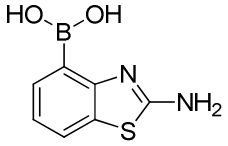
Se añadieron $Pd(dppf)Cl_2$ (1,22 g, 1,67 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,23 g, 16,70 mmol) y KOAc (2,45 g, 25,00 mmol) a una solución agitada de (2-((5-bromo-2-nitrofenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 8,33 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 408.

Etapa C: (2-((2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió Pd/C (al 10 % en peso, 0,3 g, 0,28 mmol) a una solución de (2-((2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 7,37 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó para preparar compuestos de la invención sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 378.

EJEMPLO DE REFERENCIA 64

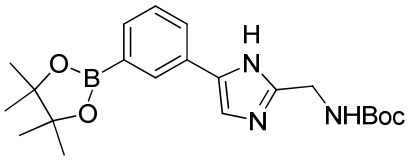
Ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico




Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,43 g, 17,46 mmol), KOAc (2,84 g, 28,90 mmol) y precatalizador $PCy_3$ de 2ª Generación (1,03 g, 1,75 mmol) a una solución de 4-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina disponible en el mercado (2,0 g, 8,8 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 90 ºC durante 24 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por RPLC con las siguientes condiciones: Columna: cromatografía en columna C18; Caudal: 60 ml/min; Gradiente: 25 %-30 % de ACN en agua con TFA al 0,5 % en 20 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 195.

EJEMPLO DE REFERENCIA 65

((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2 -il)metil)carbamato de *terc*-butilo




Etapa A: (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de 2-(3-bromofenil)-2-oxoetilo

A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (1,26 g, 7,20 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió $Cs_2CO_3$ (1,17 g, 3,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al

vacío para proporcionar una sal de cesio. A una solución de 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (1,98 g, 7,20 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió la sal de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temp. ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 26 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 372, 374.

Etapa B: ((4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

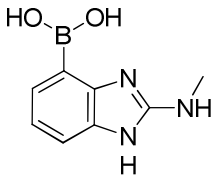
A una solución del (*terc*-butoxicarbonil)glicinato de 2-(3-bromofenil)-2-oxoetilo (2 g, 5,37 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió acetato amónico (4,14 g, 53,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 ºC durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temp. ambiente y después se diluyó con AE (50 ml). La solución resultante se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (al 5 % P/V) (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 352, 354.

Etapa C: ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((4-(3 -bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 2,84 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametilo -2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,44 g, 5,68 mmol), precatalizador $PCy_3$ de 2ª Generación (0,50 g, 0,85 mmol) y KOAc (0,84 g, 8,52 mmol) a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 400.

## EJEMPLO DE REFERENCIA 66

Ácido (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico



Etapa A: 7-Bromo-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina

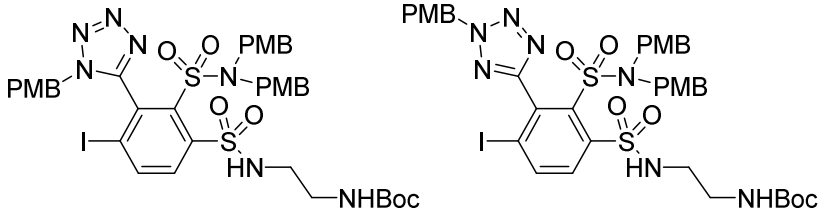
A una solución de 7-bromo-2-cloro-1*H*-benzo[*d*]imidazol disponible en el mercado (0,50 g, 2,16 mmol) en THF (10 ml) se le añadió metanamina (2 M en THF, 5,40 ml, 10,80 mmol). La solución de reacción se agitó durante 24 horas a 80 ºC. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 2 % en AE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-bromo-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 226, 228.

Etapa B: Ácido (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico

A una solución de 7-bromo-*N*-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (0,30 g, 1,33 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadieron precatalizador $PPh_3$ de 2ª (76 mg, 0,13 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (0,45 g, 1,99 mmol) y KOAc (0,39 g, 3,98 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se purificó por RPLC con las siguientes condiciones: Columna: C18; Fase móvil: agua (TFA al 0,5 %)/ACN; Gradiente: 5 %-30 % de ACN en agua en 25 min; Tiempo de retención: 18 min; Caudal: 60 ml/min; Detector: 254 nm y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 192.

EJEMPLO DE REFERENCIA 67

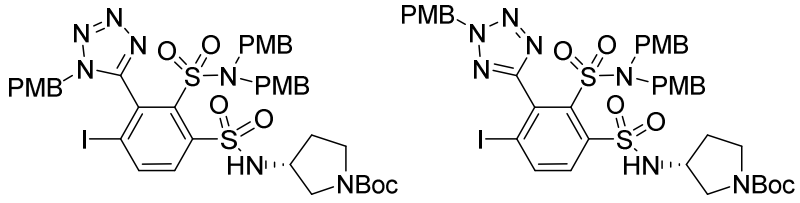
(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo




A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (3 g, 3,87 mmol) en THF (38,7 ml) se le añadieron en secuencia (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (1,239 g, 7,74 mmol), trietilamina (1,078 ml, 7,74 mmol) y NCS (1,033 g, 7,74 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y el producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hex para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 934,53.

EJEMPLO DE REFERENCIA 68

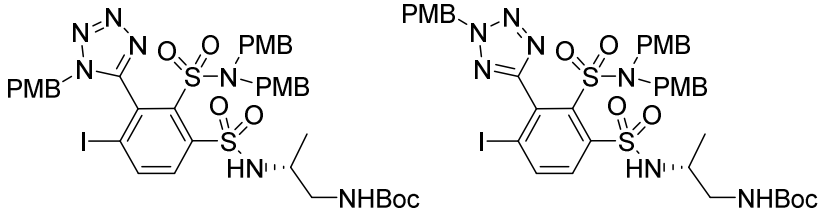
(*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de una mezcla de cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo y cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (0,46 g, 0,48 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (90 mg, 0,48 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a 25 ºC durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:50 a 1:1) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$ 960; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,83-6,69 (m, 10H), 5,95 (s a, 1H), 5,55-5,50 (m, 0,5H), 5,24-5,19 (m, 0,5H), 4,58-4,53 (m, 1H), 4,05-3,81 (m, 5H), 3,85 (s, 9H), 3,48-3,35 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 69

(*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo

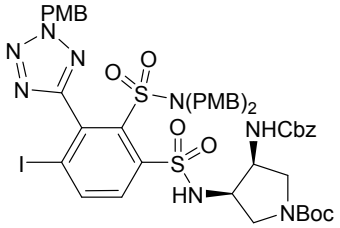


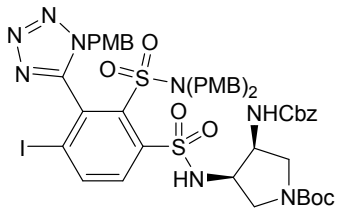
A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,0 g, 1,289 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron en secuencia (2-aminopropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,337 g, 1,934 mmol), trietilamina (0,261 g, 2,58 mmol) y NCS (0,344 g, 2,58 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción

se lavó con 10 ml de $NaHCO_3$ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-10 % en DCM para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 948,48.

EJEMPLO DE REFERENCIA 70

(3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

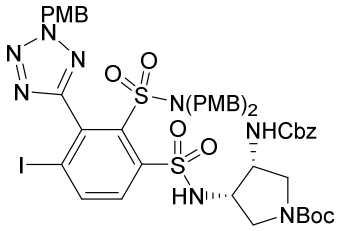


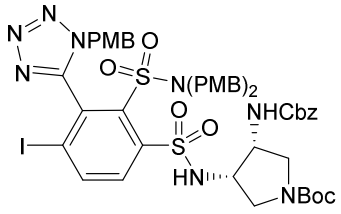




El compuesto del título se preparó de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 67 usando (3*R*,4*S*)-3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 1109,80.

EJEMPLO DE REFERENCIA 71

(3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

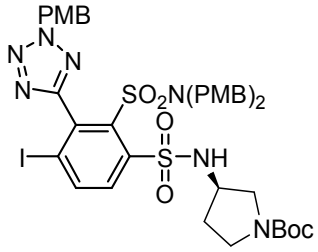
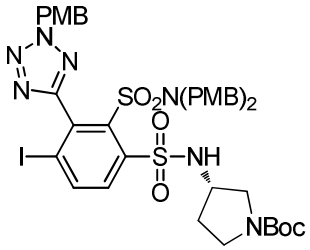
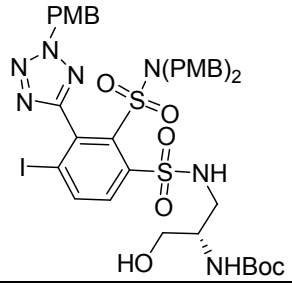
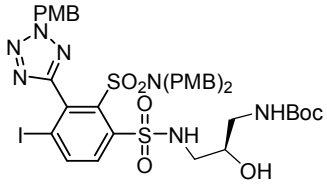
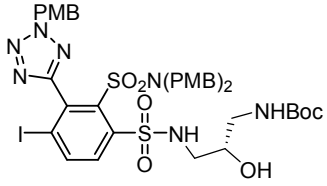


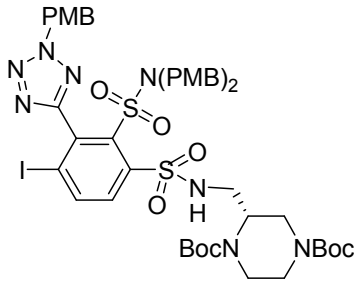
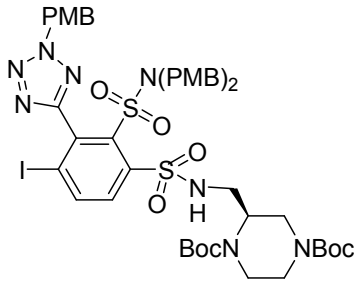
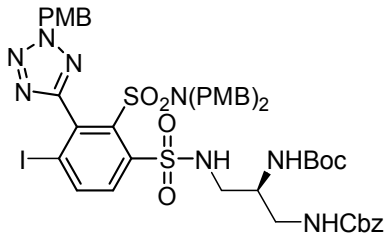
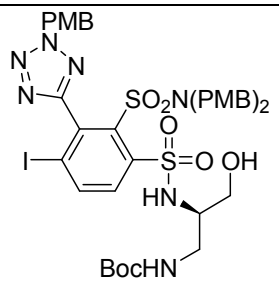
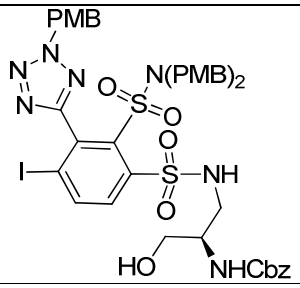



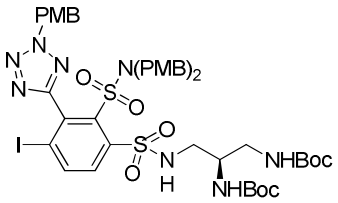
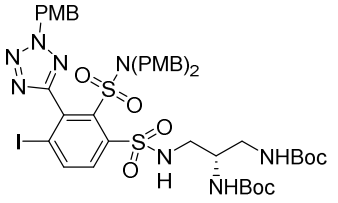
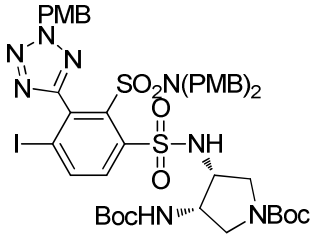
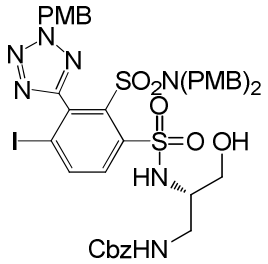
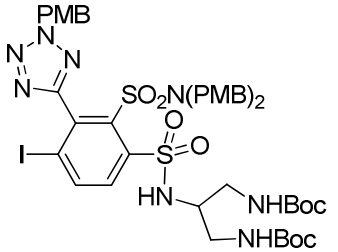

El compuesto del título se preparó de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 67 usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 1109,8.

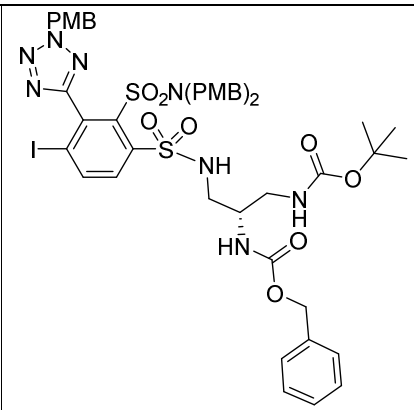
Los EJEMPLOS DE REFERENCIA 68 (preparación alternativa) y 72-84 de la siguiente Tabla se prepararon de forma similar de una manera análoga a la descrita para el EJEMPLO DE REFERENCIA 67 usando ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (en forma de una mezcla de dos regioisómeros de tetrazol-PMB) y las aminas correspondiente, que se prepararon como se ha descrito en el presente documento, o que estaban disponibles de proveedores comerciales. Aunque por simplicidad se muestra un solo regioisómero del tetrazol protegido con PMB, debe

entenderse que los intermedios preparados aquí son, de hecho, mezclas de ambos posibles tetrazoles sustituidos con PMB regioisoméricos.

| Ej nº | Estructura | Nombre Químico | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 68 |  | 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3- (2- (4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo | 960 |
| 72 |  | 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3- (2- (4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo | 960 |
| 73 |  | (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo | 964 |
| 74 |  | (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo | 964 |
| 75 |  | (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo | 964 |

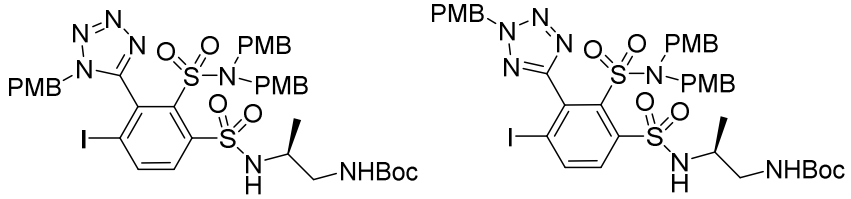
| | | | |
|---|---|---|---|
| 76 |  | 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo | 1089 |
| 77 |  | 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo | 1089 |
| 78 |  | (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo | 1097 |
| 79 |  | (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo | 964 |
| 80 |  | (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo | 998 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 81 forma (*R*) |  | (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo | 1063 |
| 81 forma (*S*) |  | (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo | |
| 82 |  | 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo | 1075 |
| 83 |  | (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo | 998 |
| 84 |  | (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo | 1063 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 85 |  | (3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(S)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo | |

EJEMPLO DE REFERENCIA 86

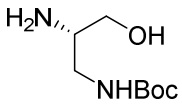
(*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de la misma manera que el EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (*S*)-(2-aminopropil)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 948,45.

EJEMPLO DE REFERENCIA 87

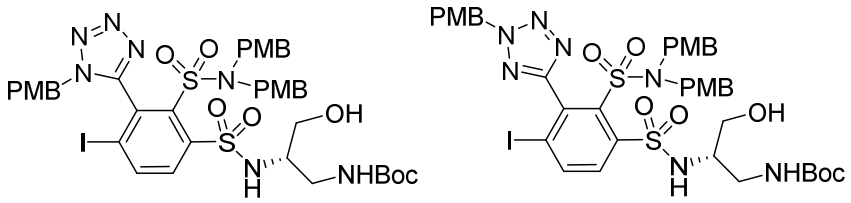
(*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1,5 g, 4,62 mmol) en 20 ml de etanol se le añadió Pd/C (0,325 g, 0,231 mmol). La mezcla se agitó a 45 psi de $H_2$ durante 4 horas. El volátil se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 10 ml de EtOAc y después se concentró de nuevo para dar el producto deseado en forma de un polvo. LC/MS $[M+H]^+$: 191,22.

EJEMPLO DE REFERENCIA 88

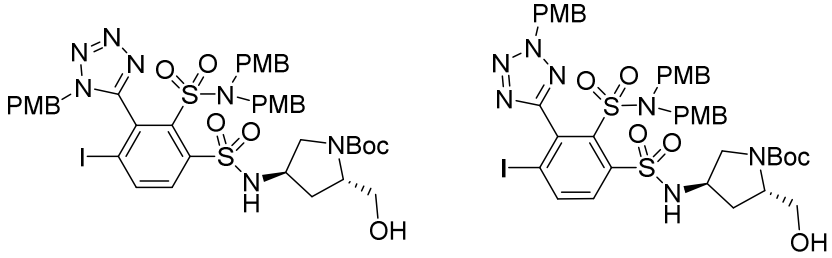
(*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de la misma manera que el EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 964,58.

EJEMPLO DE REFERENCIA 89

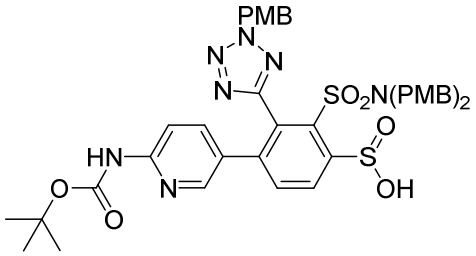
(2*S*,4*R*)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de la misma manera que el EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (2*S*,4*R*)-4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS $[M+H]^+$: 990,31.

EJEMPLO DE REFERENCIA 90

ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico



Etapa A. (5-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron ácido (6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)borónico (0,707 g, 2,97 mmol) y carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,373 g, 0,457 mmol) a una solución agitada del material de partida 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,283 mmol) en dioxano (16 ml) y agua (4 ml) a temp. ambiente y la mezcla se desgasificó durante 5 minutos y

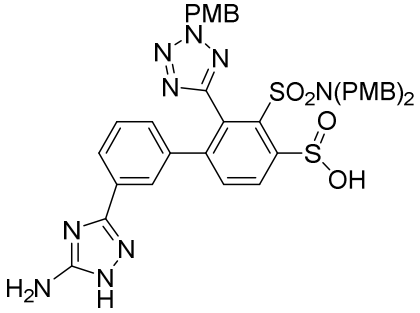
después se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano, 0 - 40 % en 30 minutos para dar el producto en forma de una espuma. LC/MS [M+H]+: 942.

Etapa B. ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

Una solución de (5-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,76 g, 1,87 mmol) en THF (16 ml) se agitó con TBAF (4,11 ml, 4,11 mmol) a TA en una atmósfera de $N_2$ durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $KHSO_4$ acuoso (3×), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto. LC/MS [M+H]+: 842.

EJEMPLO DE REFERENCIA 91

ácido 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico




Etapa A. Ácido (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)borónico

Se añadieron acetato potásico (1,232 g, 12,55 mmol) y PCy3 Pd G2 (0,371 g, 0,627 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,124 g, 8,37 mmol) a una solución agitada del material de partida 3-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina (1,0 g, 4,18 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml) a temp. ambiente y la mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna LC de fase inversa sobre 240 g de gel de sílice C18, eluyendo con Acetonitrilo/Agua, 0 - 100 % en 45 minutos para dar el producto deseado. LC/MS [M+H]+: 205.

Etapa B. 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

La mezcla de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (1,0 g, 1,142 mmol), ácido (3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)borónico (0,419 g, 2,055 mmol), $Na_2CO_3$ (0,363 g, 3,43 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (0,140 g, 0,171 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se desgasificó con $N_2$ durante 5

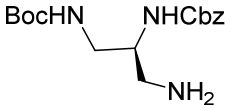
minutos. La mezcla resultante se agitó a 95 ºC durante 16 horas. Esta reacción se filtró y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 40 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano, B = 0 - 100 % en 45 min para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 909.

Etapa C. Ácido 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico

Se añadió TBAF (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución agitada del material de partida 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (855 mg, 0,941 mmol) en THF a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con $KHSO_4$ (saturado, 3× 40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 809.

EJEMPLO DE REFERENCIA 92

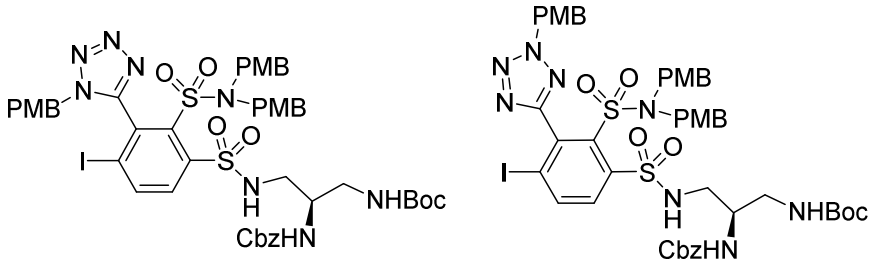
(3-aminopropano-1,2-diil)(*S*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo




Este intermedio se preparó de una manera análoga a (3-aminopropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 20) usando (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 324,42.

EJEMPLO DE REFERENCIA 93

(3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*R*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo y (3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*R*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo

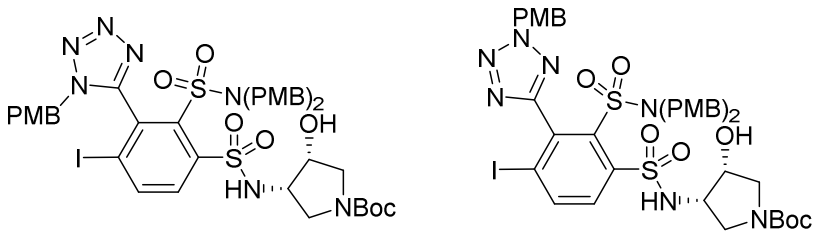



Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (3-aminopropano-1,2-diil)(*S*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 1097,98.

EJEMPLO DE REFERENCIA 94

(3*S*,4*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-

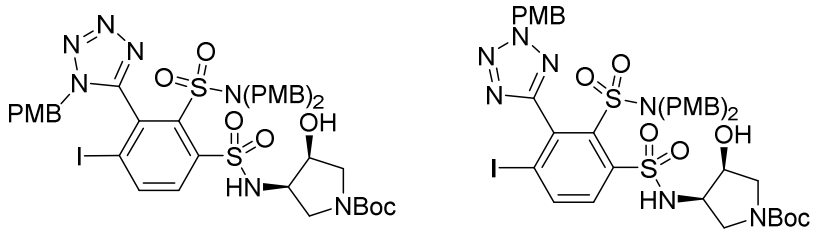
metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS $[M+H]^+$: 976,30.

EJEMPLO DE REFERENCIA 95

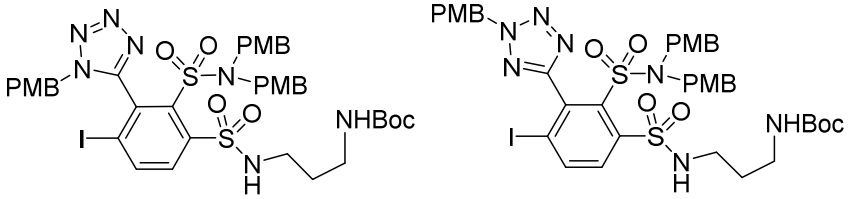
(3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (3*S*,4*R*)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS $[M+H]^+$: 976,44.

EJEMPLO DE REFERENCIA 96

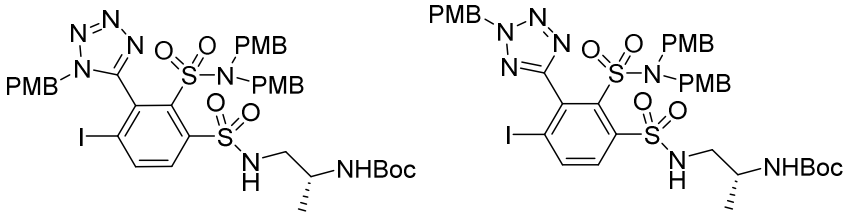
(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (3-aminopropil)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 948,45.

EJEMPLO DE REFERENCIA 97

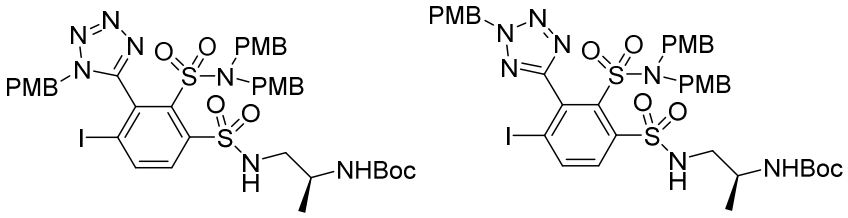
(*R*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (R)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (*R*)-(1-aminopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 948,49.

EJEMPLO DE REFERENCIA 98

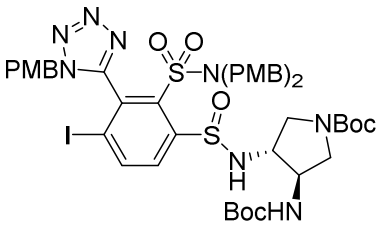
(*S*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

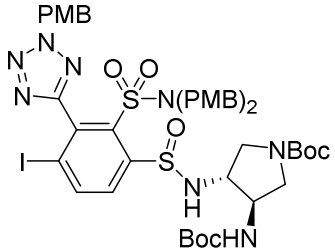


Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (*S*)-(1-aminopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 948,37.

EJEMPLO DE REFERENCIA 99

(3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

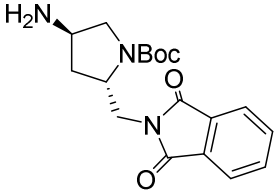




Los compuestos del título se prepararon de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando ((3*R*,4*R*)-4-amino-1-bencilpirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS $[M+H]^+$: 1065,77.

EJEMPLO DE REFERENCIA 100

(2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa A: (2*S*,4*R*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-amino-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 9,25 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (20 ml) se le añadieron carbonato sódico (1,176 g, 11,10 mmol) y Cbz-Cl (1,584 ml, 11,10 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a temp. ambiente durante 2 horas. Se añadió EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexanos para dar el compuesto del título. CL-EM: $[M+H-56]^+$: 295,28.

Etapa B: (2*S*,4*R*)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (2,67 g, 7,62 mmol), $PPh_3$ (2,60 g, 9,91 mmol) e isoindolin-1,3-diona (1,345 g, 9,14 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota DEAD (2,062 ml, 9,91 mmol) a 0 ºC. La reacción se completó en 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo. CL-EM: $[M+H]^+$: 480,29.

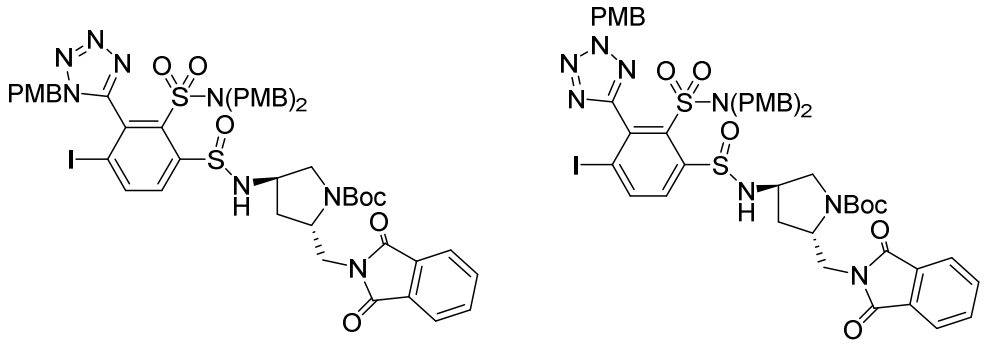
Etapa C: (2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (3,0 g, 6,26 mmol) en 20 ml de etanol se

le añadió Pd/C (0,44 g, 0,313 mmol) y la mezcla se agitó a 45 psi de $H_2$ durante 8 horas. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de CELITE. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para dar el producto deseado. CL-EM $[M+H]^+$: 346,41.

EJEMPLO DE REFERENCIA 101

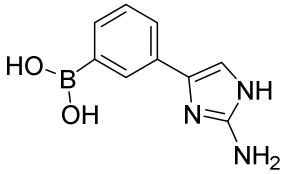
(2*S*,4*R*)-4-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,4*R*)-4-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Este intermedio se preparó de una forma análoga al EJEMPLO DE REFERENCIA 69 usando (2*S*,4*R*)-4-amino-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 1120,07.

EJEMPLO DE REFERENCIA 102

Ácido (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)borónico



Etapa A: *N*-(4-(3-Bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)acetamida

Se agitó 2-bromo-1-(3-bromofenil)etanona (3000 mg, 10,79 mmol) con N-carbamimidoilacetamida (3274 mg, 32,4 mmol) en DMF (8995 µl) a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de $NH_4Cl$ y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 280,1, 282,1.

Etapa B: 4-(3-Bromofenil)-1*H*-imidazol-2-amina

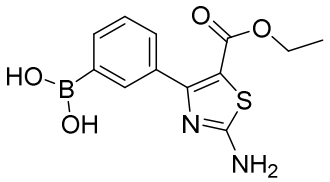
Se disolvió *N*-(4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-il)acetamida (1,2 g, 4,28 mmol) en MeOH (8 ml) y se añadieron HCl en dioxano (4 N, 8 ml) y agua (8 ml). La mezcla se calentó a 100 ºC en un frasco cerrado herméticamente durante 1 hora. El análisis por CL-EM mostró que el grupo acilo se había retirado. La reacción se enfrió y se concentró para retirar los disolventes. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con hexano al 100 % a EtOAc al 100 %/EtOH (3/1) a hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 238,1, 240,1

Etapa C: Ácido (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)borónico

Se pusieron en un vial 4-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-amina (561 mg, 2,356 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1331 mg, 5,89 mmol), $Ph_3PPdG2$ (202 mg, 0,353 mmol) y acetato potásico (925 mg, 9,43 mmol) y se añadió Dioxano (3927 µl). La reacción se desgasificó durante 20 min y después se calentó a 90 ºC durante 1 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó con una columna inversa C18 eluyendo con CH3CN al 0-60 %/agua. Las fracciones correctas se combinaron y se liofilizaron. LC/MS [M+H]+: 204,2.

EJEMPLO DE REFERENCIA 103

Ácido (3-(2-amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)borónico



Etapa A: 2-Bromo-3-(3-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo

Se disolvió 3-(3-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo (3,72 g, 13,72 mmol) en DCM (35,4 ml) y se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (2,93 g, 16,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y una solución acuosa saturada de NaHCO3. La capa orgánica se separó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc al 0-20 %/hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 351,2.

Etapa B: 2-Amino-4-(3-bromofenil)tiazol-5-carboxilato de etilo

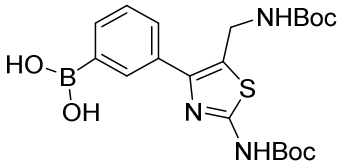
Se calentaron 2-bromo-3-(3-bromofenil)-3-oxopropanoato de etilo (3,26 g, 9,31 mmol) y tiourea (0,723 g, 9,50 mmol) en etanol (74,5 ml) a 75 ºC durante 1 h. El análisis por CL-EM mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para proporcionar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 327,2, 329,2.

Etapa C: ácido (3-(2-amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)borónico

Se pusieron en un vial de reacción 2-amino-4-(3-bromofenil)tiazol-5-carboxilato de etilo (250 mg, 0,764 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (431 mg, 1,910 mmol), $Ph_3PPdG2$ (65,6 mg, 0,115 mmol) y acetato potásico (300 mg, 3,06 mmol). Se añadió dioxano (5458 µl). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90º durante 1 hora y 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se usó en bruto para la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 293,2.

EJEMPLO DE REFERENCIA 104

Ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico




Etapa A: 4-(3-Bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-carboxilato de etilo

Se suspendió 2-amino-4-(3-bromofenil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Etapa B, Intermedio 103) (2 g, 6,11 mmol) en THF (30,6 ml). Se añadió DMAP (0,075 g, 0,611 mmol) seguido de Anhidruro de BOC (3,12 ml, 13,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 1 h. El análisis por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (de hexano al 100 % a EtOAc al 25 %/Hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 427,3, 429,3.

Etapa B: (4-(3-Bromofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

se suspendió 4-(3-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-carboxilato de etilo (1,17 g, 2,74 mmol) en DCM (21,06 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota DIBAL-H (8,21 ml, 8,21 mmol) (1,0 M en tolueno) en una atmósfera de $N_2$. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis por CL-EM mostró que aún quedaba aproximadamente 1/3 del material de partida. La reacción se enfrió a -78 ºC y se añadieron 1,5 equiv. más de DIBAL (4 ml, 1,0 M en tolueno). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante 1 hora y después el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con EtOAc y MeOH. La mezcla resultante se agitó con CELITE y se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH. Los filtrados se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna (de hexano al 100 % a EtOAc al 40 %/Hexano) para dar el producto. LC/MS [M+H]+: 385,3, 387,3.

Etapa C: (5-(Azidometil)-4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se trató (4-(3-bromofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 1,168 mmol) en DCM (1,17E+04 µl) con DIEA (306 µl, 1,752 mmol) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió Ms-Cl (109 µl, 1,402 mmol) en una atmósfera de $N_2$. Después de agitar a -78 ºC durante 5 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió de nuevo en DMF (4 ml). Se añadió azida sódica (228 mg, 3,50 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 20 minutos y continuó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El análisis por CL-EM mostró que la mayor parte del material de partida se había convertido en el producto. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna hexano del 100 % al 45 % y después a EtOAc al 80 %/Hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 410,2, 412,2.

Etapa D: ((4-(3-Bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

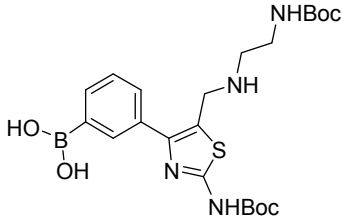
Se disolvió (5-(azidometil)-4-(3-bromofenil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (195 mg, 0,475 mmol) en THF (1584 µl). Se añadieron trifenilfosfina (249 mg, 0,951 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 12 horas en una atmósfera de $N_2$. El análisis por CL-EM mostró la masa deseada. Se añadieron Anhidruro de BOC (221 µl, 0,951 mmol) y 1 ml de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 1 hora. El análisis por CL-EM mostró la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (de hexano al 100 % a EtOAc al 100 %/EtOH (3/1)) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 484,4, 486,4

Etapa E: Ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico.

Se pusieron en un vial de reacción ((4-(3-bromofenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (148 mg, 0,306 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (173 mg, 0,764 mmol), $Ph_3PPdG2$ (26,2 mg, 0,046 mmol) y acetato potásico (120 mg, 1,222 mmol). Se añadió dioxano (2182 µl). La reacción se desgasificó y se calentó a 90 ºC durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temp. ambiente y se usó directamente en la siguiente reacción. LC/MS [M+H]+: 450,5.

EJEMPLO DE REFERENCIA 105

Ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico




Etapa A: (4-(3-Bromofenil)-5-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil) tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se enfrió (4-(3-bromofenil)-5-(hidroximetil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (Etapa B EJEMPLO DE REFERENCIA 104) (320 mg, 0,831 mmol) en DCM (8306 µl) a -78 ºC, se trató con trietilamina (109 mg, 1,080 mmol) y se añadió Ms-Cl (78 µl, 0,997 mmol) en una atmósfera de $N_2$. Después de agitar a -78 ºC durante 20 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, se añadió (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (266 mg, 1,661 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 15 min, el análisis por CL-EM mostró la masa deseada, y la mayor parte del producto era el intermedio reactivo. Se añadió una cantidad en exceso de (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 40 min. La mezcla

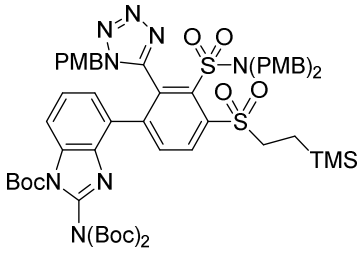
de reacción se concentró y el residuo se purificó dos veces con una cromatografía en columna (de hexano al 100 % a EtOAc al 50 %/Hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 527,4, 529,4.

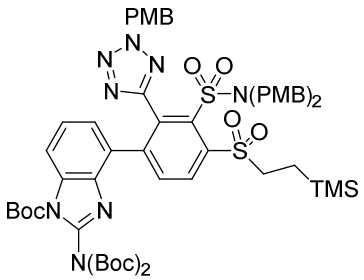
Etapa B: Ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico

Se pusieron en un vial de reacción (4-(3-bromofenil)-5-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (135 mg, 0,256 mmol), 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (145 mg, 0,640 mmol), $Ph_3PPdG2$ (21,97 mg, 0,038 mmol) y acetato potásico (100 mg, 1,024 mmol). Se añadió dioxano (1828 µl). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90º durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la siguiente reacción. LC/MS [M+H]+: 493,5.

EJEMPLO DE REFERENCIA 106

4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo




Etapa A: 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

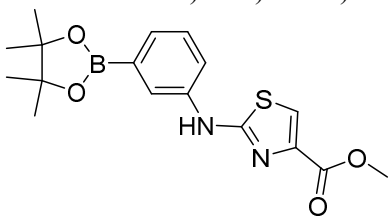
Una suspensión de 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y 3-yodo-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,283 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,808 g, 4,57 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,251 g, 0,343 mmol) y carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se desgasificó y se calentó a 100 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc y después se filtró a través de un lecho de CELITE. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-20 % en DCM para dar el producto deseado. LC/MS $[M+H]^+$: 881,53.

Etapa B: 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N,N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (1,4 g, 1,589 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,582 g, 4,77 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,040 g, 4,77 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 30 minutos. El análisis por RMN mostró la conversión en el producto deseado. El volátil se retiró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar el producto deseados. $[M+H]^+$: 1181,87.

EJEMPLO DE REFERENCIA 107

2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazol-4-carboxilato de metilo



Etapa A: 2-((3-Bromofenil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-bromo-2-oxopropanoato de metilo (3,96 g, 21,89 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió 1-(3-bromofenil)tiourea (4,6 g, 19,90 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a 70 ºC durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en AE (200 ml). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 313, 315 .

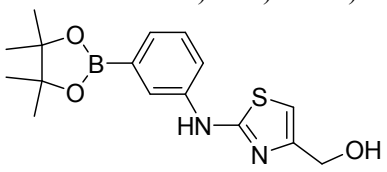
Etapa B: 2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo (2 g, 6,38 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (3,24 g, 12,8 mmol), acetato potásico (1,88 g, 19,2 mmol) y precatalizador $PCy_3$ de 2ª Generación (0,75 g, 1,278 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres

veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 75 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 361.

EJEMPLO DE REFERENCIA 108

(2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol -4-il)metanol




Etapa A: Ácido 2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-carboxílico

A la solución de 2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-carboxilato de metilo (4,5 g, 14,37 mmol) en MeOH (50 ml) y THF (50 ml) se le añadió NaOH acuoso (2 N, 28,7 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 16 horas. El disolvente orgánico se evaporó al vacío. La fase acuosa restante se ajustó a pH 5 con HCl 1 N y precipitó un sólido. El sólido se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó en una estufa para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 299, 301 (1:1); RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12,80 (s, 1H), 10,64 (s a, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,26 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H).

Etapa B: (2-((3-Bromofenil)amino)tiazol-4-il)metanol

Una solución agitada de ácido 2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-carboxílico (1,2 g, 4,01 mmol) en THF (10 ml) se desgasificó tres veces con nitrógeno. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota $BH_3 \cdot THF$ (20,06 ml, 1 M en THF) a 0 ºC. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua enfriada con hielo (100 ml). A la mezcla se le añadió una solución acuosa de NaOH (8 ml, 1 N) y se agitó durante 2 h. La mezcla resultante se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]+: 285, 287 (1:1).

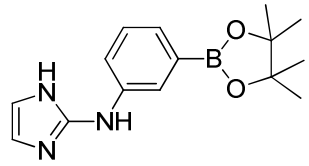
Etapa C: (2-((3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino) tiazol -4-il)metanol

A una solución de (2-((3-bromofenil)amino)tiazol-4-il)metanol (0,9 g, 3,16 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (1,6 g, 6,31 mmol), acetato potásico (0,93 g, 9,47 mmol) y precatalizador $PPh_3$ de 2ª Generación (0,34 mg, 0,63 mmol) a temp. ambiente. La mezcla resultante se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y

se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 75 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 333.

EJEMPLO DE REFERENCIA 109

*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*- imidazol-2-amina



Etapa A: 2,2-Dietoxi-*N*-(iminometileno)etanamina

A una solución agitada de la 2,2-dietoxietanamina (2,5 g, 18,8 mmol) en $Et_2O$ (20 ml) y hexano (20 ml) se le añadió bromuro ciánico (2,0 g, 18,8 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 159; RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Etapa B: 1-(3-Bromofenil)-3-(2,2-dietoxietil)guanidina

A una solución de 3-bromoanilina (1 g, 5,81 mmol) en EtOH (16 ml) se le añadieron la solución de 2,2-dietoxi-*N*-(iminometileno)etanamina (1,8 g, 11,63 mmol) en $Et_2O$ (1,6 ml) y ácido metanosulfónico (1,1 g, 11,63 mmol) a temperatura ambiente. La reacción mixture se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 330, 332.

Etapa C: *N*-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-amina

Se disolvió 1-(3-Bromofenil)-3-(2,2-dietoxietil)guanidina (0,8 g, 2,42 mmol) en HCl conc. (2 ml, 12,00 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió una solución acuosa de NaOH (25 %) hasta que se formó un precipitado (pH = 14). La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de NaOH (30 ml, 0,5 M), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 80 ml/min; Gradiente: de 0 % de B a 30 % de B en 30 min; Detector: UC 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto

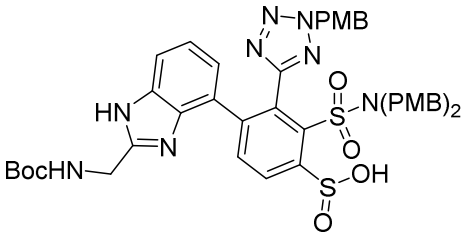
del título: LCMS $[M + 1]^+$: 238, 240.

Etapa D: *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2- amina

A una solución de *N*-(3-bromofenil)-1*H*-imidazol-2-amina (0,6 g, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi (1,3,2-dioxaborolano) (1,3 g, 5,04 mmol), cloruro de PCy3 paladio (II) bifenil-2-amina (0,3 g, 0,50 mmol) y acetato potásico (0,05 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 16 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 286

EJEMPLO DE REFERENCIA 110

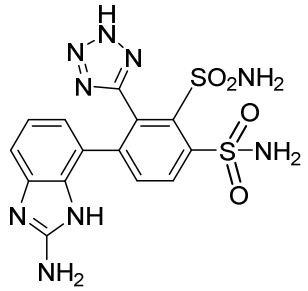
ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico




El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la que se ha descrito para ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (EJEMPLO DE REFERENCIA 90) partiendo de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida y ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 61). LCMS $[M + 1]^+$: 895.

EJEMPLO 1

4-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida




Etapa A: 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida y 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de cloruro de 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo y cloruro de 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo (síntesis descrita anteriormente, 400 mg, 0,741 mmol) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de amonio (78 mg, 2,222 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 30 minutos a temp. ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. Después, el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DCM/metanol (10:1) para dar el producto en forma de una mezcla de regioisómeros en el p-metoxibencil tetrazol: LCMS $[M + h - 15]^+$: 791.

Etapa B: 5-(2-amino-*1H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^l$,$N^l$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-*2H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida y 5-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

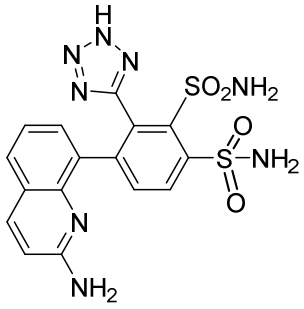
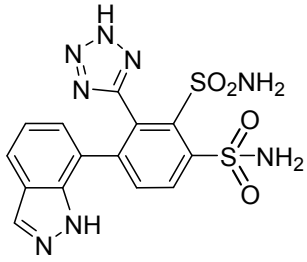
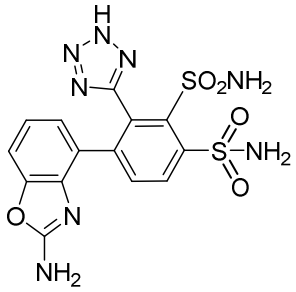
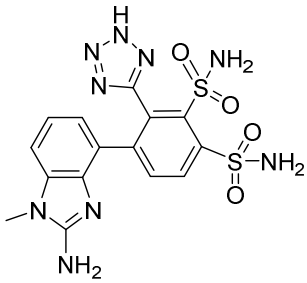
A una solución de 5-yodo-$N^l$,$N^l$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida y 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (200 mg, 0,253 mmol) en 1,4-Dioxano (2 ml)/agua (0,2 ml) (5:1) se le añadieron ácido (2-amino-*1H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico (90 mg, 0,506 mmol), carbonato sódico (80 mg, 0,759 mmol) y precatalizador Xphos de 2ª generación (39,8 mg, 0,051 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se desgasificó tres veces con nitrógeno. Después, la mezcla se agitó durante 16 horas a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con DCM/metanol (10:1) para obtener el producto en forma de una mezcla de regioisómeros de tetrazol protegidos con PMB: LCMS $[M + H]^+$: 796.

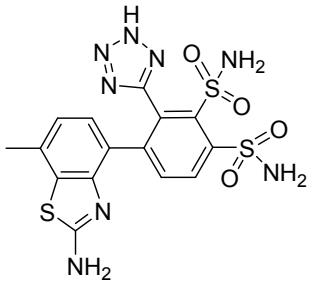
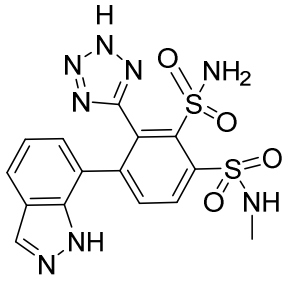
Etapa C: 4-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se disolvió 5-(2-amino-*1H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N1,N1*-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-*2H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (100 mg, 0,126 mmol) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. Después, el producto en bruto se aplicó a una HPLC prep. con las condiciones (Columna: X Bridge RP C18, 19 x 150 mm, 5 µM; Fase Móvil A: agua/$NH_4HCO_3$10 mM, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10-35 % de B en 10 min; 254 nm; Tiempo de retención: 5,89 min) para dar el producto final: LCMS $[M + H]^+$: 436; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,34 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,33 (m, 4H), 7,11-6,94 (m, 2H), 6,78 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,33 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H)

Los EJEMPLOS 2-7 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la que se ha descrito para el EJEMPLO 1, partiendo con 5-yodo-$N^l$,$N^l$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (Etapa A, o la *N*-metilsulfonamida correspondiente, 4-yodo-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-

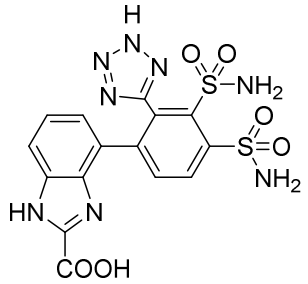
metilbenceno-1,2-disulfonamida, preparada de una forma análoga) y acoplando con los ácidos borónicos o ésteres borónicos que se preparan como se describen en el presente documento o que están disponibles en el mercado.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 2 |  | 4-(2-aminoquinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 447 |
| 3 |  | 4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 421 |
| 4 |  | 4-(2-aminobenzo[d]oxazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 437 |
| 5 |  | 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 450 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6 |  | 4-(2-amino-7-metilbenzo[d]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 467 |
| 7 |  | 4-(1*H*-indazol-7-il)-*N*1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 435 |

EJEMPLO 8

ácido 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxílico



Etapa A: 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

En un MFR de 50 ml se pusieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (0,802 g, 3,43 mmol), 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (Síntesis descrita anteriormente, 2,0 g, 2,3 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,528 g, 0,457 mmol) y carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,500 ml). La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 h. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (250 ml). Después, la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 856; RMN $^1H$ (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,57-8,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92-7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06-6,73 (m, 13H), 6,52-6,39 (m, 1H), 6,23-6,10 (m, 1H),4,79-4,45 (m, 2H), 4,30-4,11(m, 2H), 4,08-3,88 (m, 4H), 3.724 (s, 12H), 1,09-0,80 (m, 2H), 0.029 (s, 9H).

Etapa B: *N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-(triclorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

En un MFR se pusieron 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (1,1 g, 1,285 mmol) y 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo (0,324 g, 1,285 mmol) en ácido acético (6 ml). Después, la mezcla se agitó a TA durante 6 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 982, 984.985(3: 4: 2).

Etapa C: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo

En un MFR de 50 ml se pusieron *N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(2-(triclorometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (500 mg, 0,508 mmol) y carbonato sódico (162 mg, 1,525 mmol) en metanol (0,5 ml). La mezcla se agitó a 80 ºC durante una noche y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con hidrógeno cloruro (1 mol) en agua (5 x 100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/1) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 924; RMN $^1$H (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,70-8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,14-8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74-7,40 (m, 3H), 7,10-6,79 (m, 12H), 5,66 (s, 1H), 5,07-4,51 (m, 2H), 4,09-3,87 (m, 7H), 3,73 (s, 9H), 3,21-2,90 (m, 2H), 1,09-0,81 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

Etapa D: ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-(metoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)bencenosulfínico

A una solución de 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0,325 mmol) en THF (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,623 ml, 1,623 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico durante 2 horas y se concentró al vacío para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 824.

Etapa E: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo

En un MFR de 50 ml se pusieron ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-(metoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)bencenosulfínico (300 mg, 0,364 mmol) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (72,9 mg, 0,546 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió amoniaco (0,350 ml, 0,699 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 479; RMN $^1$H (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,70-8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12-8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74-7,40 (m, 3H), 7,10-

6,65 (m, 12H), 5,66 (s, 2H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 5H), 3,80-3,59 (m, 9H).

Etapa F: 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo

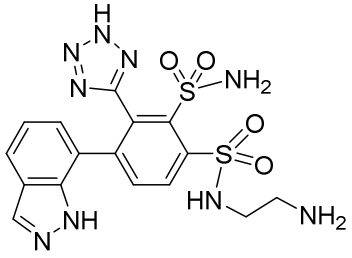
En un MFR de 50 ml se pusieron 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo (90 mg, 0,107 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 2 horas y después se concentró al vacío. El pH del residuo se ajustó con carbonato sódico (50 mg). Después, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice con metanol/DCM (porcentaje de metanol: 5-60 % en 25 min) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 465.

Etapa G: ácido 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxílico

A una solución de 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxilato de metilo (40 mg, 0,084 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (13,38 mg, 0,334 mmol) en agua (0,500 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El pH del residuo se ajustó con cloruro de hidrógeno (3 mol en metanol, 0,15 ml). La mezcla se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida y se purificó por HPLC prep. (condiciones: Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µM, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 8 % de B a 35 % de B en 8 min; 254/220 nm) para dar el compuesto del título. LCMS $[M + H]^+$: 346; RMN $^1$H (300 MHz, *d*-DMSO): δ 8,59-8,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07-8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,51-7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,20-7,15 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,75-6,72 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 9

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamato de *terc*-butilo

A una solución de cloruro de 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo y cloruro de 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonilo (síntesis descrita anteriormente, 1,4 g, 1,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,554 g, 3,46 mmol) y trietilamina (0,525 g, 5,18 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (2/1) para proporcionar el compuesto del título (en forma de una mezcla de regioisómeros de tetrazol protegidos): LCMS $[M + H]^+$: 934.

Etapa B: 2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamato de *terc*-butilo

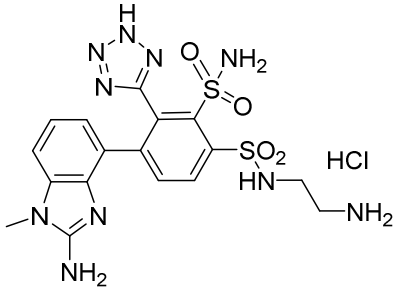
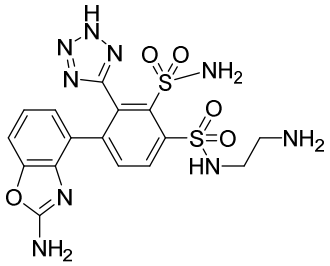
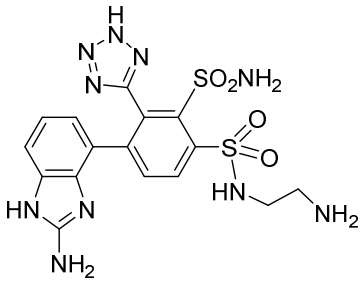
A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,214 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$ (91 mg, 0,857 mmol), ácido (1*H*-indazol-7-il)borónico (69,4 mg, 0,428 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (49,5 mg, 0,043 mmol) con agitación a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (2/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de regioisómeros de PMB tetrazol: LCMS $[M + H]^+$: 924.

Etapa C: $N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,130 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,100 ml, 1,299 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El residuo se concentró para proporcionar $N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-$N^2$-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida en forma de un aceite. La solución de $N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-indazol-7-il)-$N^2$-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (80 mg, 0,114 mmol) en TFA (0,876 ml, 11,37 mmol) se agitó a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 2 horas. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD, 100Å, 5 µm, 19 mm X 250 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 15 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 35 % de B en 8 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 464; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 6H), 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,05-3,01

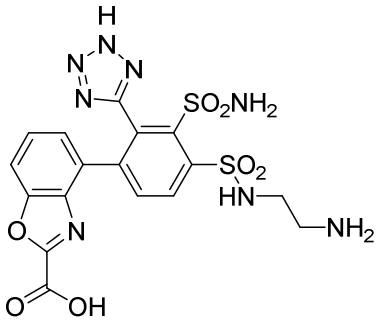
(m, 2H).

Los EJEMPLOS 10-12 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la que se ha descrito para el EJEMPLO 9 partiendo de 2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamato *terc*-butilo y ácidos borónicos o ésteres borónicos preparados como se describe en el presente documento o disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **PM** | **LC/MS [M+H]$^+$** |
|---|---|---|---|---|
| **10** |  | clorhidrato de 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 492 | 493 |
| **11** |  | 4-(2-aminobenzo[*d*]oxazol-4-il)-N$^1$-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 420 | 421 |
| **12** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-N$^1$-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 478 | 479 |

EJEMPLO 13

ácido 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxílico



Etapa A: 4-bromobenzo[*d*]oxazol-2-carboxilato de etilo

Se añadió 2-amino-3-bromofenol (1,0 g, 5,3 mmol) a 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,1 g, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano (12,0 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 1 hora a 150 ºC en microondas, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1 /10). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 270 / 272. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60-4,55 (m, 2H), 1,51-1,37 (m, 3H).

Etapa B: ácido (2-(etoxicarbonil)benzo[*d*]oxazol-4-il)borónico

Se añadió acetato potásico (0,36 g, 3,7 mmol) a una mezcla agitada de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,9 g, 7,4 mmol), 4-bromobenzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,7 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,54 g, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 ml) a temperatura ambiente en condiciones de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 ºC y se controló por LCMS para descubrir el producto. La mezcla de reacción se inactivó con agua (25,0 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). El producto se purificó por MPLC Prep. con las siguientes condiciones: Columna, C-18, 120 g, fase móvil: agua (TFA al 0,05 %) y acetonitrilo; Detector, UV 210 y 254 nm. Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 236. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO $d_6$) δ 8,27 (s a, 2 H),7,95 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 1H).

Etapa C: 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo

Se añadió $Na_2CO_3$ (68 mg, 0,64 mmol) a una mezcla agitada de (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,21 mmol), ácido (2-(etoxicarbonil)benzo[d]oxazol-4-il)borónico (100 mg, 0,42 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5 mg, 0,004 mmol) en dioxano (10,0 ml) a temp. ambiente en condiciones de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 13 horas a 80 ºC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con AE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EP/AE (3/ 1). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título: LCMS [M + 1]+:997; RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,53-7,34 (m, 5H), 7,05-6,91 (m, 4H), 6,81 (dd, *J* = 8,8 Hz, 3H), 6,70 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,67-6,46 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 2 H), 3,78 (s a, 9H), 3,40-3,10 (m, 3 H), 1,47 (s a, 9H), 1,38-1,24 (m, 3 H).

Etapa D: 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilato de etilo

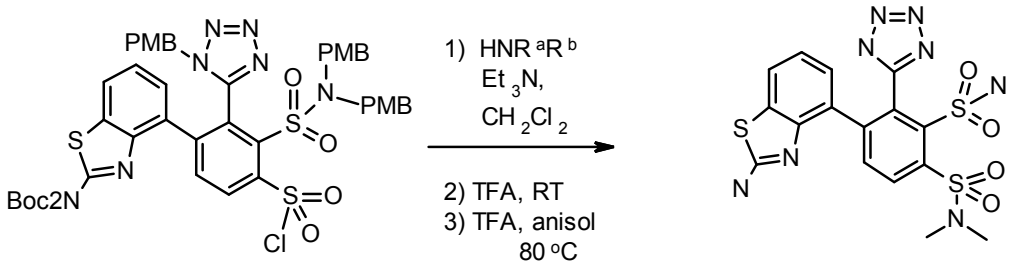
Se añadió gota a gota TFA (2,0 ml) a una solución agitada de 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[d]oxazol-2-carboxilato de etilo (160 mg, 0,16 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2,0 ml) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temp. ambiente y después se concentró para proporcionar 200 mg de 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilato de etilo (en bruto) en forma de un aceite. Se añadió TFA (1,5 ml) a una solución agitada de 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-3-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilato de etilo (160 mg, en bruto) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a 80 ºC y después se concentró para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M^+]^+$: 537.

Etapa E: ácido 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*] oxazol-2-carboxílico.

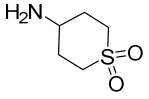
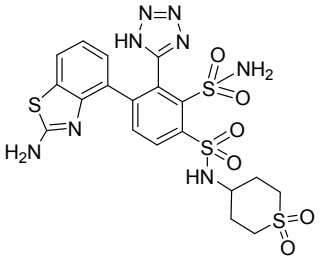
Se añadió NaOH (54 mg, 1,3 mmol) a una solución agitada de 4-(4-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]oxazol-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,224 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se ajustó a pH = 6,0 con HCl (~1 M ac.). El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge C 18, 19 x 150 mm; fase móvil: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) y acetonitrilo (acetonitrilo al 34 % mantenido durante 8 min, mantenido al 100 % durante 2 min, disminuyendo hasta el 34 % en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 509; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO $d_6$) δ 8,28-8,20 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,2 Hz, 1H),3,25-3,21 (m, 2H), 2,96-2,92 (m, 2H).

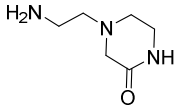
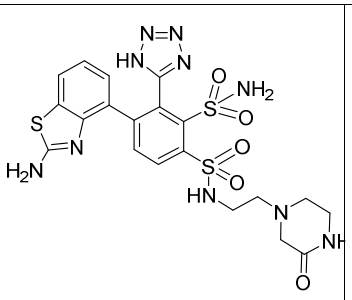
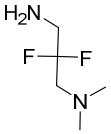
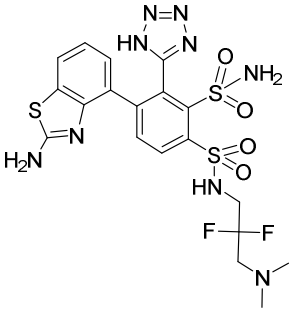
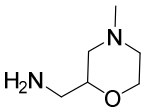
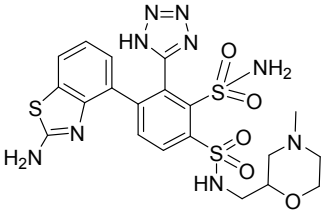
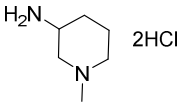
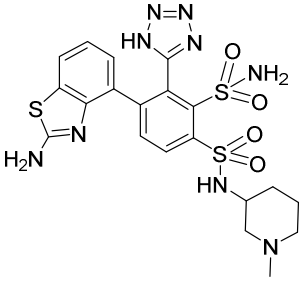
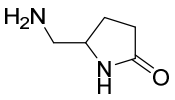
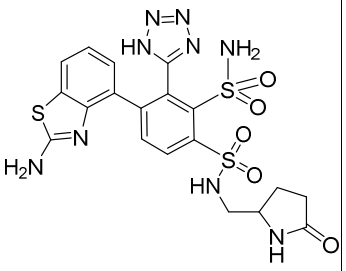
EJEMPLOS 14-84

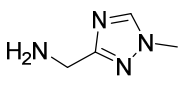
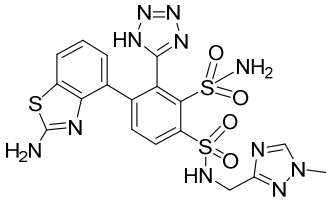
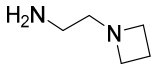
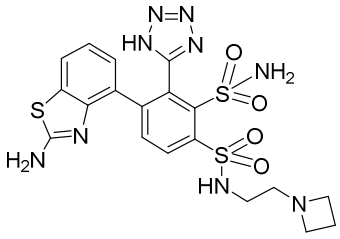
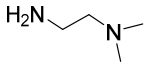
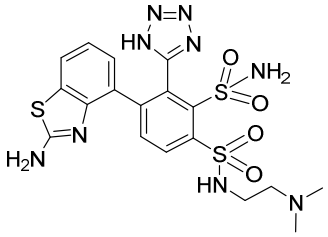
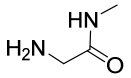
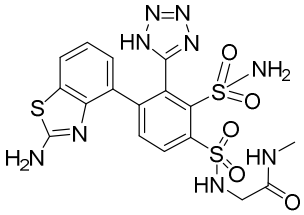
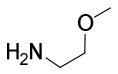
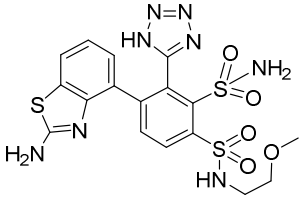
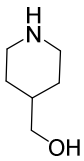
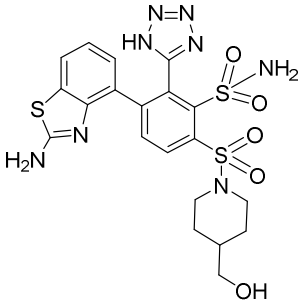
Procedimiento general para la preparación paralela de los Ejemplos de sulfonamida 14-84:

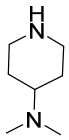
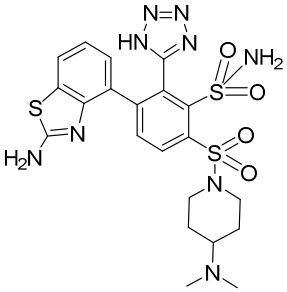
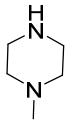
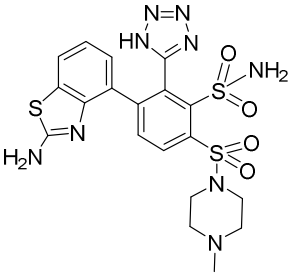
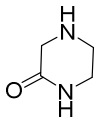
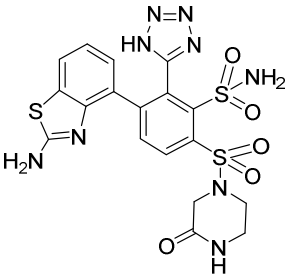
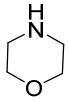
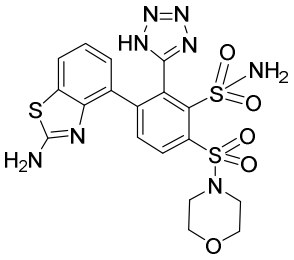
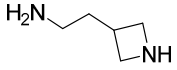
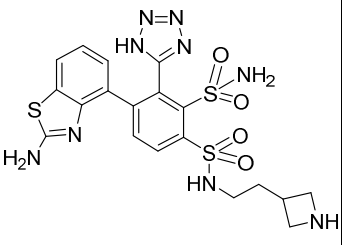


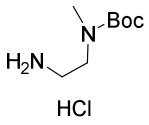
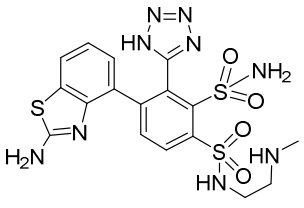
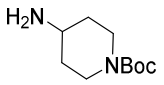
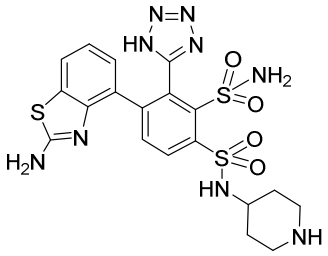
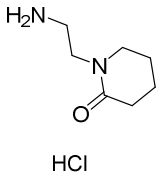
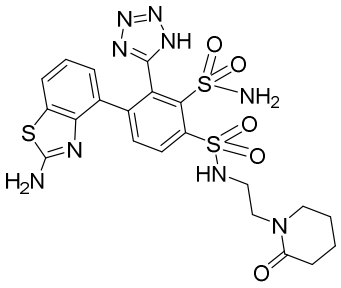
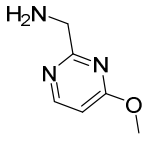
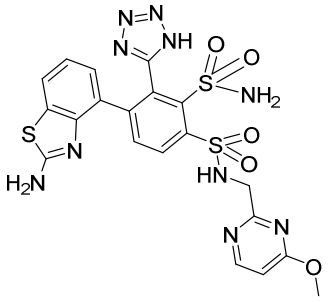
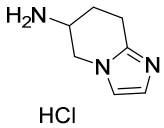
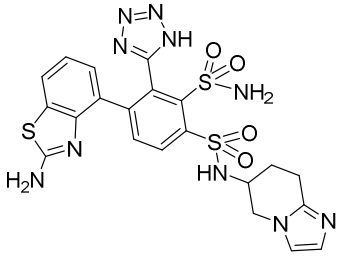

En un conjunto de viales que contenían cada uno la amina disponible en el mercado o conocida necesaria (0,13 mmol) se añadió una solución del cloruro de sulfonilo (45 mg, 0,044 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,018 ml, 0,13 mmol). Los viales se taparon y las mezclas se agitaron a TA durante 5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió TFA (0,5 ml) y las mezclas se agitaron a TA durante 1,5 horas. Después de este tiempo, a cada vial se le añadió tolueno (1 ml) y las mezclas se concentraron al vacío. Después, en cada vial se añadió TFA (1,0 ml) y anisol (0,019 ml, 0,17 mmol). Los viales se taparon y las mezclas de reacción se calentaron a 80 ºC con agitación durante 45 minutos. Después de este tiempo, las mezclas de reacción se concentraron al vacío. Después, los residuos en bruto se disolvieron en DMSO (1,0 ml) y se filtraron. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa [Columna Waters Sunfire C18, 5 µm, 19 x 100 mm, usando un intervalo de gradiente del 8-10 % inicial al 21-36 % final de MeCN (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %), 25 ml/min, 8-12 min de tiempo de realización] para proporcionar los EJEMPLOS 14-84.

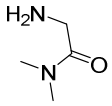
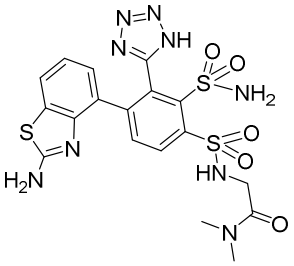
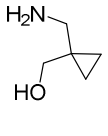
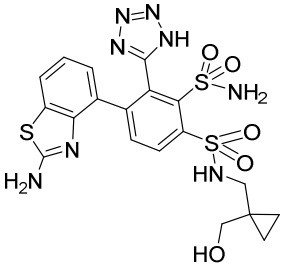
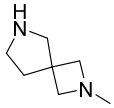
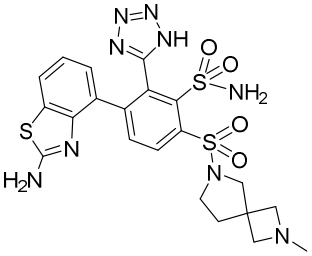
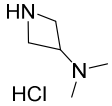
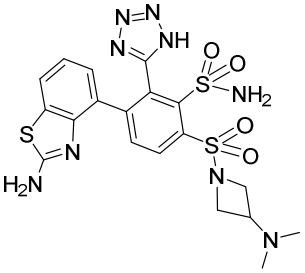
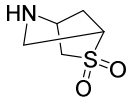
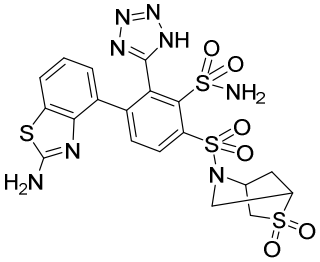
| **EX. No.** | **HNR$^a$R$^b$** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS m/e [M+H]$^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 14 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 585,0 |

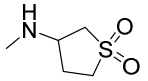
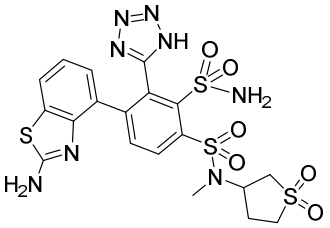
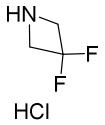
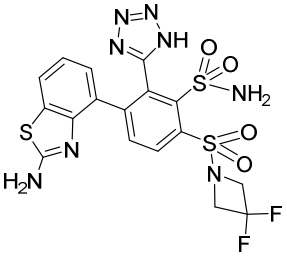
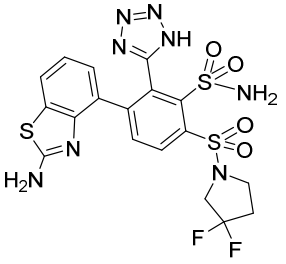
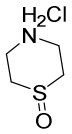
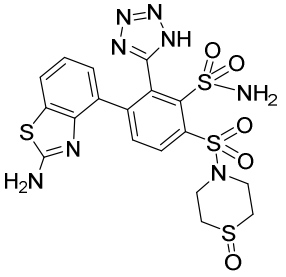
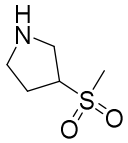
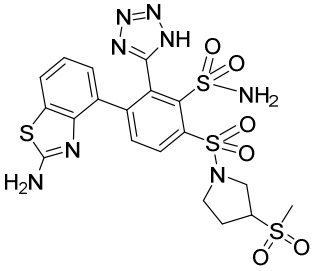
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 15 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 579,0 |
| 16 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(dimetilamino)-2,2-difluoropropil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 574,1 |
| 17 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 566,0 |
| 18 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1-metilpiperidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,1 |
| 19 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(5-oxopirrolidin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,1 |

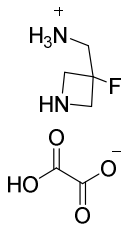
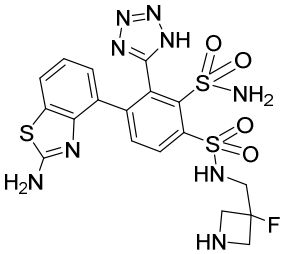
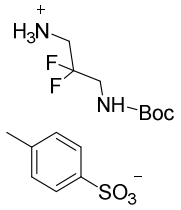
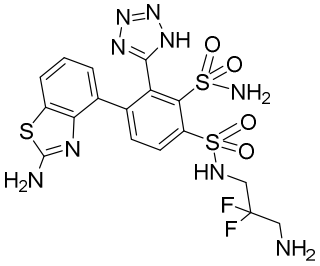
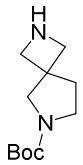
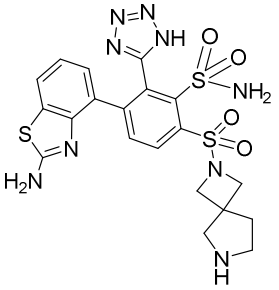
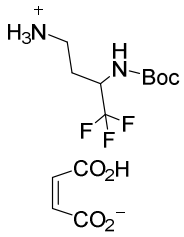
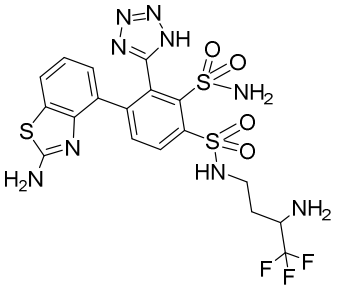
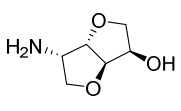
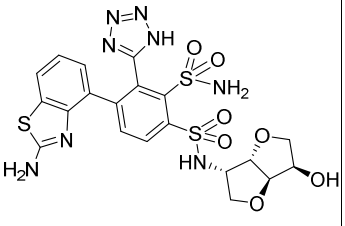
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 20 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 548,0 |
| 21 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(2-azetidin-1-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,0 |
| 22 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-*N*[1]-[2-(dimetilamino)etil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 524,0 |
| 23 |  |  | $N^2$-{[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}-*N*-metilglicinamida | 524,0 |
| 24 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-*N*[1]-(2-metoxietil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 511,1 |
| 25 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 551,0 |

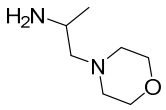
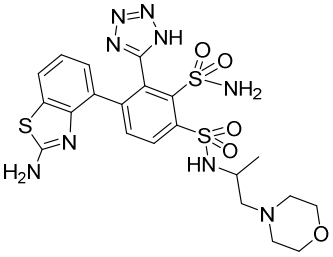
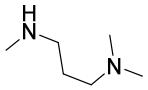
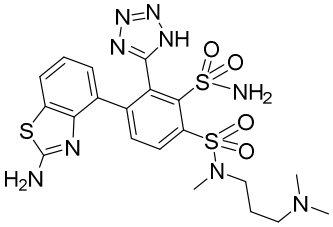
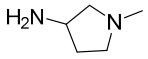
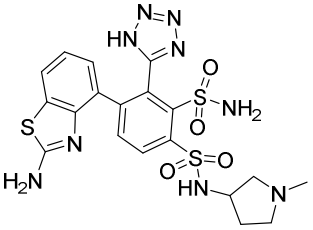
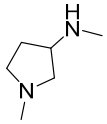
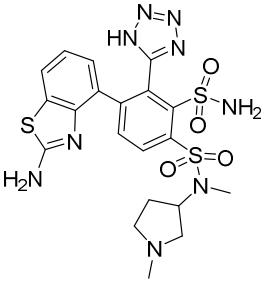
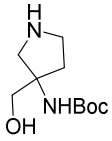
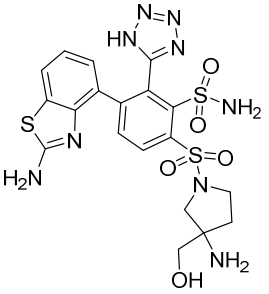
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 26 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 564,2 |
| 27 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,0 |
| 28 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3-oxopiperazin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,1 |
| 29 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-(morfolin-4-ilsulfonil)-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 523,0 |
| 30 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(2-azetidin-3-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,0 |

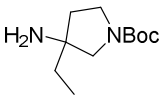
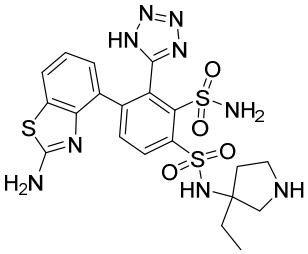
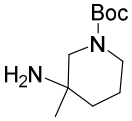
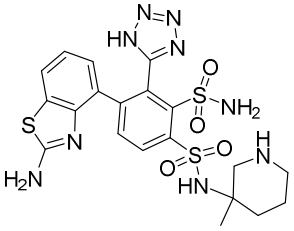
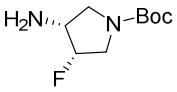
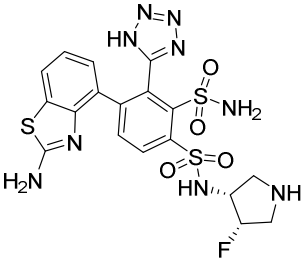
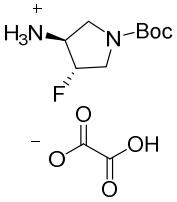
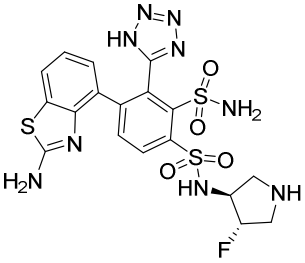
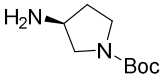
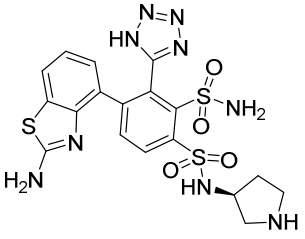
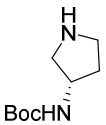
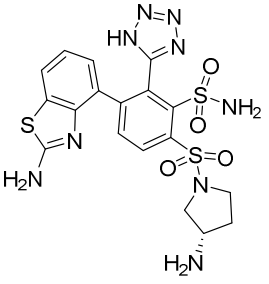
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 31 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[2-(metilamino)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510,0 |
| 32 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-piperidin-4-il-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,0 |
| 33 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 578,0 |
| 34 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 575,0 |
| 35 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 573,1 |

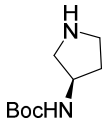
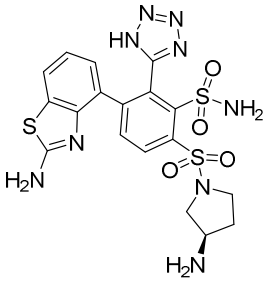
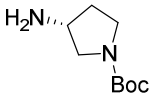
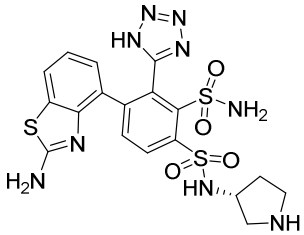
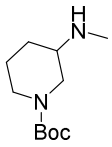
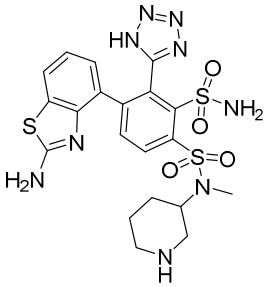
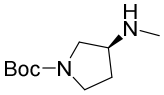
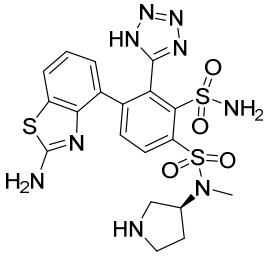
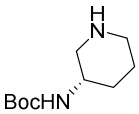
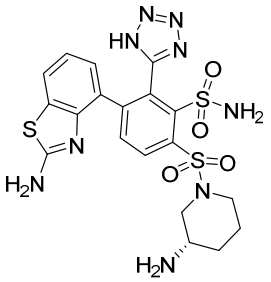
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 36 |  |  | $N^2$-{[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}-N,N-dimetilglicinamida | 538,0 |
| 37 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-{[1-(hidroximetil)ciclopropil]metil}-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 537,0 |
| 38 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(2-metil-2,6-diazaespiro[3.4]oct-6-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 562,1 |
| 39 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,0 |
| 40 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(2,2-dioxido-2-tia-5-azabiciclo[2.2.1]hept-5-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 582,9 |

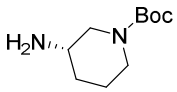
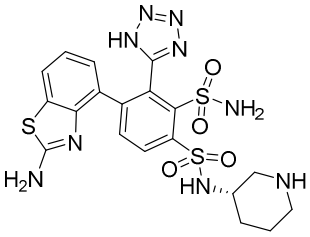
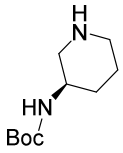
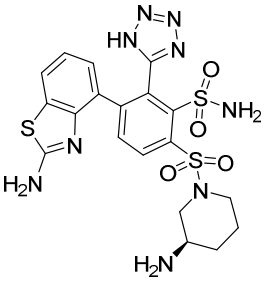
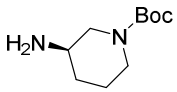
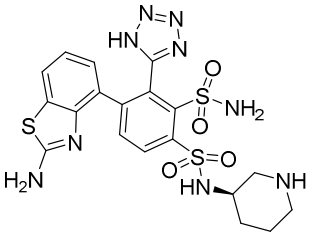
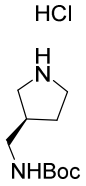
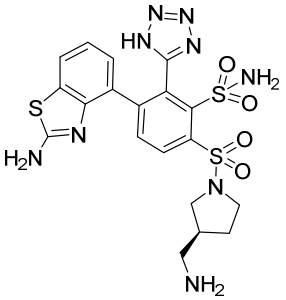
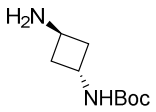
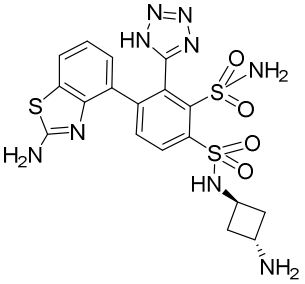
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 41 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-*N*~1~-metil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 584,9 |
| 42 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 529,0 |
| 43 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 543,0 |
| 44 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-[(1-oxidotiomorfolin-4-il)sulfonil]-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 554,9 |
| 45 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 585,0 |

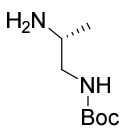
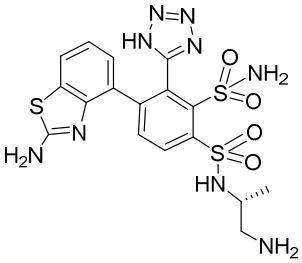
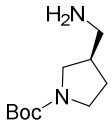
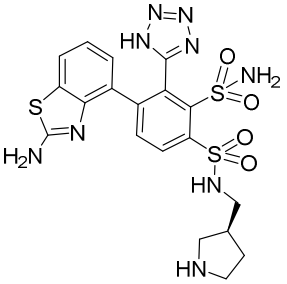
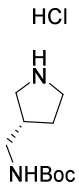
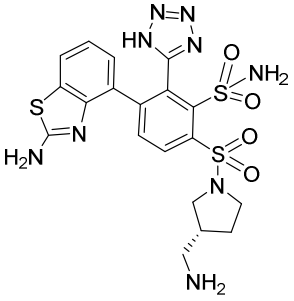
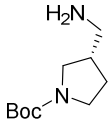
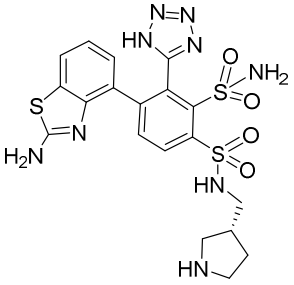
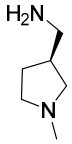
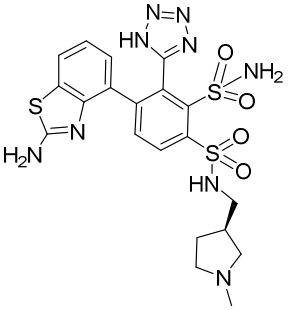
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 46 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 540,0 |
| 47 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-amino-2,2-difluoropropil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 546,0 |
| 48 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-(2,6-diazaespiro[3.4]oct-2-ilsulfonil)-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 548,0 |
| 49 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-amino-4,4,4-trifluorobutil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 578,0 |
| 50 |  |  | 2-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-1,4:3,6-dianhidro-2-desoxi-D-alitol | 581,1 |

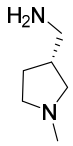
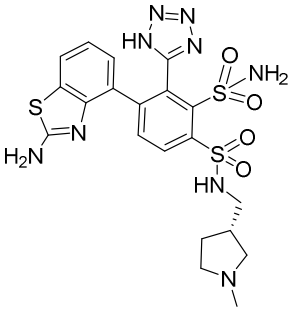
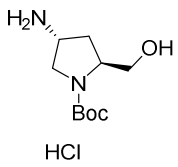
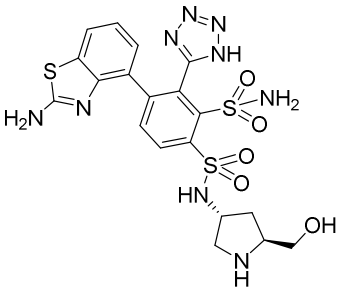
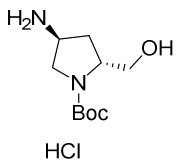
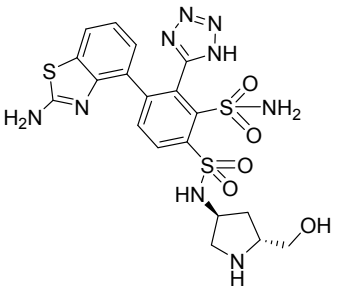
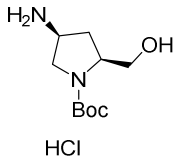
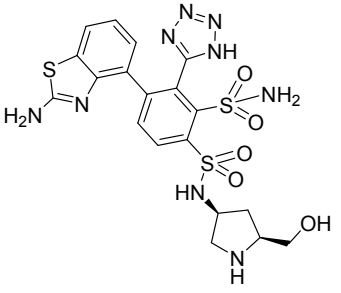
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 51 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1-metil-2-morfolin-4-iletil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 580,0 |
| 52 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(dimetilamino)propil]-N~1~-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 552,0 |
| 53 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,1 |
| 54 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-metil-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,0 |
| 55 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[3-amino-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 552,1 |

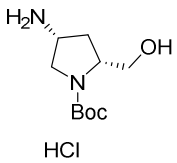
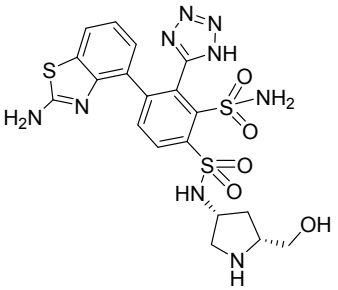
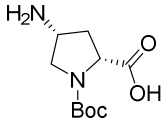
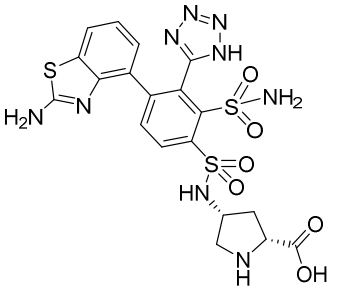
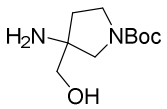
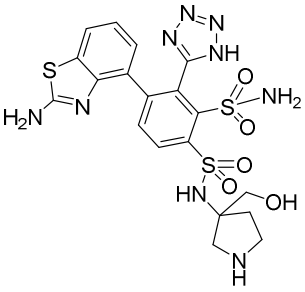
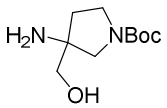
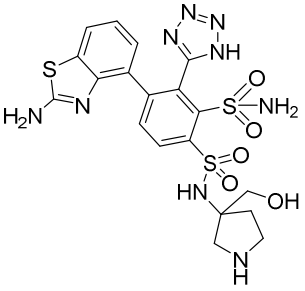
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 56 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-etilpirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,1 |
| 57 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-(3-metilpiperidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,0 |
| 58 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 540,0 |
| 59 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 540,0 |
| 60 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 522,0 |
| 61 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 522,1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 62 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 521,9 |
| 63 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R)-pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 522,1 |
| 64 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-metil-N1-piperidin-3-il-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,1 |
| 65 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-metil-N1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,1 |
| 66 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 67 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S)-piperidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,2 |
| 68 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,1 |
| 69 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R)-piperidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 536,1 |
| 70 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3S)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,0 |
| 71 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-(*trans*-3-aminociclobutil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 521,9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 72 |  |  | (*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510,1 |
| 73 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(3*S*)-pirrolidin-3-ilmetil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,9 |
| 74 |  |  | 3-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-6-{[(3*R*)-3-(aminometil)pirrolidin-1-il]sulfonil}-2-(1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,0 |
| 75 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(3*R*)-pirrolidin-3-ilmetil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,9 |
| 76 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-{[(3*R*)-1-metilpirrolidin-3-il]metil}-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 550,0 |

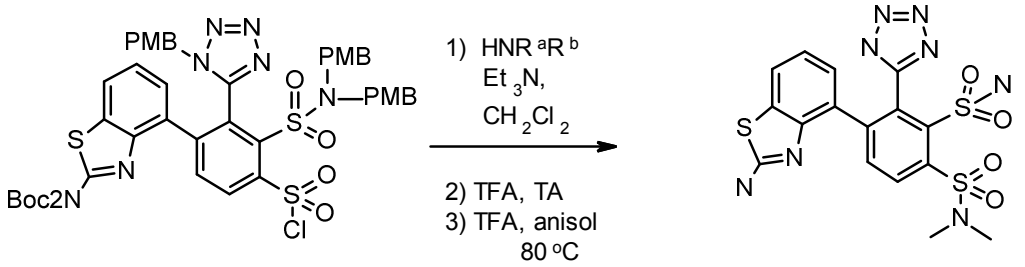
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 77 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-{[(3*S*)-1-metilpirrolidin-3-il]metil}-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 549,9 |
| 78 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 552,0 |
| 79 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 522,0 |
| 80 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3S,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 552,0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 81 |  HCl |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[(3R,5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 552,0 |
| 82 |  |  | (4*R*)-4-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-D-prolina | 566,0 |
| 83 |  Enantiómero A (elución más rápida) |  Enantiómero A | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 551,9 |
| 84 |  Enantiómero B (elución más lenta) |  Enantiómero B | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-N1-[3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 551,9 |

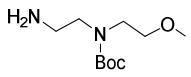
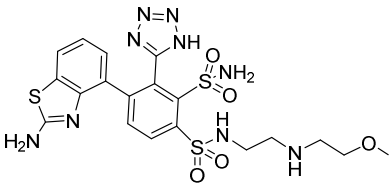
EJEMPLOS 85-127

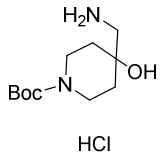
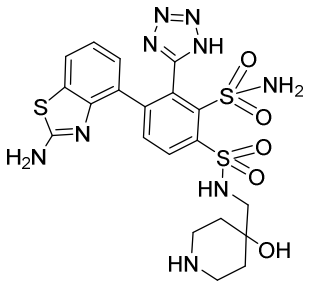
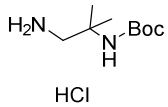
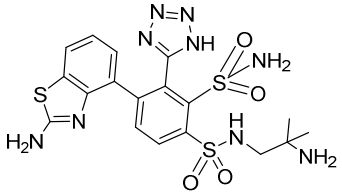
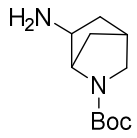
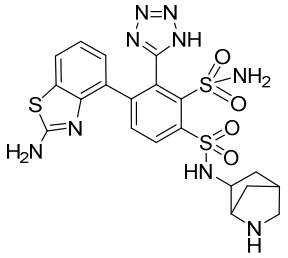
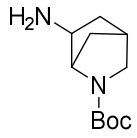
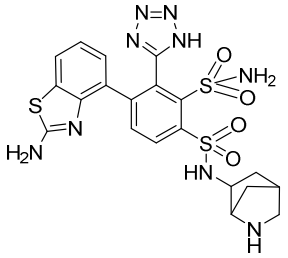
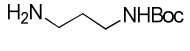
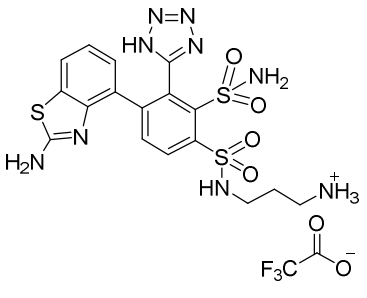
EJEMPLOS 182-224

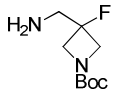
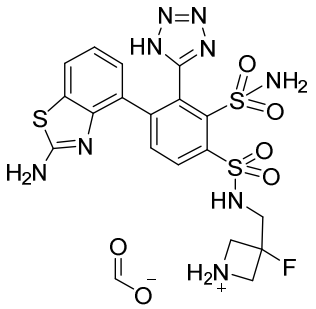
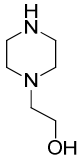
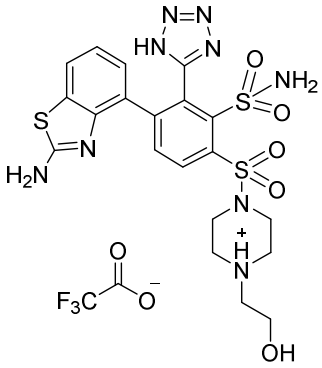
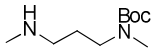
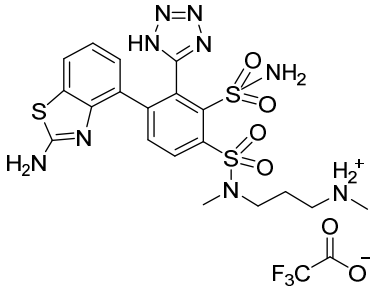
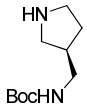
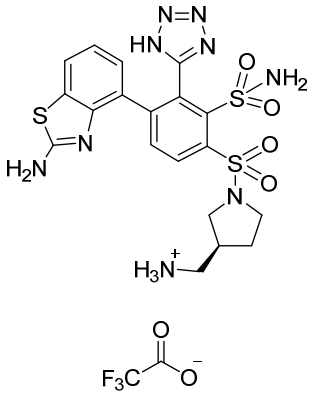
Procedimiento general para la preparación paralela de los ejemplos de sulfonamida 85-127:

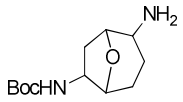
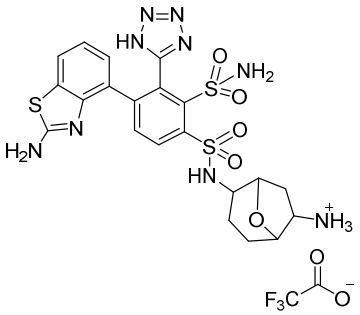
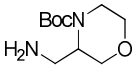
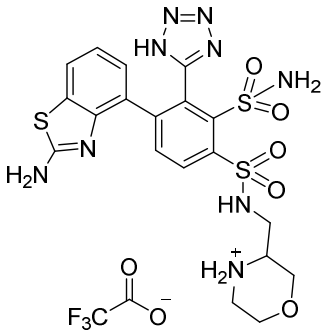
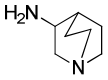
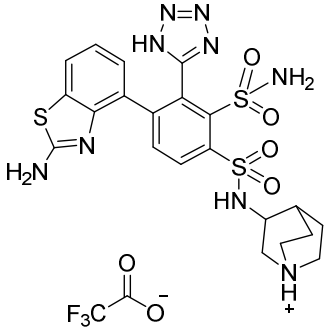
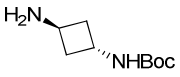
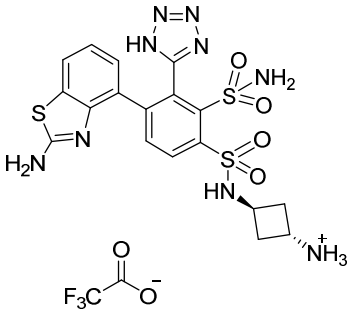


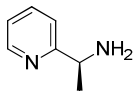
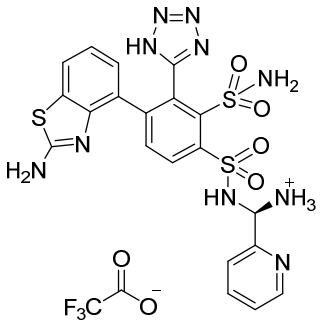
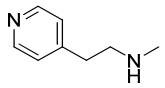
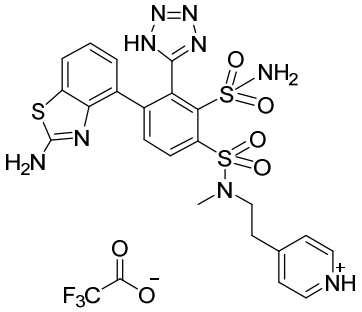
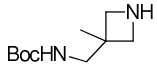
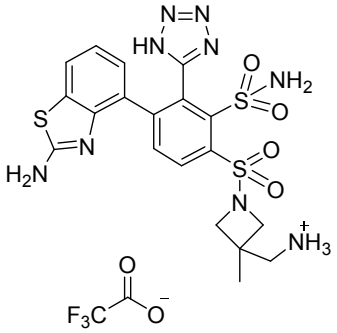
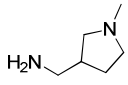
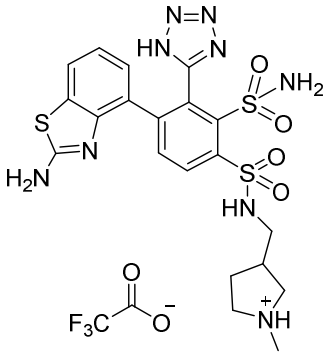

En un conjunto de viales que contenía cada uno la amina necesaria (disponible en el mercado, conocida o preparada como se describe en el presente documento, 0,13 mmol) se añadió una solución del cloruro de sulfonilo (45 mg, 0,044 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,018 ml, 0,13 mmol). Los viales se taparon y las mezclas se agitaron a TA durante 5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió TFA (0,5 ml) y las mezclas se agitaron a TA durante 1,5 horas. Después de este tiempo, a cada vial se le añadió tolueno (1 ml) y las mezclas se concentraron al vacío. Después, en cada vial se añadió TFA (1,0 ml) y anisol (0,019 ml, 0,17 mmol). Los viales se taparon y las mezclas de reacción se calentaron a 80 ºC con agitación durante 45 minutos. Después de este tiempo, las mezclas de reacción se concentraron al vacío. Después, los residuos en bruto se disolvieron en DMSO (1,0 ml) y se filtraron. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa [Columna Waters Sunfire C18, 5 µm, 19 x 100 mm, usando un intervalo de gradiente del 8 % inicial al 30 % final de MeCN (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %), 25 ml/min, 8 min de tiempo de realización]. Los productos aislados se disolvieron cada uno en MeOH (1 ml) y se cargaron sobre un cartucho de intercambio iónico [Agilent Bond Elut SCX (2 gramos)]. El TFA se eluyó de la columna con MeOH (20 ml). Los productos se retiraron por elución usando una solución de $NH_3$ en MeOH (7 N, 20 ml). Después, esta fracción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeCN:agua destilada (2 ml). Después, estas fracciones se congelaron y se liofilizaron durante una noche para proporcionar los Ejemplos 85-127.

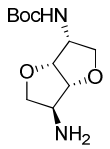
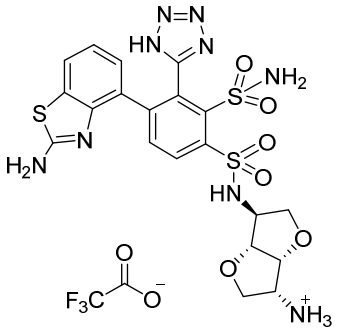
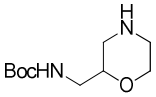
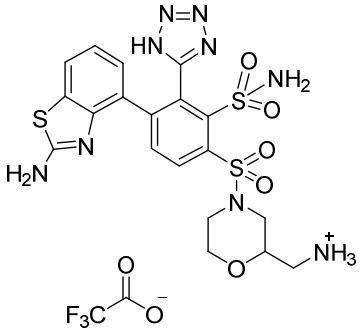
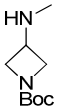
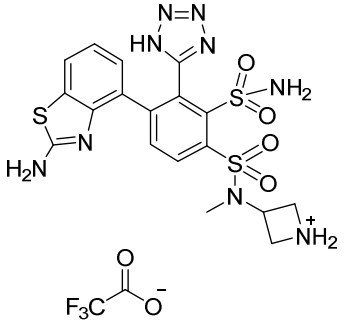
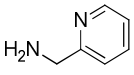
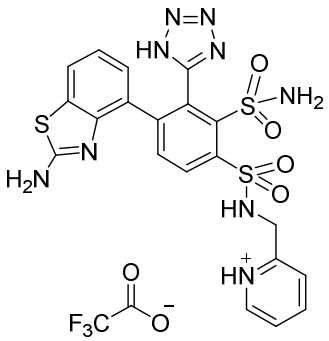
| **Ej. nº** | **HNR[a]R[b]** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS m/e [M+H]+** |
|---|---|---|---|---|
| 85 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-((2-metoxietil)amino)etil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 554,10 |

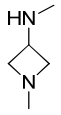
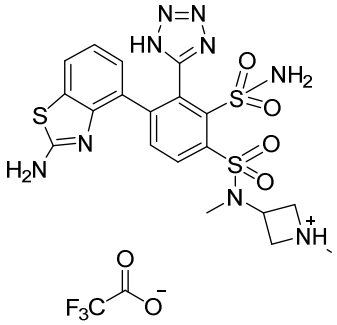
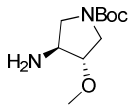
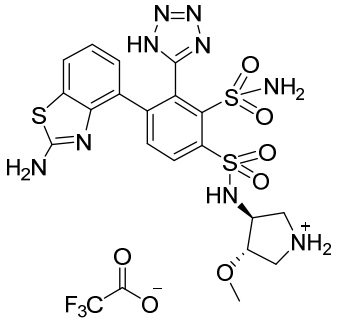
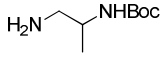
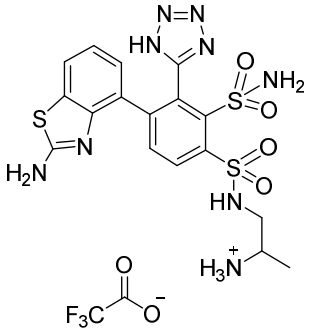
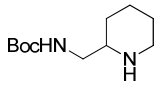
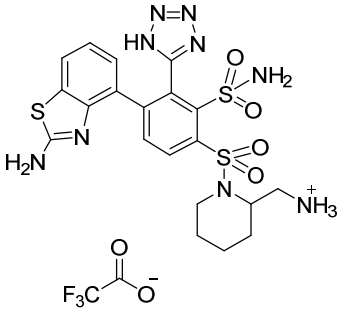
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 86 |  HCl |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-$N^1$-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 566,1 |
| 87 |  HCl |  | $N^1$-(2-amino-2-metilpropil)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 524,0 |
| 88 |  Enantiómero A (elución más rápida) |  Enantiómero A | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-$N^1$-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 548,0 |
| 89 |  Enantiómero B (elución más lenta) |  Enantiómero B | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-$N^1$-(2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 548,0 |
| 90 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1-aminio | 510,07 |

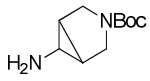
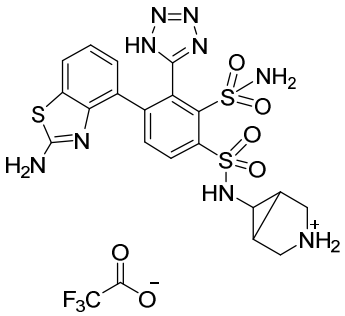
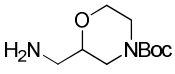
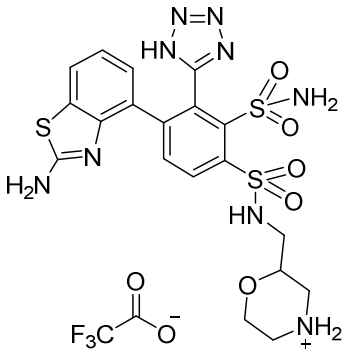
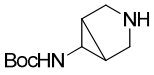
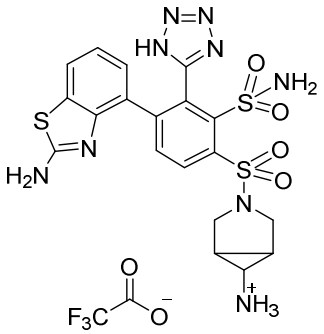
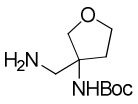
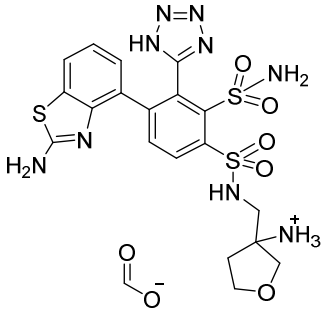
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 91 |  |  | formiato de 3-(((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)metil)-3-fluoroazetidin-1-io | 540,06 |
| 92 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)-1-(2-hidroxietil)piperazin-1-io | 566,1 |
| 93 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-N-metilpropan-1-aminio | 538,1 |
| 94 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-(1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)metanaminio | 536,09 |

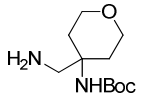
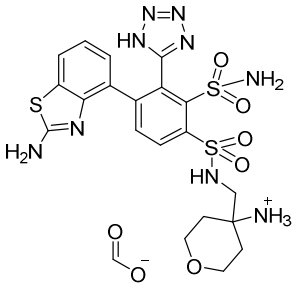
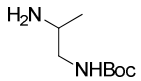
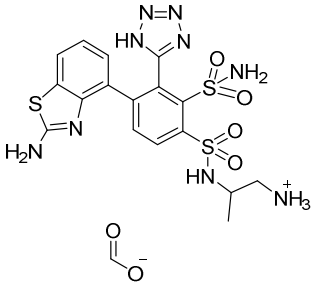
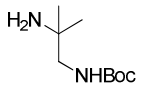
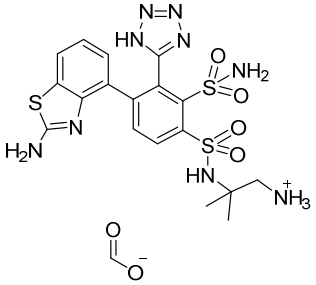
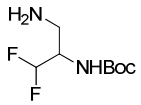
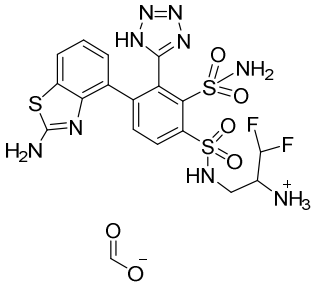
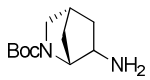
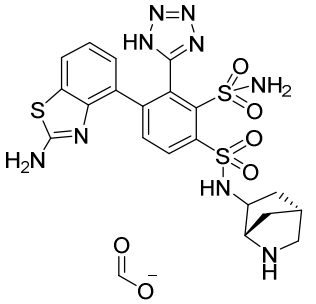
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 95 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-8-oxabiciclo[3.2.1]octan-6-aminio | 578,1 |
| 96 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)morfolin-4-io | 552,08 |
| 97 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)quinuclidin-1-io | 562,1 |
| 98 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (1r,3r)-3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)ciclobutanaminio | 522,07 |

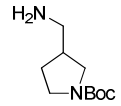
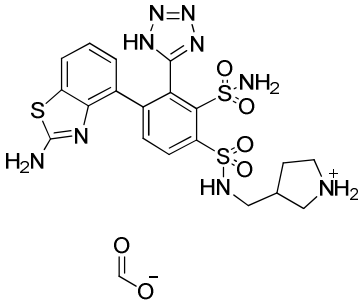
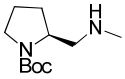
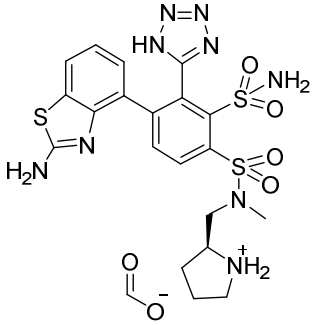
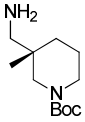
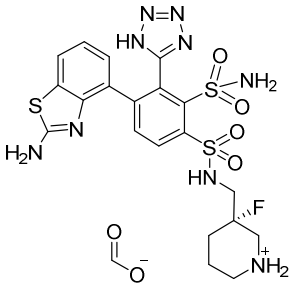
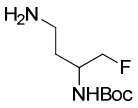
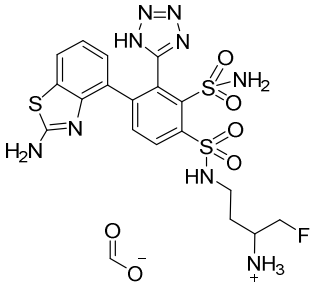
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 99 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)(piridin-2-il)metanaminio | 558,07 |
| 100 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)piridin-1-io | 572,09 |
| 101 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)-3-metilazetidin-3-il)metanaminio | 536,09 |
| 102 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)-1-metilpirrolidin-1-io | 550,1 |

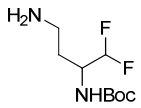
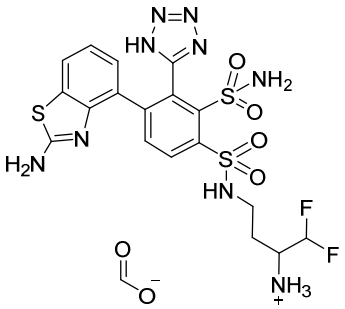
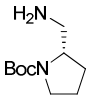
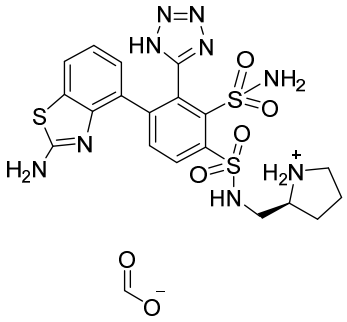
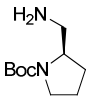
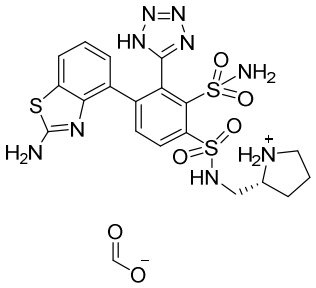
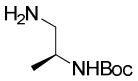
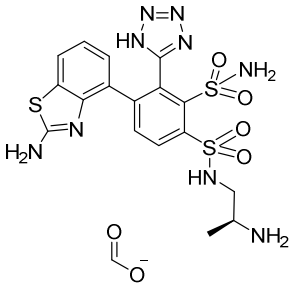
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 103 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (3R,3aR,6S,6aR)-6-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-aminio | 580,08 |
| 104 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)morfolin-2-il)metanaminio | 552,08 |
| 105 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)azetidin-1-io | 522,07 |
| 106 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piridin-1-io | 544,06 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 107 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-metilazetidin-1-io | 536,09 |
| 108 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (3S,4S)-3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-metoxipirrolidin-1-io | 552,08 |
| 109 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-aminio | 510,07 |
| 110 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (1-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperidin-2-il)metanaminio | 550,1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 111 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 6-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-io | 534,07 |
| 112 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de 2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)morfolin-4-io | 552,08 |
| 113 |  |  | 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5S,6s)-3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-aminio | 534,07 |
| 114 |  |  | formiato de 3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)tetrahidrofuran-3-aminio | 552,08 |

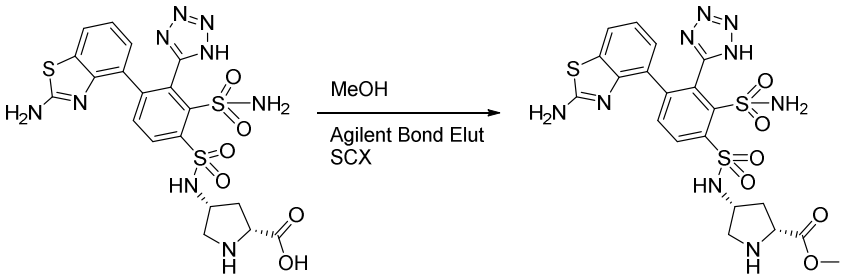
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 115 |  |  | formiato de 4-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)tetrahidro-2H-piran-4-aminio | 566,1 |
| 116 |  |  | formiato de 2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-1-aminio | 510,07 |
| 117 |  |  | formiato de 2-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-metilpropan-1-aminio | 524,09 |
| 118 |  |  | formiato de 3-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-difluoropropan-2-aminio | 546,05 |
| 119 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-((1S,4R)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-6-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida, sal formato | 548,09 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 120 |  |  | formiato de 3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-io | 536,09 |
| 121 |  |  | formiato de (S)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N-metil-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-io | 550,1 |
| 122 |  |  | formiato de (S)-3-(((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)metil)-3-fluoropiperidin-1-io | 568,09 |
| 123 |  |  | formiato de 4-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-fluorobutan-2-aminio | 542,08 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 124 |  |  | formiato de 4-(4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-difluorobutan-2-aminio | 560,07 |
| 125 |  |  | formiato de (S)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-io | 536,09 |
| 126 |  |  | formiato de (R)-2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-io | 536,09 |
| 127 |  |  | (S)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-aminopropil)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida, sal formato | |

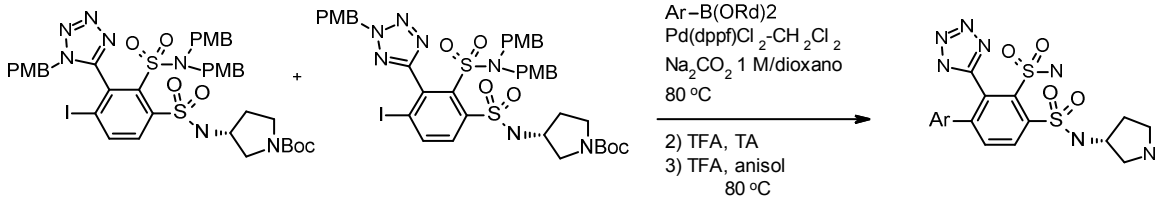
## EJEMPLO 128

(2*R*,4*R*)-4-((4-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



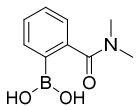
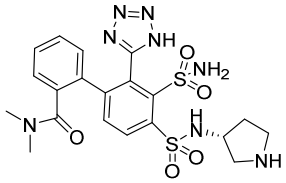
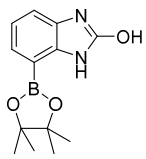
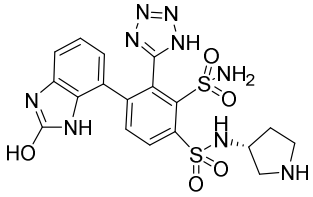
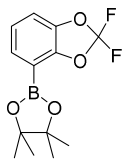
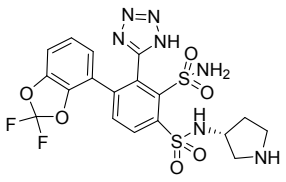

Se disolvió (4*R*)-4-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-D-prolina (sal TFA) en MeOH (1 ml) y se cargó sobre un cartucho de intercambio iónico [Agilent Bond Elut SCX (2 gramos)]. El TFA se eluyó de la columna con MeOH (20 ml). Después, el producto se retiró por elución usando una solución de $NH_3$ en MeOH (7 N, 20 ml). Después, esta fracción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1:1 de MeCN:agua destilada (2 ml). Después, estas fracciones se congelaron y se liofilizaron durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC desencadenada en masa [Columna Waters Sunfire C18, 5 µm, 19 x 100 mm, usando un intervalo de gradiente de 10 % inicial al 40 % final de MeCN (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %), 25 ml/min, 12 min de tiempo de realización] para proporcionar el compuesto del título. LC/MS *m/e* $[M+H]^+$ 579,9.

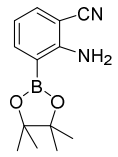
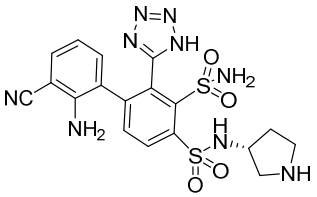
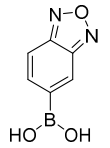
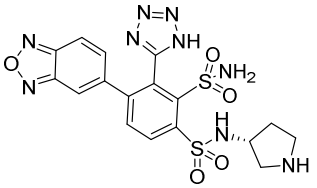
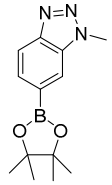
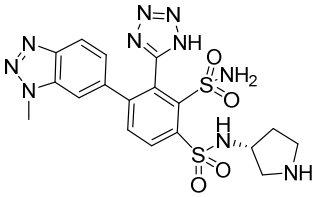
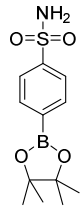
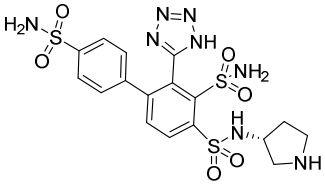
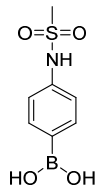
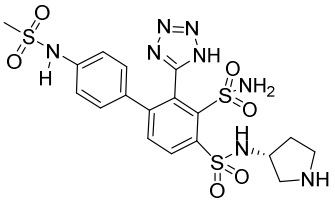
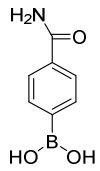
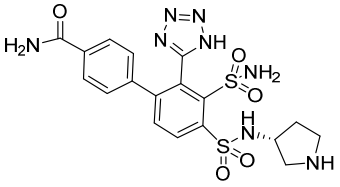
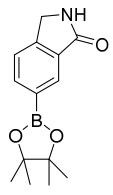
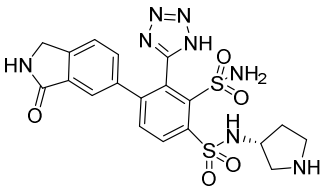
## EJEMPLOS 129-141

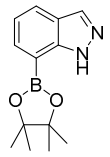
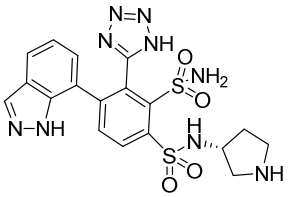
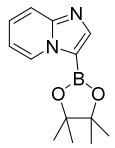
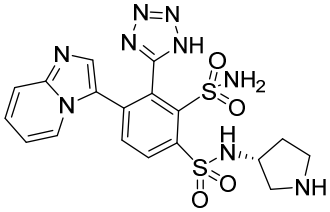
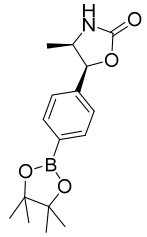
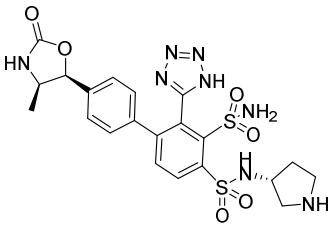



Procedimiento general para la preparación paralela de ejemplos 129-141: En un conjunto de viales que contenía cada uno el ácido/éster borónico requerido (disponible en el mercado, conocido o preparado como se describe en el presente documento, 0,31 mmol) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$-$CH_2Cl_2$ (8,5 mg, 0,010 mmol). Los viales se taparon y se transfirieron en un aislador en vacío en una atmósfera de nitrógeno. Después, a cada vial se le añadió una solución del yoduro (100 mg, 0,104 mmol) en dioxano (1 ml). Después, a cada vial se le añadió una solución de $Na_2CO_3$ (1 M, 0,156 ml, 0,313 mmol). Los viales se taparon y se pusieron en un bloque de calentamiento calentado previamente a 80 ºC. Las mezclas de reacción se agitaron a esta temperatura durante una noche. Las mezclas se retiraron del aislador en vacío y se dejaron enfriar a TA. A cada vial se le añadió agua (2 ml) seguido de DCM (2 ml). Las mezclas se transfirieron a un conjunto de filtros de barril sinterizados y las capas orgánicas se drenaron en un conjunto de viales. A cada mezcla se le añadió más cantidad de DCM (1 ml). Las capas

orgánicas se drenaron de nuevo en los viales para combinar los extractos. Después, las mezclas de reacción se concentraron al vacío. Las mezclas de reacción se disolvieron en DMSO (1,0 ml) y se filtraron. Los intermedios en bruto se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa [Waters XBridge C18 columna, 5 µm, 19 x 100 mm, intervalos de gradiente del 50-55 % inicial al 80-90 % de MeCN ($NH_4OH$ al 0,1 %) en agua ($NH_4OH$ al 0,1 %) 25 ml/min, 8 min de tiempo de realización] para proporcionar los intermedios requeridos**.** En un conjunto de viales que contenían los intermedios, se añadió TFA (1,0 ml) y las mezclas se agitaron a TA durante 1 hora. Después de este tiempo, las mezclas se concentraron al vacío. Después, en cada vial se añadió TFA (1,0 ml) y anisol (0,055 ml, 0,50 mmol). Los viales se taparon y las mezclas de reacción se calentaron a 80 ºC con agitación durante 1 hora. Después de este tiempo, las mezclas de reacción se concentraron al vacío. Después, los residuos en bruto se disolvieron en DMSO (1,0 ml) y se filtraron. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa [Columna Waters Sunfire C18, 5 µm, 19 x 100 mm, usando un intervalo de gradiente de un intervalo del 5-8 % inicial al 15-35 % final de MeCN (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %), 25 ml/min, 8 min de tiempo de realización] para proporcionar los Ejemplos 129-141

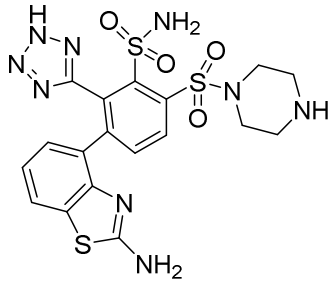
| **Ej. nº** | **$ArB(OR^d)_2$** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS m/e $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 129 |  |  | (R)-N,N-dimetil-4'-(N-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-carboxamida | 521,1 |
| 130 |  |  | (R)-4-(2-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 506,1 |
| 131 |  |  | (R)-4-(2,2-difluorobenzo[d][1.3]dioxol-4-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 530,1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 132 |  |  | (R)-2'-amino-3'-ciano-N4-(pirrolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 490,1 |
| 133 |  |  | (R)-4-(benzo[c][1.2.5]oxadiazol-5-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 492,1 |
| 134 |  |  | (R)-4-(1-metil-1H-benzo[d][1.2.3]triazol-6-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505,1 |
| 135 |  |  | (R)-N4-(pirrolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4,4'-trisulfonamida | 529,1 |
| 136 |  |  | (R)-4'-(metilsulfonamido)-N4-(pirrolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 543,0 |
| 137 |  |  | (R)-4'-(N-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida | 493,1 |
| 138 |  |  | (R)-4-(3-oxoisoindolin-5-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505,0 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 139 |  |  | (R)-4-(1H-indazol-7-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 490,0 |
| 140 |  |  | (R)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 490,1 |
| 141 |  |  | 4'-((4R,5S)-4-metil-2-oxooxazolidin-5-il)-N4-((R)-pirrolidin-3-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 549,1 |

EJEMPLO 142

3-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



Etapa A: 4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(*N*,*N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

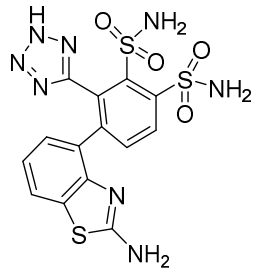
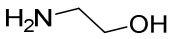
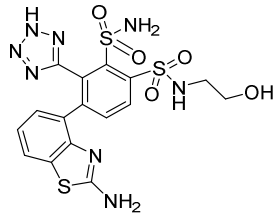
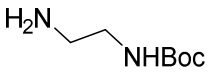
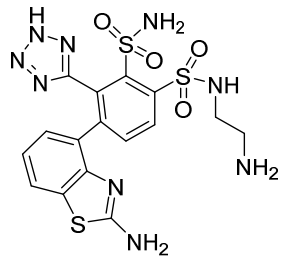
Una solución de piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,14 ml, 5,81 mmol) y (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(clorosulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 1,45 mmol) en DCM (25 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. LCMS [M+1]: 1216,71.

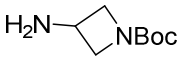
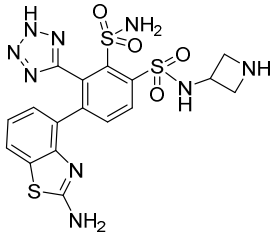
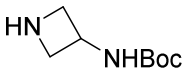
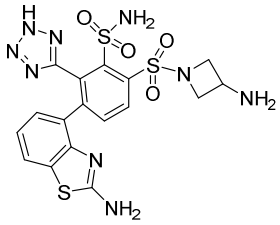
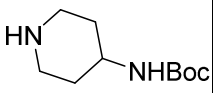
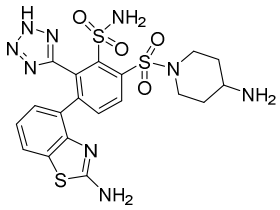
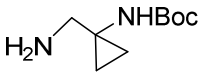
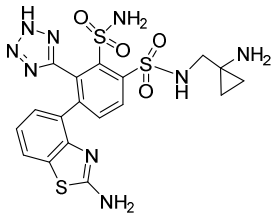
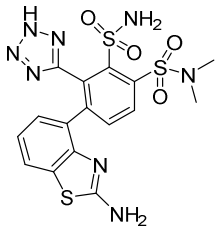
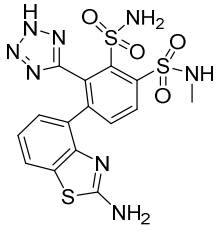
Etapa B: 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida

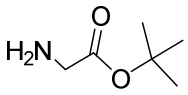
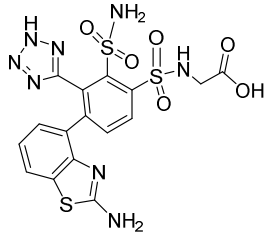
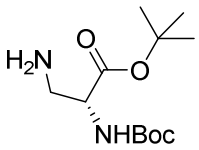
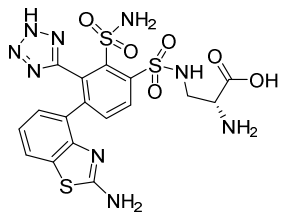
El 4-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(N,N-bis(*terc*-

butoxicarbonil)amido)benzo[d]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en bruto se disolvió en DCM (10 ml) y se agitó a ta durante 2 h con TFA (3 ml) y unas gotas de anisol. La mezcla se concentró y el residuo se calentó a 80 ºC en 2 ml de TFA durante 40 minutos. El TFA se retiró y el material en bruto se purificó por RP-HPLC (7-42 % de ACN en agua con TFA al 0,1 %). LCMS [M+1]: 522,28.

Los siguientes EJEMPLOS 143-154 se prepararon de acuerdo con el procedimiento representativo descrito anteriormente para el EJEMPLO 142 a partir de (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(clorosulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-il)(*terc*-butoxicarbonil)carbamato de *terc*-butilo y las aminas correspondientes. Las aminas pueden estar opcionalmente protegidas en forma de sus carbamatos de *terc*-butoxicarbonilo que se retiran de forma similar en las condiciones de desprotección finales con TFA. Esto también se aplicable cuando están presentes carboxilatos y se protegen en forma de ésteres *terc*-butílicos.

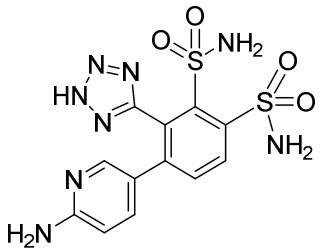
| **Ej. nº** | **Aminas de Partida** | **Estructura** | **Nombre del Compuesto** | **LC/MS m/e $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 143 | $NH_3$ |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 453,16 |
| 144 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-hidroxietil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 497,33 |
| 145 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(2-aminoetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 496,35 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 146 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(azetidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 508,30 |
| 147 |  |  | 6-((3-aminoazetidin-1-il)sulfonil)-3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 508,38 |
| 148 |  |  | 3-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-6-((4-aminopiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 536,42 |
| 149 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-((1-aminociclopropil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 522,37 |
| 151 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1,N1-dimetil-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 481,16 |
| 152 |  |  | 4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 467,16 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 153 |  |  | ((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)glicina | 511,12 |
| 154 |  |  | ácido (R)-2-amino-3-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propanoico | 540,17 |

EJEMPLO 155

4-(6-Aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

En una atmósfera de $N_2$, se añadió TBAF (9,13 ml, 9,13 mmol) a una solución de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,283 mmol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 1 hora en una atmósfera de $N_2$. Se añadió acetato sódico (1,873 g, 22,83 mmol) en agua (10 ml) seguido de ácido (aminooxi)sulfónico sólido (2,58 g, 22,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 3 días. No se consumió el 30 % del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se purificó por ISCO (EtOAc al 0-100 % en hexano) para dar 5-yodo-N1,N1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida. LCMS [M+1]: 791,57.

Etapa B: 5-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una suspensión de 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,1 g, 0,126 mmol), ácido (6-aminopiridin-3-il)borónico (0,035 g, 0,253 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,015 g, 0,013 mmol) y carbonato sódico (0,040 g, 0,379 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,6 ml) se calentó a 80 ºC

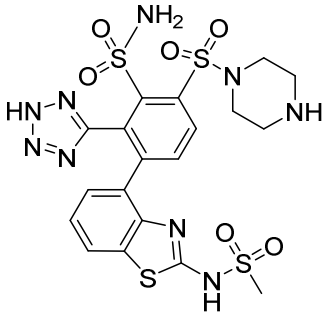
durante 17 horas en una atmósfera de $N_2$. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se usó directamente para la siguiente desprotección. LCMS [M+1]: 757,80.

Etapa C: 4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se calentó 5-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,08 g, 0,106 mmol) a 80 ºC en 2 ml de TFA durante 40 minutos. El TFA se evaporó al vacío y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 2-30 % en agua con TFA al 0,05 %). LCMS [M+1]: 397,23.

EJEMPLO 156

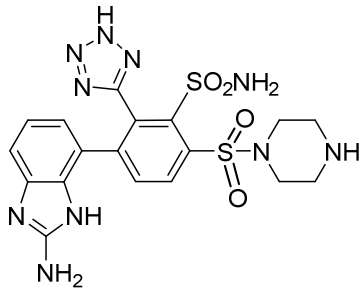
3-(2-(Metilsulfonamido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



Se disolvió 4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(*N*,*N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)amido)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,185 g, 0.116) en DCM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas con 3 ml de TFA y unas gotas de anisol. La mezcla se concentró. A una mezcla del residuo obtenido anteriormente y cloruro de metanosulfonilo (0,018 ml, 0,232 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro sódico (4,64 mg, 0,116 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con agua y se diluyó con éter. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se calentó en 5 ml de TFA a 80 ºC durante 40 minutos. El TFA se evaporó al vacío y el residuo se purificó con HPLC de fase inversa (agua al 10-75 % en AcCN con TFA al 0,1 %). LCMS [M+1]: 600,28.

EJEMPLO 157

3-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



Etapa A: 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de cloruro de 2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (1,8 g, 2,222 mmol) en THF (34 ml) se le añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,828 g, 4,44 mmol) y $Et_3N$ (0,619 ml, 4,44 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (300 ml), se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 960; $^1H$ RMN (400 MHz, RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): 8,15-8,13 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 6H), 6,89-6,82 (m, 2H), 6,81-4,71 (m, 4H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,15-4,09 (m, 4H), 3,88-3,77 (m, 9H), 3,61-3,45 (m, 8H), 1,46-1,45 (m, 9H).

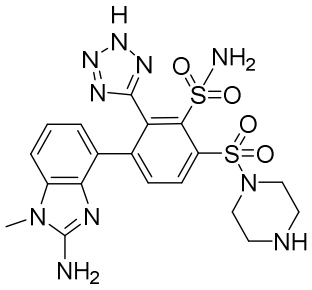
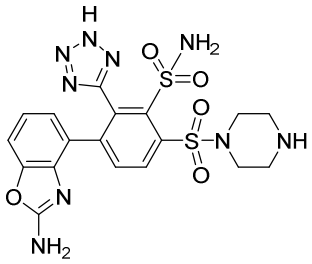
Etapa B: 4-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

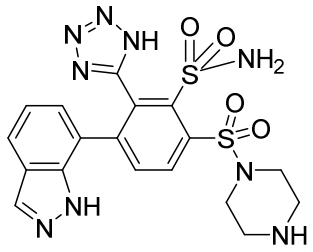
A una solución de 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,208 mmol) en dioxano (1,2 ml)/agua (0,300 ml) (4:1) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)borónico (11,06 mg, 0,063 mmol), $Na_2CO_3$ (66,3 mg, 0,625 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (72,2 mg, 0,063 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se desgasificó tres veces con nitrógeno. Después, la mezcla se agitó durante 16 h a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 15 ml) y salmuera (1 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con $CH_2Cl_2$ / MeOH (1:10) para dar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 965.

Etapa C: 3-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida

En un MFR de dos bocas de 10 ml se pusieron una solución de 4-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-7-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,207 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (1 ml) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió a TFA enfriado y agitado TFA (4 ml). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge RP18, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 57 % de B a 92 % de B en 10 min; Detección: UV 254 nm. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - H]^+$: 503; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO): δ 8,09 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,58 (s a, 2H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6.576,53 (m, 1H), 6,47 (s a, 2H), 6,12-6,11 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H).

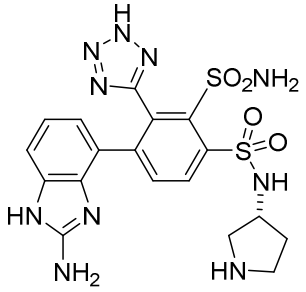
Los EJEMPLOS de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la que se ha descrito para 3-(2-amino-3*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida (EJEMPLO 157) partiendo de 4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (EJEMPLO 157, Etapa A) y los ácidos borónicos o ésteres borónicos apropiados que se prepararon como se describe en el presente documento o que están disponibles en el mercado.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 158 |  | 3-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 518 | 519 |
| 159 |  | 3-(2-aminobenzo[d]oxazol-4-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 505 | 506 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 160 |  | 3-(1*H*-indazol-7-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 489 | 490 |

EJEMPLO 161

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de los regioisómeros ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (EJEMPLO DE REFERENCIA 4, 0,45 g, 0,58 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una solución de NCS (0,16 g, 1,2 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 0,5 horas. A la mezcla resultante se le añadieron 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (90 mg, 0,48 mmol) y TEA (0,16 ml, 1,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/EP (1/1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 960.

Etapa B: (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de los regioisómeros (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-

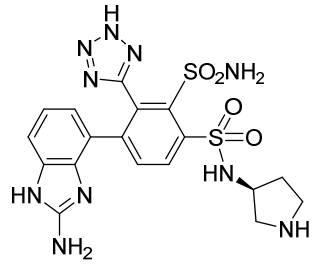
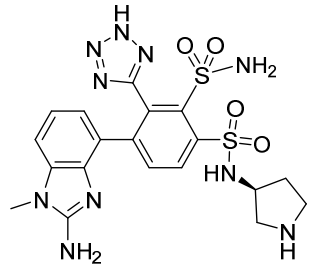
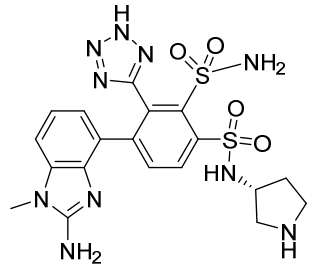
il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (92 mg, 0,52 mmol), $Na_2CO_3$ (66 mg, 0,63 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (48 mg, 0,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con argón. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM (1/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 965.

Etapa C: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de los regioisómeros (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,10 mmol) en TFA (2 ml) se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 10 ml) a presión reducida. El residuo se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 30 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 33 % de B en 8 min; Detector: UV 254/220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 505; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,20 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H), 6,49 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 6,18 (s a, 2H), 6,07 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,29-3,04 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H).

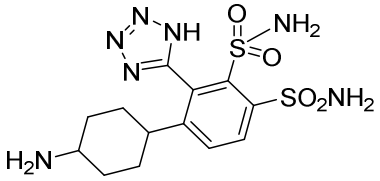
Los EJEMPLOS de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la que se ha descrito para (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 161) partiendo de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Etapa A, o la pirrolidina enantiomérica correspondiente, preparada de la misma forma) y los ácidos borónicos o ésteres borónicos

apropiados que se prepararon como se describe en el presente documento o que están disponibles en el mercado.

| Ej. nº | Estructura | Nombre | PM | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 162 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*S*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 504 | 505 |
| 163 |  | 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*S*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |
| 164 |  | 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |

EJEMPLO 165

4-(4-aminociclohexil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4'-sulfamoil-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,25 mmol), carbonato sódico (26,8 mg, 0,253 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17,5 mg, 0,015 mmol) a una solución agitada del material de partida, regioisómeros 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida y 5-yodo-$N^1$,$N^1$-bis(4-metoxibencil)-6-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-

tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (Ejemplo 1, Etapa A; 100 mg, 0,126 mmol) en dioxano a temp. ambiente y la mezcla se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos y después se agitó a 80 ºC durante una noche. Después de enfriar la reacción a temp. ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE. El líquido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre (12 g de gel de sílice) y se eluyó con EtOEt/hexano para dar el producto deseado.

Etapa B: (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió óxido de platino (IV) (46,5 mg, 0,205 mmol) a una solución agitada del material de partida (3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)-4'-sulfamoil-2,3,4,5-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamato de *terc*-butilo (176 mg, 0,205 mmol) en EtOAc(2 ml) y MeOH (0,5 ml) a TA. La solución se desgasificó a presión reducida y después se hidrogenó (usando un pequeño globo) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE y se lavó con MeOH, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano para dar en forma de un sólido.

Etapa C: 4-(4-aminociclohexil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

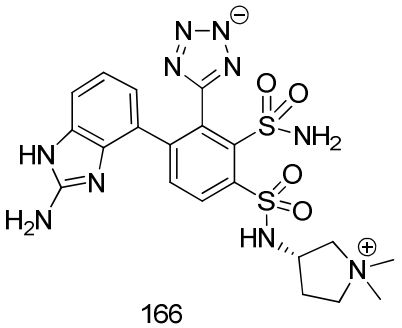
Se añadieron TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) y anisol (1 ml, 9,15 mmol) a una solución agitada del material de partida (4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0,186 mmol) en DCM a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc (3 ml) y tolueno (5 ml). La mezcla se concentró de nuevo y este procedimiento se repitió dos veces más. El residuo se puso a alto vacío durante 3 horas y se usó tal cual para la siguiente etapa.

Etapa D: 4-(4-aminociclohexil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

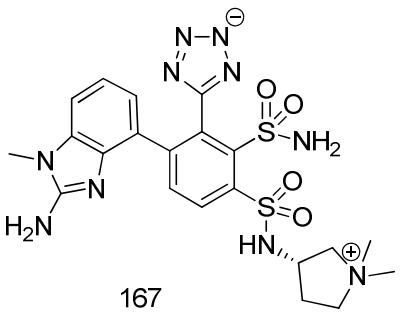
Se añadieron TFA (2 ml, 26,0 mmol) y anisol (1 ml, 9,15 mmol) al material de partida 4-(4-aminociclohexil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % para dar para dar el compuesto del título. LCMS: 402,35 [M+H]+

EJEMPLOS 166 y 167

(*S*)-5-(6-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirrolidin-1-io-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-ida y (*S*)-5-(6-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirrolidin-1-io-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-ida



166



167

Etapa A: 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-3-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(N-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io y (S)-3-((4-(2-amino-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-2-(N-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io

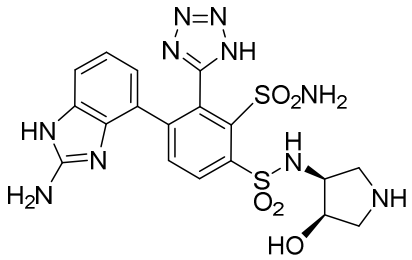
Se añadió TFA (23,5 g, 206 mmol) a una mezcla de 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (de la síntesis del EJEMPLO 162, Etapa B, de acuerdo con los procedimientos para preparar el EJEMPLO 161; 1,99 g, 2,06 mmol) en DCM (10,3 ml) y anisol (1,13 g, 10,29 mmol) y se enfrió en un baño de hielo mientras se burbujeaba una corriente de nitrógeno a través de la solución. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Al material en bruto resultante (0,4 g, 0,27 mmol) en THF (1 ml) se le añadió $CH_3I$ (114 mg, 0,8 mmol), seguido de $Cs_2CO_3$ (175 mg, 0,54 mmol) y se agitó a 50 ºC durante 30 minutos. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se filtró y se retiró el disolvente del filtrado resultante a presión reducida para dar la mezcla de productos. LC/MS $[M+H]^+$: 773,55 y 787,57

Etapa B: (*S*)-5-(6-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirrolidin-1-io-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-ida y (*S*)-5-(6-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(*N*-(1,1-dimetilpirrolidin-1-io-3-il)sulfamoil)-2-sulfamoilfenil)tetrazol-2-ida

Los productos obtenidos en la Etapa A (anterior) se trataron con TFA a 80 ºC y el producto de reacción en bruto se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo (que contenía TFA al 0,1 %) en agua (que contenía TFA al 0,1 %) para dar los compuestos del título. LC/MS $[M+H]^+$: 533,4 y 547,36

EJEMPLO 168

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-bencenosulfonamida

Una suspensión de 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,283 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,808 g, 4,57 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) (0,251 g, 0,343 mmol) y carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se desgasificó y se calentó a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se cromatografió a través de gel de sílice (ISCO, columna de 80 g, MeOH al 0-20 % en DCM) para dar el producto deseado. LC/MS $(M+H)^+$: 881,53.

Etapa B: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.

A una solución del producto de acoplamiento de Suzuki 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-bencenosulfonamida (1,4 g, 1,59 mmol) en DCM (20,00 ml) se le añadieron *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0,582 g, 4,77 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,04 g, 4,77 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (ISCO 80 g, EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar el compuesto del título. LC/MS $(M+H)^+$: 1181,87.

Etapa C: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-il)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

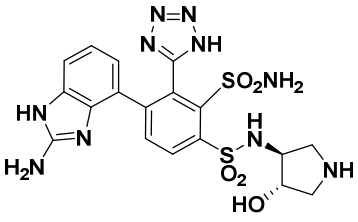
A una solución del intermedio tri-Boc 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,169 mmol) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,372 ml, 0,372 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de $N_2$. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó secuencialmente con 5 ml de $KHSO_4$ ac. sat. y 5 ml de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM, se enfrió a 0 ºC y después a la mezcla de reacción se le añadieron 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo (0,034 g, 0,169 mmol), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0,021 g, 0,169 mmol) y

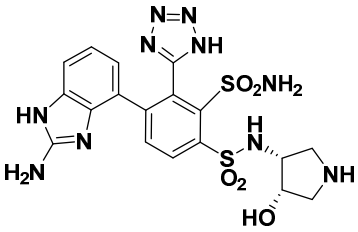
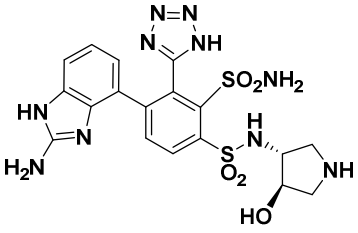
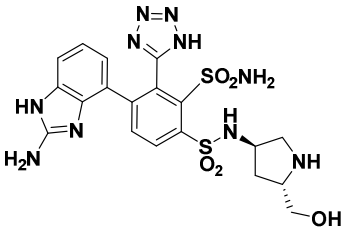
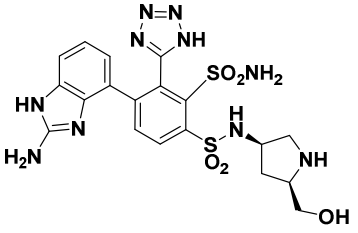
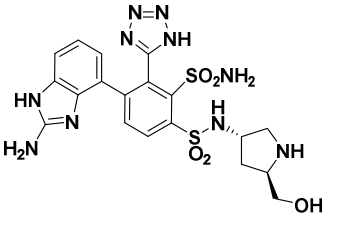
1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,045 g, 0,339 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de retirar el volátil al vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (ISCO, 40 g, EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el producto deseado. LC/MS $(M+H)^+$: 1281,50.

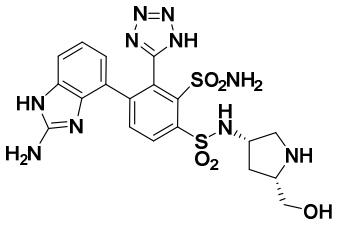
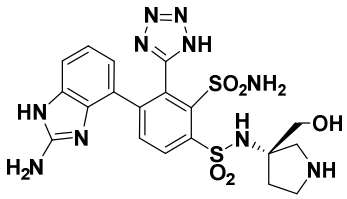
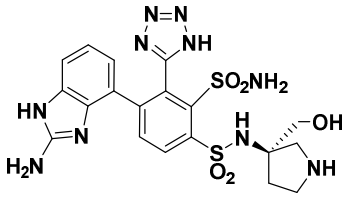
Etapa D: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-((3*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-3-il)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 3,70 mmol) en DCM (200 µl) se concentró al vacío. El residuo se disolvió en anisol (400 mg, 3,7 mmol) y TFA (1000 mg, 8,77 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a ta durante 0,0 h, el volátil se retiró al vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de TFA y se agitó a 80 ºC durante 1,0 hora. Después de retirar el volátil, el residuo se disolvió en 4 ml de DMSO y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 3-60 % en agua) para dar el producto. LC/MS $(M+2H)^{2+}$: 261,28.

Los siguientes EJEMPLOS 169-177 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para el EJEMPLO 168 usando derivados de pirrolidina que están disponibles en el mercado, son conocidos o se preparan como se describe en el presente documento. Debe apreciarse que todos los restos amina están típicamente protegidos con un grupo *terc*-butoxicarbonilo, que se retira de forma concurrente en la etapa de desprotección final de PMB con TFA y anisol. Como alternativa, una amina protegida con Boc puede desprotegerse por tratamiento con TFA a temperatura ambiente, seguido de desprotección del grupo PMB con calentamiento como se describe en el presente documento.

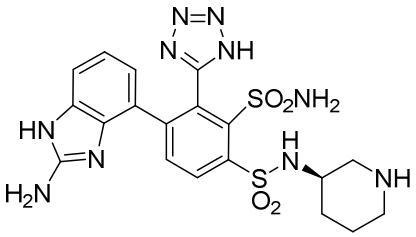
| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre del Compuesto** | **Masa Calc. $[M+H]^+$** | **LC/MS $[M+2H]^{2+}$** |
|---|---|---|---|---|
| 169 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 521,55 | 261,20 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 170 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 521,55 | 261,25 |
| 171 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 521,55 | 261,32 |
| 172 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,30 |
| 173 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,42 |
| 174 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,23 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 175 |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,42 |
| 176 |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,45 |
| 177 |  | (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 535,58 | 268,42 |

EJEMPLO 178

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(piperidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (1,0 g, 1,142 mmol) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 2,51 ml, 2,51 mmol) a 0 ºC en una atmósfera de $N_2$. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc, se lavó secuencialmente con 5 ml de $KHSO_4$ ac. sat. y 5 ml de salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM y se enfrió a 0 ºC. A la mezcla de reacción se le añadieron 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,343 g, 1,713 mmol) y *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (0,209 g, 1,713 mmol), seguido de 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,305 g, 2,283 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de

retirar el volátil al vacío, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (ISCO, 40 g, EtOAc al 0-20 % en hexanos) para dar el producto deseado. LC/MS $(M+H)^+$: 974,53.

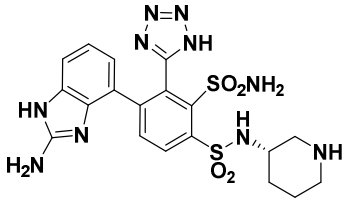
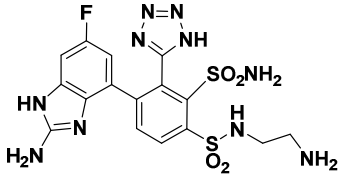
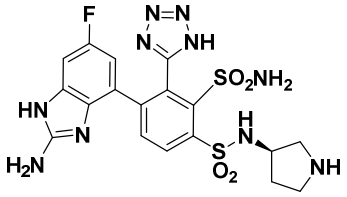
Etapa B: 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

Una suspensión de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (935 mg, 0,960 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (340 mg, 1,920 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloroPd (II) (0,157 g, 0,192 mmol) y carbonato sódico (0,305 g, 2,88 mmol) en dioxano (10,00 ml) y agua (2 ml) se desgasificó y se calentó a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se cromatografió a través de gel de sílice (ISCO, columna de 40 g, MeOH al 0-20 % en DCM) para dar el producto deseado. LC/MS $(M+H)^+$: 979,73.

Etapa C: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

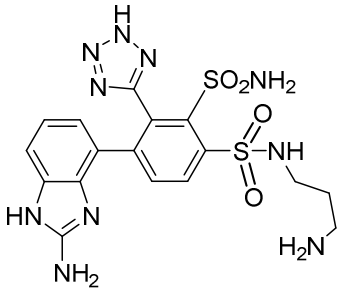
Una solución de 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-piperidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (520 mg, 0,531 mmol) en DCM (200 µl) se concentró al vacío. El residuo se disolvió en anisol (400 mg, 3,7 mmol) y TFA (1000 mg, 8,77 mmol) a 0 ºC. Después de agitar a temp. ambiente durante 0,5 horas, el volátil se retiró al vacío. El residuo se disolvió en 2 ml de TFA y se agitó a 80 ºC durante 1,0 hora. Después de retirar el volátil, el residuo se disolvió en 4 ml de DMSO y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 3-60 % en agua) para dar el producto. LC/MS $(M+2H)^{2+}$: 260,20.

Los siguientes EJEMPLOS 179-181 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general descrito anteriormente para el EJEMPLO 178 usando aminas que están disponibles en el mercado, son conocidas o se preparan como se describe en el presente documento. Se usaron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico o ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico para las reacciones de acoplamiento de Suzuki. Debe apreciarse que todos los restos amina están típicamente protegidos con un grupo *terc*-butoxicarbonilo, que se retira de forma concurrente en la etapa de desprotección final de PMB con TFA y anisol. Como alternativa, una amina protegida con Boc puede desprotegerse por tratamiento con TFA a temperatura ambiente, seguido de desprotección del grupo PMB con calentamiento como se describe en el presente documento.

| Ej. nº | Estructura | Nombre | Masa Calc. $[M+H]^+$ | LC/MS $[M+2H]^{2+}$ |
|---|---|---|---|---|
| 179 |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(piperidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519,13 | 260,21 |
| 180 |  | 4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(2-aminoetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 497,09 | 249,37 |
| 181 |  | (*R*)-4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 523,54 | 262,47 |

EJEMPLO 182

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (1,50 g, 1,48 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 3-aminopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,52 g, 2,96 mmol) a temp. ambiente. La solución resultante se agitó a 25 ºC durante 30 minutos y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico

anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (de 1:50 a 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$ 948; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,57-8,52 (m, 1H), 8,12-8,07 (m, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 6,99-6,81 (m, 10H), 5,99 (s a, 1H), 5,45-5,09 (m, 1H), 4,95-4,52 (m, 2H), 4,29-4,12 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 9H), 2,95-2,91 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

Etapa B: (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo.

Una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,32 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,14 g, 0,79 mmol), $Na_2CO_3$ (0,10 g, 0,95 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 80 ºC durante 3 horas en atmósfera de argón. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (1/10). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$ 953; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 10,82 (s, 1H), 8,46 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 7,09–6,80 (m, 12H), 6,77-6,75 (m, 2H), 6,45-6,42 (m, 1H), 6,35 (s, 2H), 5,76 (s a, 1H), 5,70 (s a, 1H), 4,70-4,52 (m, 2H), 4,10-4,08 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,02-2,98 (m, 4H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa C: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una mezcla de (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,17 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a 25 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$ 733.

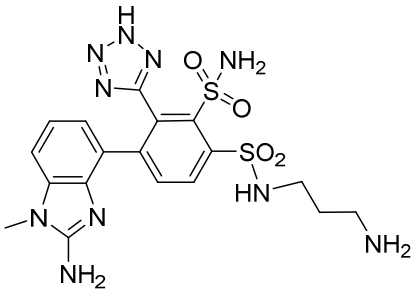
Etapa D: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una mezcla de 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,10 g, 0,09 mmol) en TFA (2 ml) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó por HPLC Prep. Columna, Xbridge C18, 19 x 150 mm; fase móvil: acetonitrilo en agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$), 5 %-40 % en 8 min; Detector, UV 254 nm. TR: 5,5 min. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$ 493;

RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,49 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 7,31 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 3,16-3,12 (m, 2H), 2,85 (t, $J$ = 7,5 Hz, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H).

EJEMPLO 183

4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,106 mmol), ácido (2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (60,5 mg, 0,317 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (24,38 mg, 0,021 mmol) y $Na_2CO_3$ (22,36 mg, 0,211 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (10/90). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 967; RMN $^1$H ($CDCl_3$, 400 MHZ):

Etapa B: 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

Una solución de (3-(4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (70 mg, 0,072 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 967;

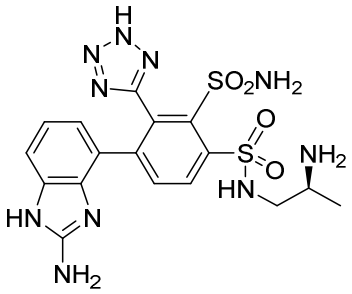
Etapa C: 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

Una solución de 4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(3-aminopropil)-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (40 mg, 0,054 mmol) en TFA (5 ml, 64,9 mmol) se agitó a 80 ºC durante 1 hora.

La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm 5 μM 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 30 % de B en 8 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 507; RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$, 400 MHz): 8,16 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,70-7,20 (m, 3H), 6,92 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 6,50 (t, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 6,43 (s a, 2H), 6,06 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,12 (t, $J$ = 6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H).

EJEMPLO 184

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*S*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

En un MFR de 250 ml, se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,14 g, 60,2 mmol) a una mezcla agitada de trietilamina (12,18 g, 120 mmol), clorhidrato de (*S*)-2-aminopropanamida (5,00 g, 40,1 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 189. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$):7,20 (s a, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,70 (d, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 1,40 (s, 9 H), 1,18 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H)

Etapa B: (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

En un MFR de 250 ml, se añadió gota a gota borano (6 ml, 60,0 mmol) a una mezcla agitada de (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (6,50 g, 34,5 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a 70 ºC durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua/hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice,

eluyendo con acetato de etilo/petróleo/éter (1/10) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. LCMS $[M + H]^+$: 175. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-d*6*): 4,97 (s, 1H), 3,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (s, 6H). LCMS $[M + H]^+$: 189. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$):7,22 (s a, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H,, 3,88-3,81 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H).

Etapa C: (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

En un MFR de 50 ml, se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,15 g, 1,160 mmol) a una mezcla agitada de los regioisómeros ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (EJEMPLO DE REFERENCIA 4; 0,45 g, 0,580 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,15 g, 0,870 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 948. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 8,23-8,12 (m, 6H), 7,33-7,26 (m, 4H), 6,96-6,86 (m, 4H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3. 70 (m, 4H), 3,79 (s, 9H), 3,70-3,68 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

Etapa D: (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

En un MFR de tres bocas de 50 ml, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (46,20 mg, 0,063 mmol) a una mezcla agitada de carbonato sódico (0,10 g, 0,947 mmol) , 1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-ilcarbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,30 g, 0,316 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,112 g, 0,632 mmol) en dioxano/agua((1:1)4/1) (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 953 RMN $^1H$ (300 MHz, MeOD): δ 8,32-(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,29-7,22 (m, 6H), 6,87-6,64 (m, 4H), 5,75-5,12 (m, 2H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

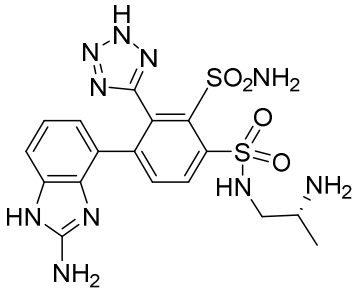
Etapa E: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*S*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-

il)benceno-1,2-disulfonamida.

En un MFR de 50 ml, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) a una mezcla agitada de (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (80,00 mg, 0,083 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora y después se concentró al vacío para dar el residuo (en bruto) que se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge $C^{18}$, 19 x 150 mm; fase móvil: Fase A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase B: MeCN durante 11 min, mantenido del 80 % al 85 % en 11 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. LCMS $[M + H]^+$: 493. RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$): 8,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 185

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

En un MFR de 250 ml, se añadió gota a gota dicarbonato de di-*terc*-butilo (35,0 g, 161 mmol) a una mezcla agitada de trietilamina (16,25 g, 161 mmol) y clorhidrato de (*S*)-2-aminopropanamida en MeOH (150 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo/éter (1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 189. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 7,21 (s a, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 1,39 (s, 9 H), 1,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa B: (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

En un MFR de 500 ml, se añadió gota a gota borano (20 ml, 200 mmol) a una mezcla agitada de (1-amino-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (15,00 g, 80 mmol) en THF (150 ml) a temp. ambiente. Después de agitar la mezcla resultante a 70 ºC durante 4

horas, se enfrió a temp. ambiente, se inactivó con hidróxido sódico (1 N) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/petróleo/éter (1/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite. LCMS $[M + H]^+$: 175. RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$): 3,88-3,79 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (d, $J$ = 5,7 Hz, 3H).

Etapa C: (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

En un MFR de 50 ml, se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (172 mg, 1,289 mmol) a una mezcla agitada de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (500 mg, 0,645 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1-aminopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,17 g, 1,289 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 60 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 948. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$): 8,42-8,24 (m, 4H), 7,33-7,26 (m, 4H), 6,96-6,86 (m, 6H), 5,80 (s, 2H), 4,10-3. 70 (m, 4H), 3,79 (s, 9H), 3,70-3,68 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,16 (d, $J$ = 3,0 Hz, 3H).

Etapa D: (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

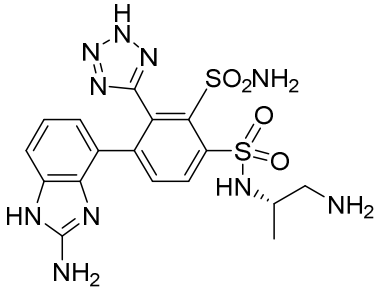
En un MFR de tres bocas de 50 ml, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36,60 mg, 0,032 mmol) a una mezcla agitada de carbonato sódico (0,10 g, 0,950 mmol) , (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,40 g, 0,422 mmol, ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,11 g, 0,633 mmol) en dioxano/agua (4/1) (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 4H), 6,82-6,75 (m, 6H), 5,75-5,12 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (s, 6H).

Etapa E: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

En un MFR de 50 ml, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml, 0,168 mmol) a una mezcla agitada de (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,16 g, 0,168 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío para dar el residuo. Después, al residuo se le añadieron 3 ml de $CF_3COOH$ y la solución resultante se agitó durante 1 hora a 80 ºC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Atlantis Prep T3 OBD 19 × 150 mm 5 μM 10 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 50 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 28 % de B en 10 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 493. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-d*6*): 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91-7,10 (s a, 4H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,50-6,45 (m, 1H), 6,11-6,00 (m, 3H), 3,36-3,32 (m, 12H), 3,09-3,03 (m, 2H), 1,17(d, *J* = 5,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 186

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*S*)-1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: propano-1,2-diil(*S*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo

En un MFR de 100 ml, se añadió gota a gota carbonocloridato de bencilo (2,94 g, 17,22 mmol) a una mezcla agitada de trietilamina (1,16 g, 11,48 mmol) y (*S*)-(1-aminopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,74 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 309. RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): 7,29-7,21 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,35 (s, 8H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz 3 H).

Etapa B: (2-aminopropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*S*)-bencilo.

En un MFR de 50 ml, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml, 1,621 mmol) a una mezcla agitada de propano-1,2-diil(S)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo (0,50 g, 1,621 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título. LCMS $[M + H]^+$: 209.

Etapa C: (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo.

En un MFR de 50 ml, se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,15 g, 1,160 mmol) a una mezcla agitada de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,45 g, 0,580 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron trietilamina (2 ml) y 2,2,2-trifluoroacetato de (2-aminopropil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,15 g, 0,870 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 horas y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 982; RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,40-7,91 (m, 7H), 7,34-7,28 (m, 6H), 6,98-6,71 (m, 6H), 5,91 (s, 2H), 5,19-5,12 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,77 (s, 9 H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa D: (*S*)-2-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilcarbamato de bencilo.

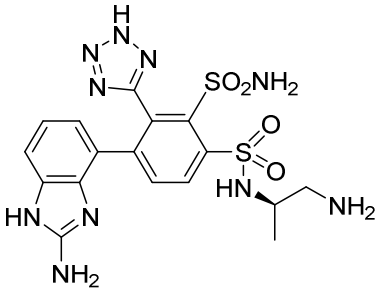
En un MFR de tres bocas de 50 ml, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,259 g, 0,224 mmol) a una mezcla agitada de carbonato sódico (23,75 mg, 0,224 mmol), (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo (0,22 g, 0,224 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (39,70 mg, 0,224 mmol) en dioxano/agua (4/1) (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 987; RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 6,94-6,90 (m, 5H), 6,82-6,75 (m, 6H), 5,75-5,12 (m, 2H), 5,56-5,41 (m, 2H), 5,21-4,40 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,76 (s, 9 H), 3,73 (s, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa E: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida.

En un MFR de 50 ml, se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (49,80 mg, 0,071 mmol) a una mezcla agitada de (*S*)-2-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilcarbamato de bencilo (0,14 g, 0,14 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno (2 atm). El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo. Al residuo se le añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml, 0,094 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 ºC. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µM, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 15 % de B en 15 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 493. RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$): 8,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,43-6,40 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 2,86-2,78 (m, 2H), 1,11 (d, *J* =6,9 Hz, 3H).

EJEMPLO 187

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: propano-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo

En un MFR de 100 ml, se añadió gota a gota carbonocloridato de bencilo (5,87 g, 34,4 mmol) a una mezcla agitada de trietilamina (5,23 g, 51,7 mmol) y 1-aminopropan-2-ilcarbamato de (*R*)-*terc*-butilo (4,00 g, 22,00 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 309. RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): 7,41-715 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,35 (s, 8H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz 3 H).

Etapa B: (2-aminopropil)carbamato 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-bencilo

En un MFR de 50 ml, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) a una mezcla agitada de propano-1,2-diildicarbamato de (*R*)-bencil-*terc*-butilo (1,2 g, 3,8 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite. LCMS $[M + H]^+$: 209.

Etapa C: (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo

En un MFR de 50 ml, se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,15 g, 1,160 mmol) a una mezcla agitada de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,45 g, 0,580 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron trietilamina (2 ml), 2,2,2-trifluoroacetato de (2-aminopropil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,15 g, 0,870 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 982; RMN $^1H$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H), 7,48-7,42 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 4H), 6,76-6,74 (m, 4H), 5,81 (s, 2H), 5,21-5,12 (m, 2H), 4,21-4,13 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,76 (s, 9 H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Etapa D: (*R*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo

En un MFR de tres bocas de 50 ml, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,25 g, 0,224 mmol) a una mezcla agitada de carbonato sódico (23,75 mg, 0,224 mmol), (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo (0,22 g, 0,224 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (39,70 mg, 0,224 mmol) en 12 ml de dioxano/agua (4/1) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla de reacción a 80 ºC durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (1/20) para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 987.

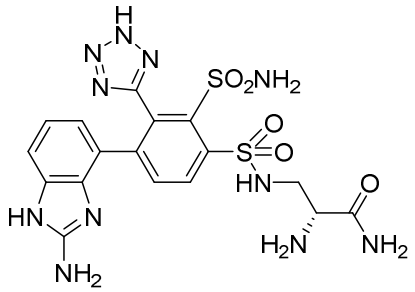
Etapa E: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

En un MFR de 50 ml, se añadió HCl conc. (10 ml) a una mezcla agitada de (*R*)-(2-

((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de bencilo (0,16 g, 0,162 mmol) en 20 ml de MeOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante una noche y después se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µM,19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 15 % de B en 15 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 493. RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$): 8,42 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,50-6,42 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 2,99-2,83 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 3H).

EJEMPLO 188

(2*R*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamida



Etapa A: (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo.

Una solución de ácido (*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (preparado de una manera análoga a la descrita en el EJEMPLO 189, Etapa A partiendo de cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo y ácido (*R*)-3-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico; 300 mg, 0,307 mmol), clorhidrato de amoniaco (65,6 mg, 1,227 mmol), HATU (175 mg, 0,460 mmol) y DIEA (0,107 ml, 0,614 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 10 ml) y salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 977.

Etapa B: (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Una solución de (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-

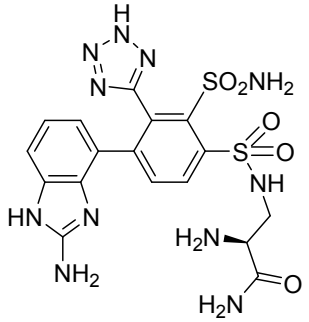
(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (300 mg, en bruto), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (36,2 mg, 0,205 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (237 mg, 0,205 mmol) y $Na_2CO_3$ (21,7 mg, 0,21 mmol) en 1,4-Dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (10/90). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 982.

Etapa C: (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenilsulfonamido)-propanamida.

Una solución de (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (200 mg, en bruto) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) en DMC (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 150 mg en bruto de (*R*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)propanamida en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 762. Este aceite se añadió a 20 ml de TFA y la solución resultante se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X-Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5µM 13 nm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 25 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido LCMS $[M + 1]^+$: 522. RMN $^1H$ (DMSO-$d_6$/$D_2O$, 400 MHZ): 8,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,55 (m, 1H), 6,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,21-3,16 (m, 1H).

EJEMPLO 189

(2*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamida



Etapa A: ácido (*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico

Una solución de cloruro de 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1-sulfonilo (1,5 g, 1,85 mmol), ácido (*S*)-3-amino-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,14 g, 5,56 mmol) y TEA (0,77 ml, 5,56 mmol) en THF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con metanol/DCM (1/10). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 978; RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8,27-8,16 (m, 2H), 6,94-6,65 (m, 12H), 5,85-5,65 (m, 2H), 5,60-5,48 (m, 1H), 4,5-3,5 (m, 15H), 1,44 (s, 9H).

Etapa B: (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una solución de ácido (*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (300 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de amoniaco (65,6 mg, 1,23 mmol), HATU (175 mg, 0,46 mmol) y DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 977; RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$):δ 8,32-8,15 (m, 2H), 7,00-6,74 (m, 12H), 5,85-5,75 (m, 2H), 5,60-5,50 (m, 1H), 4,5-3,5 (m, 15H), 1,48 (s, 9H).

Etapa C: (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una solución de (1-amino-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (200 mg, 0,21 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (36,2 mg, 0,205 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (237 mg, 0,205 mmol) y $Na_2CO_3$ (21,70 mg, 0,205 mmol) en 1,4-Dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (10/90). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 982

Etapa D: (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propanamida

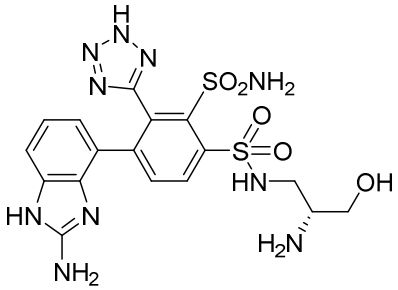
Una solución de (1-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-

oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (160 mg, 0,163 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite. LCMS $[M + H]^+$: 762.

La solución de (*S*)-2-amino-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)propanamida (120 mg, 0,158 mmol) en TFA (20 ml, 260 mmol) se agitó a 80 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto en bruto. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 x 150 mm 5 μM 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 25 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LCMS $[M + H]^+$: 977; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-*d*6):δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H).

EJEMPLO 190

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota TEA (248 mg, en 0,2 ml de THF) a una solución agitada de ácido (*R*)-3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (800 mg, 0,82 mmol) y carbonocloridato de isobutilo (223 mg, 1,64 mmol) en 6,0 ml de THF a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió $NaBH_4$ (93 mg, 2,45 mmol) a 0 ºC. Después de agitar la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (20/1). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 964.

Etapa B: (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-

butilo

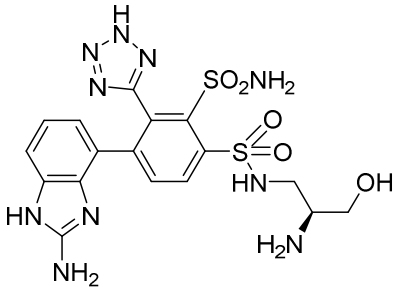
Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (27,0 mg, 0,023 mmol) a una mezcla agitada de (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (210 mg, en bruto) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico (83 mg, 0,47 mmol) y $Na_2CO_3$ (74,2 mg, 0,70 mmol) en 1,4-Dioxano (3,0 ml)/agua (0,6 ml) a temperatura ambiente en condiciones de Ar. Después de desgasificar la mezcla resultante dos veces, se calentó durante 12 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC Prep. (DCM / MeOH = 20 / 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 969.

Etapa C: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

Se añadió gota a gota TFA (1,0 ml) a una solución agitada de (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (150 mg, en bruto) en 1,0 ml de DCM a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar 110 mg en bruto de (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 749. A esta espuma se le añadieron 2,0 ml de TFA a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 80 ºC y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge C18 , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) y acetonitrilo (acetonitrilo mantenido al 30 % durante 8 min, mantenido al 100 % durante 2 min, disminuyendo hasta el 30 % en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 509. RMN $^1H$ (MDOD, 400 MHZ): 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,90 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H).

## EJEMPLO 191

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*S*)-2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

Se añadió gota a gota TEA (4,1 ml) a una solución agitada de ácido (*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (5,0 g, 14,9 mmol) y carbonocloridato de isobutilo (2,42 g, 17,7 mmol) en THF (50,0 ml) a 0 ºC. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se enfrió a 0 ºC y se añadió $NaBH_4$ (1,12 g, 29,6 mmol). Después de agitar la mezcla resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, se inactivó con hielo/agua (100 ml), se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH (15 /1). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 325. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) :δ 7,67 (m, 5H), 5,53-5,33 (m, 2H), 4,07 (s a, 1H), 4,04-3,78 (m, 5H), 3,79-3,53 (m, 1H), 1,76 (s a, 9H), 1,38-1,16 (m, 1H).

Etapa B: (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una mezcla agitada de $Pd(OH)_2/C$ (0,46 g) en 20 ml de MeOH se le añadió (3-hidroxipropano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (2,1 g, 6,47 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm) durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/metanol (4/3). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 191. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$):δ 5,76-5,23 (m, 3H), 4,02-3,79 (m, 2H), 3,80 -3,63 (m, 1H), 3,39-3,17 (m, 1H), 1,44 (s a, 9H).

Etapa C: (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se añadió por lotes 1-cloropirrolidin-2,5-diona (207 mg, 1,55 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (600 mg, 0,77 mmol) en THF (5,0 ml) a 0 ºC. Después de agitar la solución resultante durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió (1-amino-3-

hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (294 mg, 1,55 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (235 mg, 2,32 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol/DCM (1/50). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 963.

Etapa D: (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (73,1 mg, 0,06 mmol) a una mezcla agitada de (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (610 mg, 0,633 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (224 mg, 1,27 mmol) y $Na_2CO_3$ (201 mg, 1,90 mmol) en 1,4-Dioxano (5,0 ml)/agua (1,0 ml) a temperatura ambiente en condiciones de Ar. La mezcla resultante se calentó durante 12 horas a 80 ºC y después se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC Prep. (DCM / MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 969.

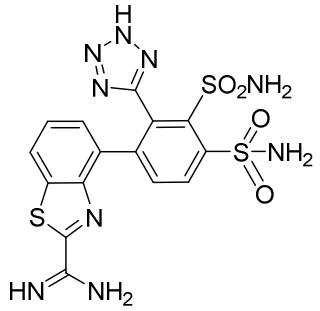
Etapa E: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(2-amino-3-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida.

Se añadió gota a gota TFA (2,0 ml) a una solución agitada de (1-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (300 mg, en bruto) en DCM (2,0 ml) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(2-amino-3-hidroxipropil)-$N^2$-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida en bruto en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 749.

A esta espuma se le añadió TFA (2,0 ml) y la mezcla resultante se calentó durante 2 horas a 80 ºC. Después de enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna, Xbridge C18 , 19 x 150 mm; fase móvil: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$) y acetonitrilo (acetonitrilo mantenido al 34 % durante 8 min, mantenido al 100 % durante 2 min, disminuyendo hasta el 34 % en 2 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 509. RMN $^1H$ ($CD_3OD$, 400 MHZ): δ 8,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 3H).

## EJEMPLO 192

4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-carboximidamida



Etapa A: 5-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 5-yodo-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (1 g, 1,01 mmol), Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$ (0,16 g, 0,20 mmol) y ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (0,393 g, 2,024 mmol) en dioxano (10 ml). Esto se siguió de la adición de carbonato sódico (0,32 g, 3,04 mmol) en agua (1,5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla resultante a 80 ºC durante 16 horas en una atmósfera de argón, se enfrió a 20 ºC y después se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE/DCM (2/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 813,0 ; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,53-7,51 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 5H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,64 (a, 1H), 6,48 (a, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 3,73 (s, 6H), 3,69 (s, 3H).

Etapa B: 5-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de nitrito de *terc*-butilo (81 mg, 0,79 mmol) y bromuro de cobre (II) (0,13 g, 0,59 mmol) en acetonitrilo (2 ml). Esto se siguió de la adición de 5-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,40 g, 0,49 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 16 horas en una atmósfera de argón y después la reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE/EP (2/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 878 ; RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 7H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 5H), 6,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,47-05,45 (m, 2H), 4,31-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,75 (s, 3H).

Etapa C: 5-(2-cianobenzo[d]tiazol-4-il)-N1,N1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 5-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,40 g, 0,39 mmol) y cianuro de cobre (I) (0,10 g, 1,16 mmol) en DMSO (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 6 horas en atmósfera de argón. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 70 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE/EP (2/3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS [M + H]$^+$: 823,0 ; RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,15-6,95 (m, 8H), 6,82-6,68 (m, 5H), 6,57-6,55 (m, 1H), 5,99-5,94 (m, 2H), 5,41 (s a, 2H), 4,31-4,05 (m, 4H), 3,77 (s, 6H), 3,74 (s, 3H).

Etapa D: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)benzo[*d*]tiazol-2-carboximidamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se puso una solución de 5-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1,*N*1-bis(4-metoxibencil)-6-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,15 g, 0,18 mmol) en MeOH (3 ml) y THF (0,5 ml). Esto se siguió de la adición de metanolato sódico (0,02 ml, 0,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 20 ºC durante 0,5 horas en una atmósfera de argón y después se siguió de la adición de $NH_4Cl$ (0,98 g, 1,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 16 horas en atmósfera de argón. La reacción se interrumpió con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC Prep., eluyendo con AE/EP (5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS [M + 1]$^+$:840; RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05-6,88 (m, 9H), 6,79-6,76 (m, 5H), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,52 (s a, 1H), 5,39 (s a, 2H), 4,85-4,61 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,73-3,65 (m, 2H).

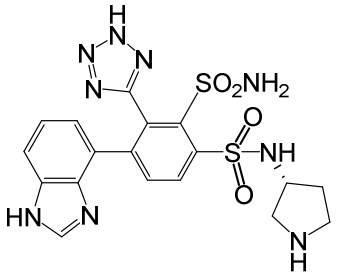
Etapa E: 4-(3,4-disulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)benzo[*d*]tiazol-2-carboximidamida

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se puso una solución de 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)benzo[*d*]tiazol-2-carboximidamida (0,80 g, 0,10 mmol) en TFA (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5 µM 13 nm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B:

MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 15 % de B en 8 min; TR: 5,0 Min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 480,0; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9,47 (a, 3H), 8,32 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (a, 2H), 7,48 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (a, 2H), 7,07 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H).

EJEMPLO 193

4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,349 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$ (148 mg, 1,396 mmol), ácido (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (141 mg, 0,872 mmol) y Pd(dppf)$Cl_2$ (51,0 mg, 0,070 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante una noche. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 950.

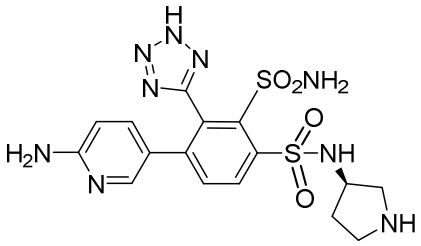
Etapa B: (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y después se concentró al vacío para proporcionar un aceite. Al aceite se le añadió TFA (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD, 100Å, 5 µm, 19 mm x

250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 490; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO): δ 9,76 (s, 1H), 8,58-5,55 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,41-3,14 (m, 4H), 2,21-1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 194

(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (250 mg, 0,260 mmol) en dioxano (2,7 ml)/agua (0,3 ml) se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (143 mg, 0,651 mmol), $Na_2CO_3$ (83 mg, 0,781 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (57,2 mg, 0,078 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 130 ºC durante 0,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con $CH_2Cl_2$ / MeOH (1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 926;

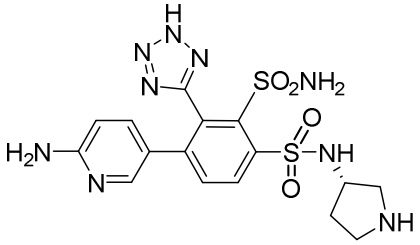
Etapa B: (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

A una solución de 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (140 mg, 0,151 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,00 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5µM, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de

B en 8 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M - H]^+$: 464. RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD): δ 8,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,81 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H),3,45-3,40 (m, 2H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H).

EJEMPLO 195

(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

A una solución de 3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 72, 2 g, 2,084 mmol) en dioxano (9 ml)/agua (3 ml) se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,917 g, 4,17 mmol), $Na_2CO_3$ (0,663 g, 6,25 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,305 g, 0,417 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se evacuó y se rellenó de nuevo tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con $CH_2Cl_2$/MeOH (1:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 926

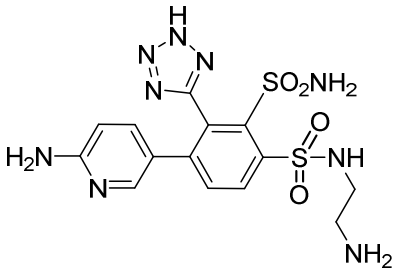
Etapa B: (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

A una solución de 3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N, N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (150 mg, 0,162 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,00 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19×150 mm 5 μM 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 20 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío

para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M - H]^+$: 464. RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,20 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,99-5,96 (s a, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H).

EJEMPLO 196

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etilcarbamato de *terc*-butilo.

A una solución de 3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (250 mg, 0,260 mmol) en dioxano (2,7 ml)/agua (0,300 ml) se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (115 mg, 0,521 mmol), $Na_2CO_3$ (83 mg, 0,781 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (38,1 mg, 0,052 mmol) a temperatura ambiente. El matraz se evacuó y se rellenó de nuevo tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 80 ºC durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó a cromatografía en columna sobre gel de sílice con MeOH / $CH_2Cl_2$ (1:10) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 900.

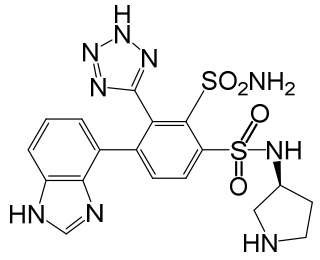
Etapa B: $N^1$-(2-aminoetil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de (2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N, N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,167 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,00 ml) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 20 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 440. RMN $^1H$

(400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,18 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 1H), 6,15-6,13 (m, 1H), 5,99 (s a, 1H), 3,20-3,17 (m, 2H), 3,94-3,93 (m, 2H).

EJEMPLO 197

4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((S)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: ácido 1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico.

Se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,16 g, 20,30 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$ (1,485 g, 2,030 mmol) y acetato potásico (2,99 g, 30,5 mmol) a una mezcla agitada de 4-bromo-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2 g, 10,15 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se desgasificó 3 veces con $N_2$. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH/AcOH para dar el compuesto del título en forma de un aceite: LCMS [M + H]$^+$: 163; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,26 (s, 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H).

Etapa B: 3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo.

Se añadieron 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (300 mg, 0,313 mmol), Pd(dppf)$Cl_2$ (45,7 mg, 0,063 mmol) y $Na_2CO_3$ (99 mg, 0,938 mmol) a una mezcla agitada de ácido (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (152 mg, 0,938 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con $N_2$ y se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE/EP (30-90 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS [M + H]$^+$: 950.

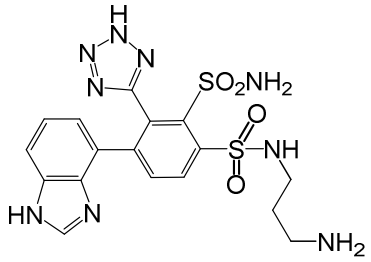
Etapa C: (*S*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

Se añadió 3-(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-

butilo (220 mg, 0,232 mmol) a DCM (3 ml) y TFA (1 ml) a 0 ºC y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 490; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,97-6,94 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 198

$N^1$-(3-aminopropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida.

Se añadieron 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (1 g, 1,142 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,167 g, 0,228 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,363 g, 3,43 mmol) a una mezcla agitada de ácido (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,555 g, 3,43 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se evacuó y se rellenó de nuevo 3 veces con $N_2$, y se agitó a 80 ºC durante 6 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE/EP (30-90 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 866.

Etapa B: ácido 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico.

Se añadió TBAF (1 M en THF) (3,00 ml, 3,00 mmol) a una mezcla agitada de 3-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (650 mg, 0,750 mmol) en THF (10 ml) a 0 ºC. Después de agitar la mezcla resultante a 0 ºC durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado (5 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y después se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, que

se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional: LCMS $[M + H]^+$: 766.

Etapa C: (3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo.

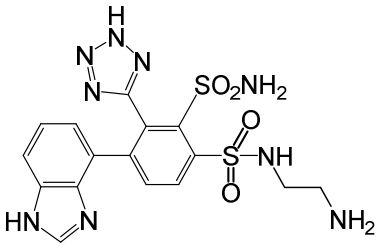
Se añadieron (3-aminopropil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,862 mmol) y $Et_3N$ (0,160 ml, 1,149 mmol) a una mezcla agitada de ácido 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (220 mg, 0,287 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 5 minutos y después se añadió NCS (77 mg, 0,575 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a 0 ºC durante 16 horas, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE/EP (0-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 938.

Etapa D: $N^1$-(3-aminopropil)-4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadió 3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilcarbamato de *terc*-butilo (220 mg, 0,235 mmol) a DCM (3 ml) y TFA (1 ml) a 0 ºC y la solución se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD, 100Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 478; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 9,75 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,79-2,85 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H).

EJEMPLO 199

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg,

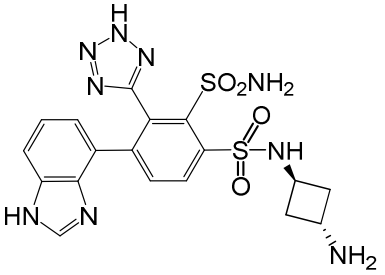
0,321 mmol) en dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$, ácido (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y Pd(dppf)$Cl_2$ con agitación a temp. ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 20 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 924.

Etapa B: $N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

A una solución de (2-(4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró al vacío para proporcionar un aceite. Al aceite se le añadió TFA (2 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5 μM 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 25 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 464; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$): δ 9,43 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 1H).

EJEMPLO 200

$N^1$-((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutil)-4-(1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: ((1*r*,3*r*)-3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo.

Se añadieron ((1*R*,3*R*)-3-aminociclobutil)carbamato de *terc*-butilo (107 mg,

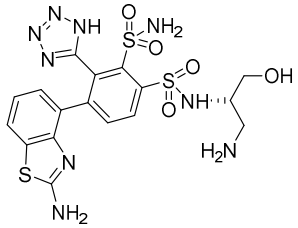
0,575 mmol) y $Et_3N$ (0,160 ml, 1,149 mmol) a una mezcla agitada y enfriada a 0 ºC de ácido 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,19 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 5 minutos. A la mezcla de reacción resultante se le añadió NCS (77 mg, 0,575 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice Isolute Flash Si; 10 g precargados, eluyendo con AE/EP (0-80 %) para dar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 950.

Etapa B: $N^1$-((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida.

Se añadió ((1*R*,3*R*)-3-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo (230 mg, 0,242 mmol) a DCM (3 ml) y TFA (1 ml) a 0 ºC y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió TFA (4 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución de reacción se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge BEH130 Prep C18 OBD 19 × 150 mm 5 µM 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 23 % de B en 8 min; 254 nm. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 490; RMN $^1H$ (400 MHz, MeOD): δ 9,43 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,85-3,83 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 4H).

EJEMPLO 201

(*S*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*S*)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido (*S*)-2-amino-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (888 mg, 4,35 mmol) en THF (1,67E+04 µl) se le añadió una solución de $BH_3$·THF (13 ml, 13,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 1 hora y después se enfrió a temp. ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de MeOH y la mezcla se agitó con CELITE y después se filtró. Los filtrados se concentraron a sequedad. El residuo se

disolvió de nuevo en MeOH y se pasó a través de un cartucho de intercambio de iones Agilent scx. El cartucho se lavó con una solución de amoniaco MeOH. Los eluyentes se concentraron para dar un aceite, que se liofilizó en $CH_3CN$/agua para dar (S)-(2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo.

Etapa B: (S)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (S)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (4,25 g, 5,48 mmol) en THF (54,8 ml) y se enfrió a 0 ºC. Se añadió NCS (1,464 g, 10,96 mmol) en forma de un sólido. La mezcla se mantuvo a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa. A 18 ml de la mezcla de reacción anterior se le añadieron (2-amino-3-hidroxipropil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (381 mg, 2,002 mmol) y DIEA (699 µl, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temp. ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió de nuevo en MeOH y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-70 %/Hexano) para dar los compuestos del título. CL-EM $[M+H]^+$: 964,5.

Etapa C: (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

Se pusieron en un vial de reacción ácido (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)borónico (127 mg, 0,656 mmol), ((S)-2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (S)-(2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (527 mg, 0,547 mmol), carbonato sódico (116 mg, 1,094 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (40,0 mg, 0,055 mmol). Se añadieron dioxano (4101 µl) y agua (1367 µl). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-15 %/EtOAc) para dar los compuestos del título. CL-EM $[M+H]^+$: 986,7.

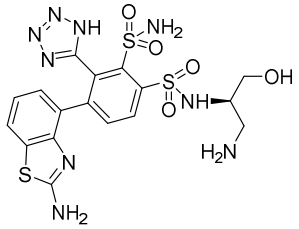
Etapa D: (S)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se preparó (S)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida de una manera similar a la síntesis de 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 161, Etapa C) a partir de (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-

hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (S)-(2-((4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo. CL-EM $[M+H]^+$: 526,4.

EJEMPLO 202

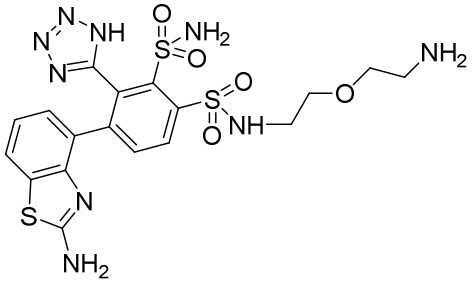
(*R*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Se preparó (*R*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida de una manera análoga a (*S*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 201) usando ácido (*R*)-2-amino-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico. CL-EM $[M+H]^+$: 526,4.

EJEMPLO 203

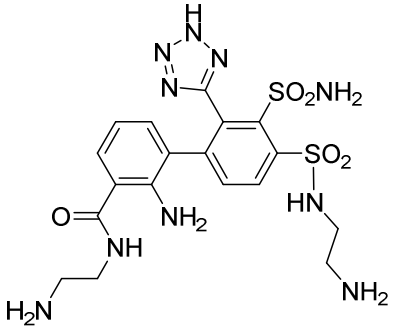
4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-$N^1$-(2-(2-aminoetoxi)etil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a los EJEMPLOS 85-127 usando (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo. CL-EM $[M+H]^+$: 540.

EJEMPLO 204

2-amino-*N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-5'-sulfamoil-6'-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3-carboxamida



Etapa A: 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

A una solución de 2-amino-3-bromobenzoato de metilo (15 g, 65,2 mmol) en dioxano (150 ml) se le añadieron catalizador $PCy_3$ de 2ª Generación (11,55 g, 19,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (33,1 g, 130 mmol) y acetato potásico (19,20 g, 196 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se evacuó y se rellenó de nuevo 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1/20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite: RMN $^1$H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,58-6,53 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Etapa B: 2-amino-5'-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)sulfamoil)-6'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3-carboxilato de metilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 0,910 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (7 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (210 mg, 0,182 mmol), 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (757 mg, 2,73 mmol) y $Na_2CO_3$ (289 mg, 2,73 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1 / 1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 957.

Etapa C: ácido 2-amino-5'-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)sulfamoil)-6'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3-carboxílico

A una solución de 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (600 mg, 0,627 mmol) en THF (3,00 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió hidróxido sódico con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El valor del pH de la solución de reacción se ajustó a 4 con ácido clorhídrico (20 %). La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido, que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS $[M + H]^+$: 943.

Etapa D: *N*-[2-({[(4-{2-amino-3-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-2-

{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-{3}-oxidan]sulfinil}amino)etil]carbamato de *terc*-butilo

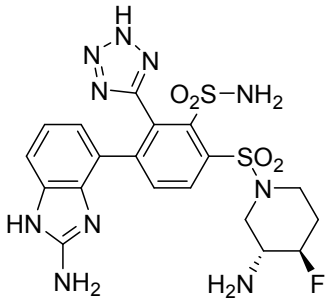
A una solución de ácido 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (500 mg, 0,530 mmol), HATU (302 mg, 0,795 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (340 mg, 2,121 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIEA (0,139 ml, 0,795 mmol) con agitación a 0 ºC. La solución resultante se desgasificó 3 veces con nitrógeno y después se calentó a 0 ºC y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano (1/1) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 1085.

Etapa E: 2-amino-*N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

A una solución de *N*-[2-({[(4-{2-amino-3-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentan-3-il]fenil)-{3}-oxidan]sulfinil}amino)etil]carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,276 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (1 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró al vacío. Al residuo se le añadió TFA (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 1 hora. La solución se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El producto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 μM; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; 254/220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. LCMS $[M + H]^+$: 525; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,39-6,97 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H).

EJEMPLO 205

3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida



Etapa A: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(((3R,4R)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

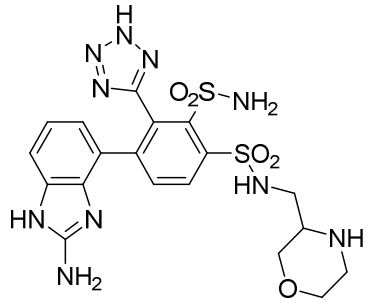
Se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,02 mmol), ((3R,4R)-4-fluoropiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (149 mg, 0,681 mmol) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (91 mg, 0,681 mmol) a una solución agitada y enfriada a 0 ºC de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (300 mg, 0,341 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. LC/MS [M+H]+: 1097.

Etapa B: 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida

A (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(((3R,4R)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (222 mg, 0,202 mmol) en CH2Cl2 (2 ml) a TA se le añadieron anisol (0,2 ml, 1,83 mmol) y TFA (2 ml, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno y MeOH y se concentró de nuevo. El residuo se puso a alto vacío durante 4 horas y se redisolvió en anisol (0,2 ml) y TFA (2 ml) a TA y se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + NH4OH al 0,1 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido después de la liofilización durante una noche. LC/MS [M+H]+: 537.

EJEMPLO 206

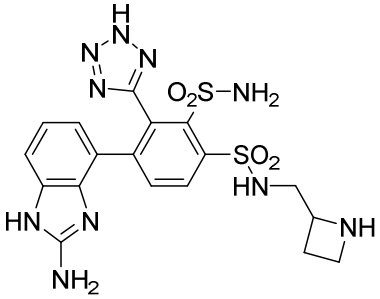
4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(morfolin-3-ilmetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida, partiendo de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS [M+H]+: 535

EJEMPLO 207

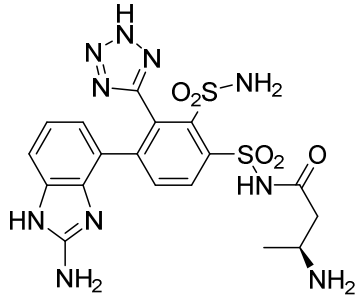
4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(azetidin-2-ilmetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-6-(((3R,4R)-3-amino-4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-(2H-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida, partiendo de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y 2-(aminometil)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo disponible en el mercado. LC/MS [M+H]+: 505.

EJEMPLO 208

(S)-3-amino-N-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)butanamida



Etapa A: (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron trietilamina (0,351 g, 3,47 mmol) y amoniaco (0,496 ml, 3,47 mmol) a una solución agitada del material de partida ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,02 g, 1,158 mmol) en DCM (10 ml) a 0 ºC y se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,340 g, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 24 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol al 0 - 40 % en 30 min para dar el producto deseado en forma de un sólido después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 896.

Etapa B: (S)-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(N-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo

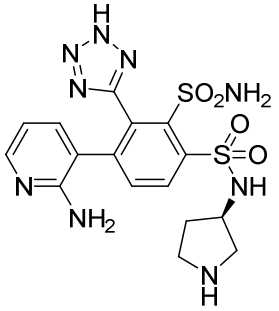
Se añadieron clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (141 mg, 0,738 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (30,1 mg, 0,246 mmol) a una solución agitada de ácido (S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (50 mg, 0,246 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a TA. A la reacción se le añadió (4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-sulfamoilfenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,123 mmol) y se agitó durante 15 minutos antes de que se añadiera DBU en THF seco. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano al 0 - 100 % en 30 min para dar el producto deseado en forma de un sólido después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 1081.

Etapa C: (S)-3-amino-N-((4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonil)butanamida

A (S)-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(N-(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (112 mg, 0,104 mmol) en CH2Cl2 (2 ml) a TA se le añadieron anisol (0,2 ml, 1,83 mmol) y TFA (2 ml, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno y MeOH y se concentró de nuevo. El residuo se puso a alto vacío durante 4 horas y se redisolvió en anisol (0,2 ml) y TFA (2 ml) a TA y se agitó a 80 ºC durante 2 horas. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + 0,1 % de NH4OH para dar el compuesto del título en forma de un sólido después de la liofilización durante una noche. LC/MS [M+H]+: 521.

EJEMPLO 209

(*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

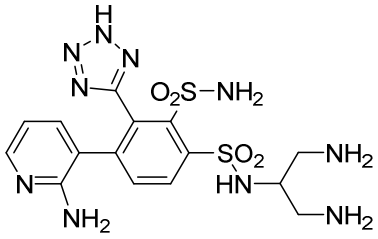
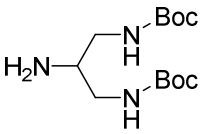
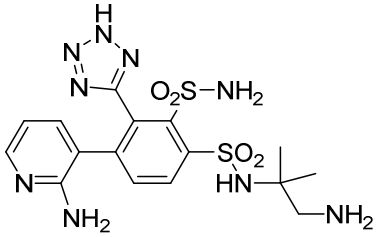
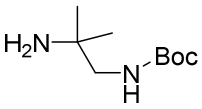
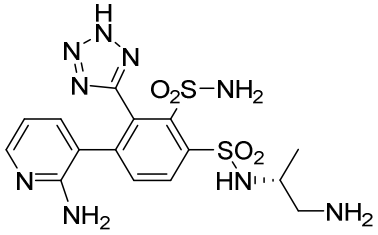
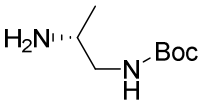
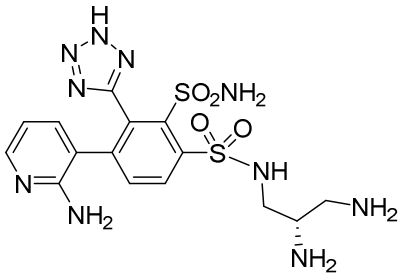
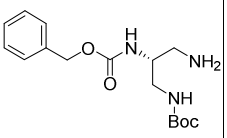
Se añadieron TEA (0,100 ml, 0,720 mmol) y (R)-(+)-1-boc-3-aminopirrolidina (0,122 ml, 0,720 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (202 mg, 0,240 mmol) en DCM (2 ml) a 0 ºC y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con heptano/etanol para dar el producto deseado en forma de una espuma después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 1026.

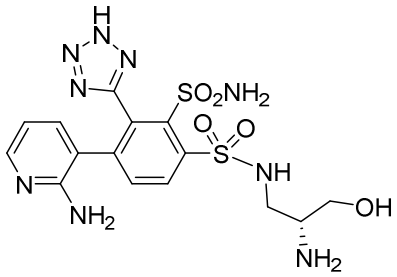
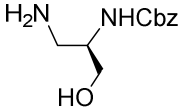
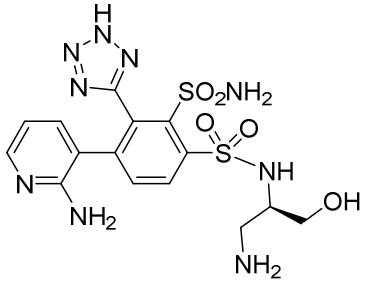
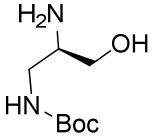
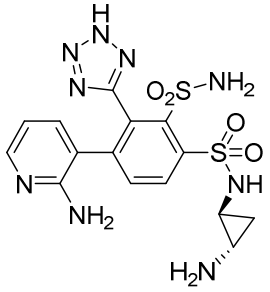
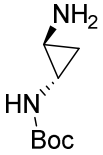
Etapa B: (R)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0,214 mmol) en CH2Cl2 (2 ml) a TA se le añadieron anisol (0,2 ml, 1,83 mmol) y TFA (2 ml, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en tolueno y MeOH y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió de nuevo en anisol (0,2 ml) y TFA (2 ml) a TA y se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + 0,1 % de NH4OH para dar el compuesto del título en forma de un sólido después de la liofilización durante una noche. LC/MS [M+H]+: 466.

Los EJEMPLOS 210-216 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para (*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 209) usando ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico, preparado como se ha descrito anteriormente y las aminas protegidas del lado derecho indicadas, que se prepararon como se describe en el presente

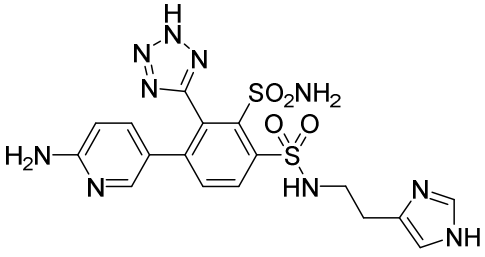
documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| Ej. Nº | Estructura | Nombre | Amina del Lado Derecho | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 210 |  | 4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 469 |
| 211 |  | N1-(1-amino-2-metilpropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 468 |
| 212 |  | (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 554 |
| 213 |  | (S)-4-(2-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 469 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 214 |  | (R)-N1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 470 |
| 215 |  | (R)-N1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 470 |
| 216 |  | N1-((1S)-2-aminociclopropil)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  | 452 |

EJEMPLO 217

$N^1$-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (5-(4-(N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron trietilamina (0,15 ml, 1,09 mmol), 2-(1H-imidazol-4-il)etanamina (81 mg, 0,732 mmol) y DMAP (44,7 mg, 0,366 mmol) a una solución agitada del material de partida ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (308 mg, 0,366 mmol) en $CH_2Cl_2$ a 0 ºC. Después, se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (107 mg, 0,805 mmol) y la mezcla se agitó

a 0 ºC durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 60 % en 40 minutos para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 951.

Etapa B: N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

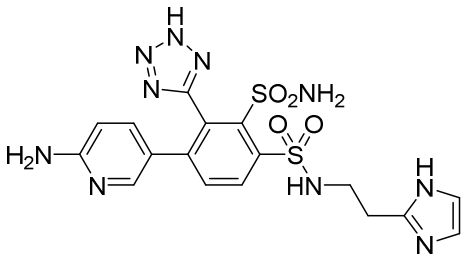
Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (129 mg, 0,936 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de (5-(4-(N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0,094 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se usó tal cual para la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 731.

Etapa C: N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (111 mg, 0,804 mmol) y TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una solución agitada de N1-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (68,4 mg, 0,094 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 70 ºC durante 2 horas. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + $NH_3$ al 0,05 % para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 491.

EJEMPLO 218

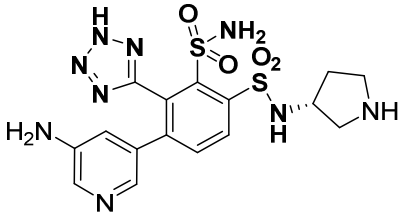
$N^1$-(2-(1*H*-imidazol-2-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para $N^1$-(2-(1*H*-imidazol-4-il)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida a partir de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico. la amina del lado derecho correspondiente, 2-(1H-imidazol-2-il)etan-1-amina, estaba disponible de proveedores comerciales. LC/MS [M+H]+: 491.

EJEMPLO 219

(R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A. (R)-3-((4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

La mezcla de 3-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (588 mg, 0,613 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (337 mg, 1,531 mmol), $Na_2CO_3$ (195 mg, 1,838 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (100 mg, 0,123 mmol) en dioxano (3 ml) y agua (0,7 ml) se desgasificó con $N_2$ durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 95 ºC durante 16 horas. Esta reacción se filtró y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml) y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 50 % en 25 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS [M+H]+: 926.

Etapa B. (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-N1-(pirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

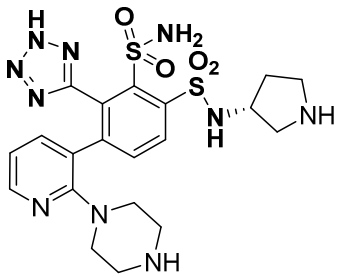
Se añadieron anisol (0,3 ml, 2,75 mmol) y TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una solución agitada de 3-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (377 mg, 0,407 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 90 minutos. La mezcla se concentró y se usó tal cual. LC/MS [M+H]+: 585.

Etapa C. (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron anisol (0,3 ml, 2,75 mmol) y TFA (4 ml, 0,406 mmol) a una solución agitada de (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-N1-(pirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (238 mg, 0,406 mmol) en TFA a TA y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 90 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + $NH_3$ al 0,05 %, 0 - 30 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido después de la liofilización durante una noche. LC/MS [M+H]+: 466.

EJEMPLO 220

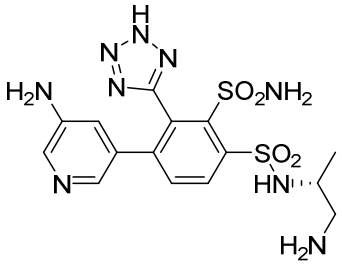
(R)-4-(2-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para (R)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida a partir de 3-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo. El ácido borónico del lado izquierdo correspondiente, ácido (2-(piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico, estaba disponible de proveedores comerciales. LC/MS [M+H]+: 535.

EJEMPLO 221

(R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A. (R)-(2-((4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 69, 315 mg, 0,332 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (146 mg, 0,665 mmol), $Na_2CO_3$ (106 mg, 0,997 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (54,3 mg, 0,066 mmol) a un MFR de 100 ml en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) a TA y la mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 50 % en 30 minutos para dar el producto después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 914.

Etapa B. (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron anisol (0,2 ml, 1,831 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una

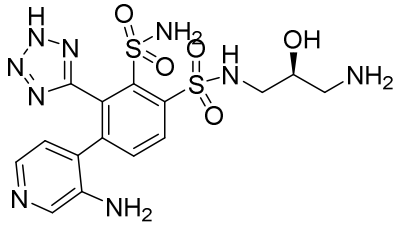
solución agitada del material de partida (2-(4-(5-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (R)-*terc*-butilo (240 mg, 0,263 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se concentró y se usó tal cual para la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 694.

Etapa C. (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron anisol (0,2 ml, 1,831 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de (R)-N1-(1-aminopropan-2-il)-4-(5-aminopiridin-3-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (182 mg, 0,263 mmol) en $CH_2Cl_2$ a TA y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC preparativa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + $NH_3$ al 0,05 %, 0-30 % en 10 minutos para dar el producto en forma de un sólido. LC/MS [M+H]+: 454.

EJEMPLO 222

(S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A. (S)-(3-((4-(3-aminopiridin-4-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)hidrazinacarboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,747 mmol) y carbonato sódico (119 mg, 1,120 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (61,0 mg, 0,075 mmol) a una solución agitada de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 75, 360 mg, 0,373 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml) a TA y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos y después se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 90 % en 30 min para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 930.

Etapa B. (S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (322 mg, 2,330 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de (S)-(3-((4-(3-aminopiridin-4-il)-2-(N,N-bis(4-

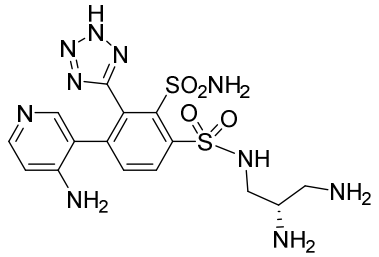
metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0,233 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 90 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se usó tal cual en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 710.

Etapa C. (S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (321 mg, 2,323 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de (S)-N1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(3-aminopiridin-4-il)-N2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (165 mg, 0,232 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 90 ºC durante 90 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + $NH_3$ al 0,05 %, 0 - 30 % en 10 minutos para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 470.

EJEMPLO 223

(S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A. (3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(S)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo

A ácido (4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)borónico (130 mg, 0,547 mmol) y (3-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (S)-bencil-*terc*-butilo (300 mg, 0,273 mmol), $Na_2CO_3$ (87 mg, 0,820 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (44,7 mg, 0,055 mmol) se le añadieron dioxano (2,4 ml) y agua (0,6 ml) a TA y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos y se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 30 % en 30 min para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 1163.

Etapa B. (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-N2,N2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (166 mg, 1,203 mmol) y TFA (2 ml,

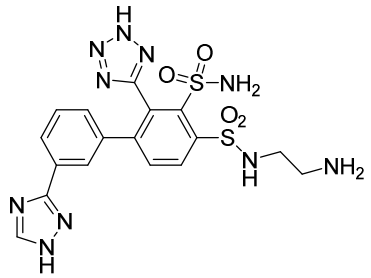
26,0 mmol) a una solución agitada de (3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-3-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(S)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo (140 mg, 0,120 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 90 minutos. La mezcla se concentró y se usó tal cual. LC/MS [M+H]+: 829.

Etapa C. (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se añadieron 1,4-dimetoxibenceno (167 mg, 1,206 mmol) y TFA (2,5 ml, 32,4 mmol) a una solución agitada del material de partida (S)-4-(4-aminopiridin-3-il)-N1-(2,3-diaminopropil)-N2,N2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (100 mg, 0,121 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80 ºC durante una noche. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con Acetonitrilo/Agua + $NH_3$ al 0,05 %, 0-25 % en 11 minutos para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 469.

EJEMPLO 224

$N^4$-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-3'-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida



Etapa A: ácido (3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)borónico

Se añadieron acetato potásico (1,314 g, 13,39 mmol), PCy3 Pd G2 (0,395 g, 0,669 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,267 g, 8,93 mmol) a una solución agitada de 3-(3-bromofenil)-1H-1,2,4-triazol (1,0 g, 4,46 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de CELITE, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa sobre 86 g de gel de sílice C18, eluyendo con Acetonitrilo/Agua, 0 - 50 % en 45 minutos para dar el producto en forma de un sólido después de la concentración. LC/MS [M+H]+: 190.

Etapa B: N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

La mezcla de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,283 mmol), ácido (3-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)borónico (0,777 g, 4,11 mmol), $Na_2CO_3$ (0,726 g, 6,85 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) y diclorometano (0,280 g, 0,343 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se desgasificó con $N_2$ durante 5 minutos. La

mezcla resultante se calentó a 95 ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 120 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/isohexano, 0 - 100 % en 45 minutos para dar el compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS [M+H]+: 893.

Etapa C: ácido 3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico

Se añadió TBAF (0,719 ml, 0,719 mmol) a una solución agitada del material de partida N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (292 mg, 0,327 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con $KHSO_4$ acuoso (2 × 30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. LC/MS [M+H]+: 793.

Etapa D: (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 0,626 mmol) y TEA (0,131 ml, 0,938 mmol) y NCS (92 mg, 0,688 mmol) a una solución agitada de ácido 3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico (248 mg, 0,313 mmol) en DCM (2 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 45 minutos, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre 12 g de gel de sílice, eluyendo con Heptano/Etanol, 0 - 60 % en 45 minutos para dar el producto del título en forma de un sólido. LC/MS [M+H]+: 951.

Etapa E: N4-(2-aminoetil)-N3-(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida

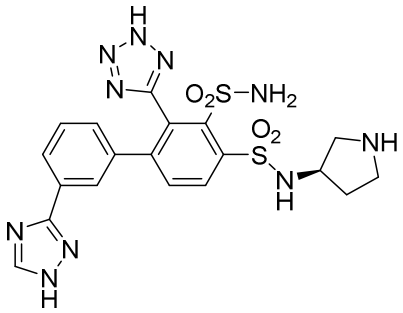
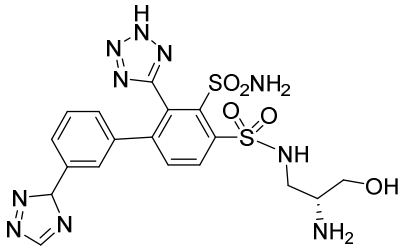
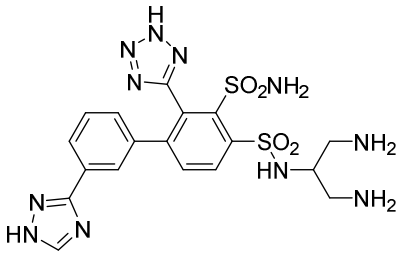
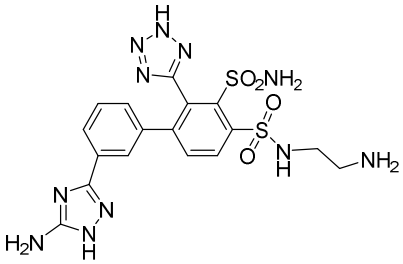
Se añadieron anisol (0,276 ml, 2,52 mmol) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución agitada de (2-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0,252 mmol) en DCM (2 ml) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. LC/MS [M+H]+: 731.

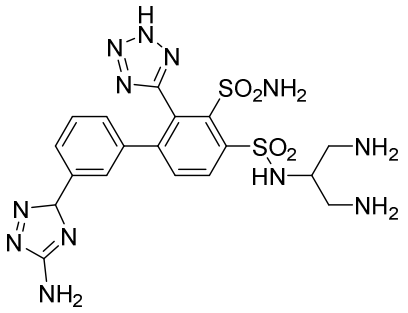
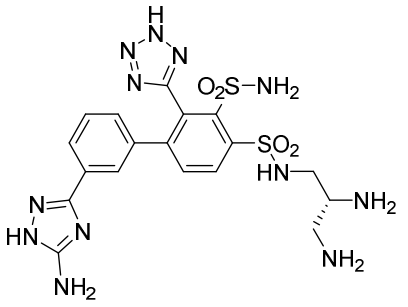
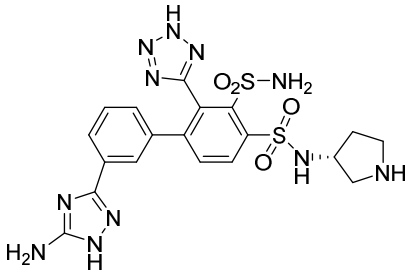
Etapa F: N4-(2-aminoetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida

Se añadieron anisol (0,3 ml, 2,75 mmol) y TFA (3 ml, 38,9 mmol) a $N^4$-(2-aminoetil)-$N^3$-(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida (184 mg, 0,252 mmol) a TA y la mezcla se agitó a 80 ºC durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de HPLC preparativa de fase inversa (C-18), eluyendo con acetonitrilo/agua + $NH_3$ al 0,05 %, 3 - 40 % para dar el compuesto del título en forma de un sólido después de la

liofilización durante una noche. LC/MS [M+H]+: 491.

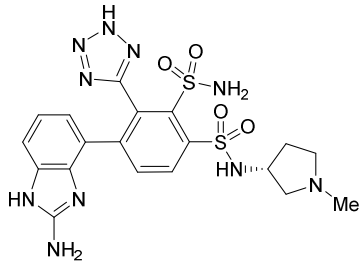
Los EJEMPLOS 225-231 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para $N^4$-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-3'-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida partiendo de ácido 3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico (EJEMPLO 224, Etapa C) o ácido 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico, preparado como se describe en el presente documento. Las aminas protegidas del lado derecho indicadas se prepararon como se describe en el presente documento, o estaban disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre del Compuesto** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 225 |  | (R)-N4-(pirrolidin-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 517 |
| 226 |  | N4-((R)-2-amino-3-hidroxipropil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(3H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 521 |
| 227 |  | N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-3'-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 520 |
| 228 |  | 3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(2-aminoetil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 506 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 229 |  | 3'-(5-amino-3H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 535 |
| 230 |  | (R)-3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(2,3-diaminopropil)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 535 |
| 231 |  | (R)-3'-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N4-(pirrolidin-3-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 532 |

EJEMPLO 232

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-4-yodo-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*R*)-4-yodo-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-

4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (3 g, 3,87 mmol) en THF (38,7 ml) se le añadieron en secuencia (*R*)-1-metilpirrolidin-3-amina (disponible en el mercado en Synnovator) (0,775 g, 7,74 mmol), trietilamina (1,078 ml, 7,74 mmol) y NCS (1,033 g, 7,74 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se controló por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se evaporó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 %/DCM para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 874,50.

Etapa B: (*R*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

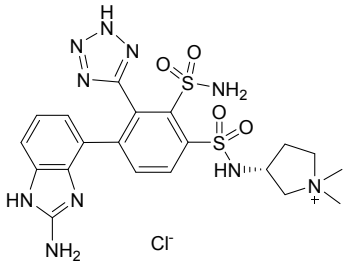
Un matraz se cargó con (*R*)-4-yodo-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*R*)-4-yodo-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (2,2 g, 2,52 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico (0,891 g, 5,04 mmol), $Na_2CO_3$ (0,801 g, 7,55 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,184 g, 0,252 mmol). El vial se cerró herméticamente, se desgasificó y se cargó con dioxano (21 ml) y agua (4,2 ml). La mezcla resultante se calentó durante una noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se filtró sobre CELITE para retirar el paladio. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al (0-10)%/DCM como fase móvil para proporcionar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 879,58.

Etapa C: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (250 mg, 0,284 mmol) en DCM (2,84 ml) se le añadió TFA (2,19 ml, 28,4 mmol) a temp. ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 1,0 hora. Después de retirar el volátil, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 3-40 %/agua como eluyente, TFA al 0,1 % como aditivo) para dar la sal TFA. La sal TFA se trató con HCl en MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal HCl. LC/MS $[M+H]^+$: 519,47.

EJEMPLO 233

cloruro de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io



Etapa A: (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io y cloruro de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io

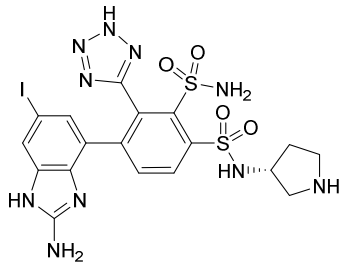
A una solución de (*R*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^2$,$N^2$-bis(4-metoxibencil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-$N^1$-(1-metilpirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 232, Etapa B; 250 mg, 0,284 mmol) en acetona (2,84 ml) se le añadieron $K_2CO_3$ (118 mg, 0,853 mmol) y MeI (0,021 ml, 0,341 mmol). La mezcla resultante se agitó a temp. ambiente durante 90 minutos. Después de la filtración y la concentración, el residuo se purificó sobre RP-HPLC usando acetonitrilo a 10-100 %/agua (TFA al 0,05 % como modificador) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M]^+$: 893,75.

Etapa B: (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la del EJEMPLO 232, Etapa C partiendo de trifluoroacetato de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io y trifluoroactetato de (*R*)-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-1,1-dimetilpirrolidin-1-io con la excepción de que el compuesto final se trató con exceso de HCl en MeOH (1,25 M) y después se concentró. LC/MS $[M]^+$: 533,24.

EJEMPLO 234

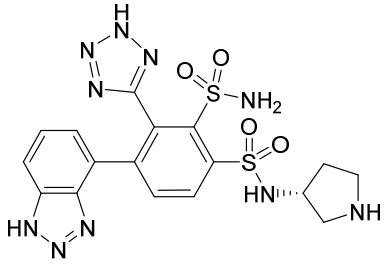
(*R*)-4-(2-amino-6-yodo-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



A una solución de (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (200 mg, 0,396 mmol) en ácido tríflico (1,76 ml, 19,82 mmol) se le añadió NIS (134 mg, 0,595 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Usando un cartucho de intercambio iónico se retiró el ácido tríflico, dando como resultado un material bruto antes de la purificación por HPLC. Después de retirar el volátil, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN al 3-50 %/agua como eluyente, 0,1 % de $NH_4OH$ como aditivo) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 631,16.

EJEMPLO 235

(*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

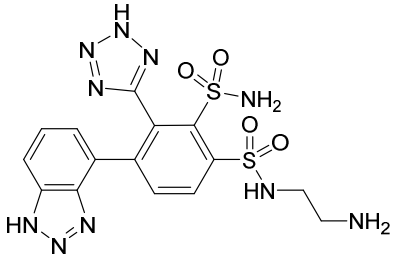
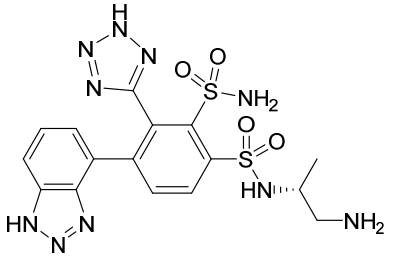
Un matraz se cargó con (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 0,417 mmol), ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico (0,122 g, 0,750 mmol), $Na_2CO_3$ (0,133 g, 1,250 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,030 g, 0,042 mmol). El vial se cerró herméticamente, se desgasificó y se cargó con dioxano (3,47 ml) y agua (0,695 ml). La mezcla resultante se calentó durante una noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se filtró sobre CELITE para retirar el paladio. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al (0-10)%/DCM como fase móvil para proporcionar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 951,70.

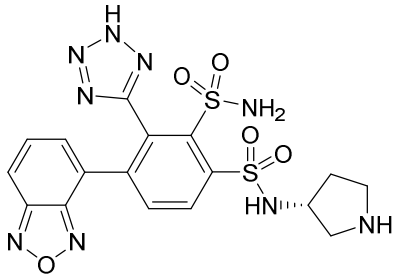
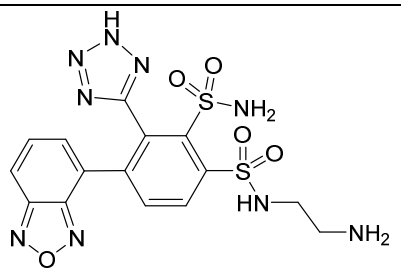
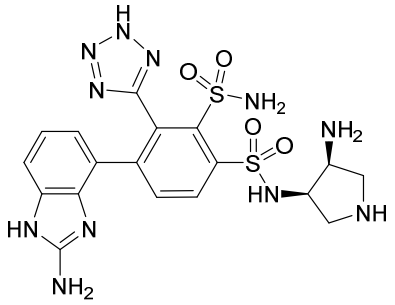
Etapa B: (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

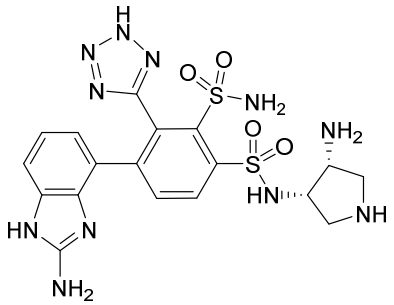
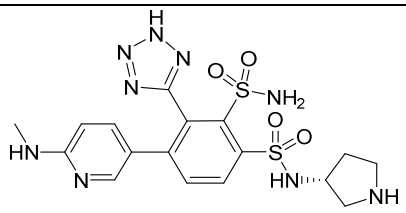
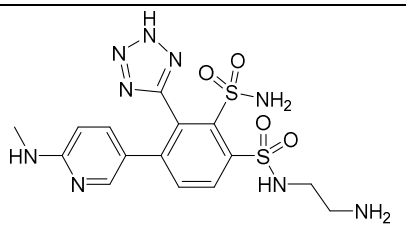
A la solución de (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0,294 mmol) en DCM (2,9 ml) se le añadieron anisol (0,32 ml, 2,94 mmol) y TFA (2,27 ml, 29,4 mmol) a 0 ºC. Se dejó que la reacción se desarrollara

a 0 ºC durante 30 minutos. Después de retirar el volátil, el residuo se trató con una columna de intercambio iónico SCX (carga de la muestra y aclarado con MeOH, aclarado del producto con $NH_3$ 7 M en MeOH) para dar una amina libre. El residuo se disolvió en TFA (2,27 ml, 29,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 1,0 hora. Después de retirar el volátil, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN al 3-40 %/agua como eluyente, TFA al 0,1 % como aditivo) para dar la sal TFA. La sal TFA se trató dos veces con HCl en MeOH para dar el compuesto del título en forma de una sal HCl. LC/MS $[M+H]^+$: 491,31.

Los siguientes EJEMPLOS 236-243 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 235, partiendo del ácido borónico o éster borónico correspondiente (disponible en el mercado o preparado como se describe en el presente documento) y los yoduros de arilo indicados que se prepararon como se describe en el presente documento. Los grupos protectores de las aminas se retiraron simultáneamente en las condiciones de desprotección finales para los grupos protectores para-metoxibenci.

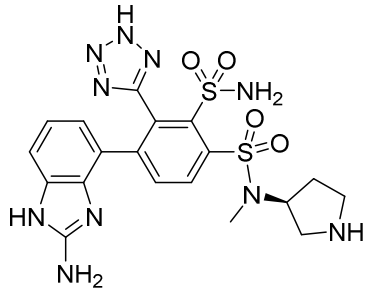
| **Ej. n.º** | **Intermedios** | **Estructura/Nombre** | **LC/MS** |
|---|---|---|---|
| 236 | ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo |  $N^1$-(2-aminoetil)-4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+H]^+$: 465,29 |
| 237 | ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico y (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+H]^+$: 479,28 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 238 | ácido benzo[*c*][1.2.5]oxadiazol-4-ilborónico y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*R*)-4-(benzo[*c*][1.2.5]oxadiazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+H]^+$: 492,25 |
| 239 | ácido benzo[*c*][1.2.5]oxadiazol-4-ilborónico y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo |  $N^1$-(2-aminoetil)-4-(benzo[*c*][1.2.5]oxadiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+1]^+$: 466,35 |
| 240 | ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+1]^+$: 520,68 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 241 | ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico y (3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  <br>4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+1]^+$: 520,68 |
| 242 | *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  <br>(*R*)-4-(6-(metilamino)piridin-3-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+1]^+$: 480,2 |
| 243 | *N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo |  <br>$N^1$-(2-aminoetil)-4-(6-(metilamino)piridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | $[M+1]^+$: 454,2 |

EJEMPLO 244

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1- (4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (6,0 g, 7,74 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NCS (2,0 g, 15,47 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron 3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (1,0 g, 4,94 mmol) y TEA (0,25 g, 2,50 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 38 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 974.

Etapa B: 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo

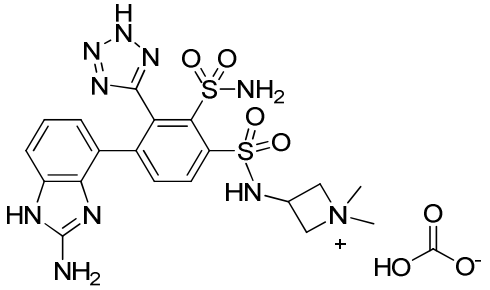
A una solución agitada de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo (0,50 g, 0,51 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,50 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)borónico (0,27 g, 1,54 mmol), precatalizador XPhos de 2ª Generación (81 mg, 0,10 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,16 g, 1,54 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla agitada se desgasificó tres veces con nitrógeno temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con AE (50 ml) y se lavó con agua (3 x 80 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera (3 x 80 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 4 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 979.

Etapa C:(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-metilfenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*)-*terc*-butilo (0,23 g, 0,24 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 3 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en TFA (4 ml) y se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Xbridge C18, 19 x 150 mm; Fase móvil: ACN en agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), 5 %-35 % en 8 min; Detector: UV 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 519; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 6,07 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 2H), 3,09-3,05 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H).

EJEMPLO 245

Hidrogencarbonato de 3-(4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol -5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-io



Etapa A: 4-yodo-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución agitada de 1-metilazetidin-3-amina (0,32 g, 3,69 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,3 g, 1,68 mmol) y TEA (0,70 ml, 5,03 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó durante 15 minutos a 0 ºC y después se añadió NCS (0,45 g, 3,36 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 860.

Etapa B: 4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de 4-yodo-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (1,1 g, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,34 g, 1,92 mmol), $Na_2CO_3$ (0,41 g, 3,84 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 865.

Etapa C: 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(1-metilazetidin-3-il)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*2,*N*2-bis(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (0,67 g, 0,78 mmol), TEA (0,34 ml, 2,30 mmol) y DMAP (19 mg, 0,16 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió $Boc_2O$ (0,85 g, 3,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1265.

Etapa D: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-io

A una solución de 4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*N*-(1-metilazetidin-3-il)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,90 g, 0,71 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron yodometano (0,15 g, 1,07 mmol) y $Cs_2CO_3$ (0,70 g, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional:

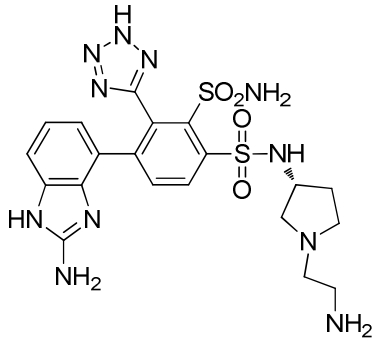
LCMS $[M]^+$: 1279.

Etapa E: hidrogencarbonato de 3-(4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-io

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1,1-dimetilazetidin-1-io (0,7 g, 0,55 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,12 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - HCO_3^-]^+$: 519; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 10,76 (s, 1H), 8,27-8,18 (m, 1H), 8,16-8,02 (m, 1H), 7,89 (s a, 3H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,21 (s a, 2H), 6,04-5,84 (m, 1H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

EJEMPLO 246

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-4-yodo-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución agitada de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butil (4,0 g, 4,17 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió TFA (8 ml) a 0 ºC. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 horas. El valor del pH de la solución de reacción se ajustó a 8 con una solución acuosa al 7 % de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 400 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el

compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 740.

Etapa B: (2-(3-(4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (*R*)-4-yodo-*N*2-(4-metoxibencil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)benceno-1,2-disulfonamida (1,70 g, 2,30 mmol) y (2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,73 g, 4,60 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,95 g, 9,19 mmol) a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con $NH_4Cl$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 883.

Etapa C: (2-(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (2-(3-(4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,40 g, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,20 g, 1,13 mmol), $Na_2CO_3$ (0,14 g, 1,36 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (74 mg, 0,09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 888.

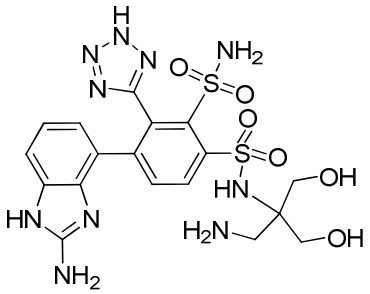
Etapa D: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,10 g, 0,11 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; 254 y 220 nm.

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 548; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,23 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s a, 3H), 6,94 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (s a, 2H), 6,10 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 4H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H).

EJEMPLO 247

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-1-(1-amino-3-hidroxi-2 -(hidroximetil)propan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)carbamato de bencilo

A una mezcla agitada vigorosamente de 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol (25,0 g, 206 mmol) en AE (200 ml) y agua (100 ml) se le añadieron $NaHCO_3$ (52,0 g, 619 mmol) y Cbz-Cl (59 ml, 413 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (300 ml), se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera (3 x 150 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 256.

Etapa B: (5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de bencilo

A una solución de (1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)carbamato de bencilo (35,0 g, 137 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron ácido 4-metilbencenosulfónico (4,7 g, 27,41 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (28,6 g, 274 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (500 ml), se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 15 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 296.

Etapa C: metanosulfonato de (5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo

A una solución de (5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de bencilo (14,0 g, 47,4 mmol) en DCM (200 ml) se le añadieron TEA (20 ml, 142 mmol) y MsCl (7,4 ml, 95 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (3 x

300 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 374.

Etapa D: (5-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de bencilo

A una solución de metanosulfonato de (5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo (13,0 g, 34,80 mmol) en DMF (170 ml) se le añadió 1,3-dioxoisoindolin-2-ida potásica (12,9 g, 69,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. la mezcla resultante se diluyó con AE (400 ml). La capa orgánica separada se lavó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución de hidrazina hidrato (80 %, 100 ml) y EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (500 ml) y después se calentó con agua (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: $[M + 1]^+$: 295.

Etapa E: *N*-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamato de bencilo

A una solución de (5-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)carbamato de bencilo (10,0 g, 34,0 mmol) en DCM (150 ml) se le añadieron TEA (4,8 ml, 34,0 mmol) y $Boc_2O$ (7,4 g, 34,0 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con DCM (300 ml) y después se calentó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 395.

Etapa F: ((5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-[5-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]carbamato de bencilo (2,6 g, 6,59 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (al 20 % en peso, 0,93 g, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con AE al 33 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1 261.

Etapa G: ((5-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,73 g, 2,23 mmol) en THF (15 ml) se le

añadieron ((5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 4,46 mmol) y TEA (0,9 ml, 6,69 mmol) a 0 ºC durante 10 min. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. Después, se añadió NCS (0,60 g, 4,46 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 25 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1034.

Etapa H: ((5-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

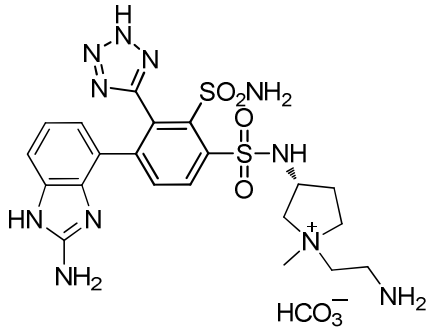
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando ((5-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,24 g, 1,20 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,53 g, 3,00 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1039.

Etapa I: 4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-1-(1-amino-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando ((5-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2,2- dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 0,48 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 25 % de B en 9 min; Detector: 254 y 210 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 539; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,19 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s a, 2H), 6,92 (dd, $J$ = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,51 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 6,07 (d, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 5,37 (s a, 2H), 3,57-3,39 (m, 4H), 3,19 (s, 2H).

EJEMPLO 248

(3*R*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*- 1,2,3,4-tetrazol -5-il)benceno]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidin-1-io; metanoperoxoato



Etapa A: (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1- (4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (2,50 g, 3,22 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NCS (0,86 g, 6,45 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le añadieron (2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,48 g, 6,45 mmol) y TEA (1,35 ml, 9,67 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con AE (100 ml) y después se calentó con saturado $Na_2SO_3$ (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1003.

Etapa B: yoduro de (3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io

A una solución de (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,20 g, 1,20 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió yodometano (0,68 g, 4,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS $[M-I+H]^+$: 1017.

Etapa C: yoduro de (3*R*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io

A una solución de yoduro de (3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io (1,60 g, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,62 g, 3,49 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,32 g, 0,28 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,44 g, 4,19 mmol) a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 4 horas a 80 ºC en

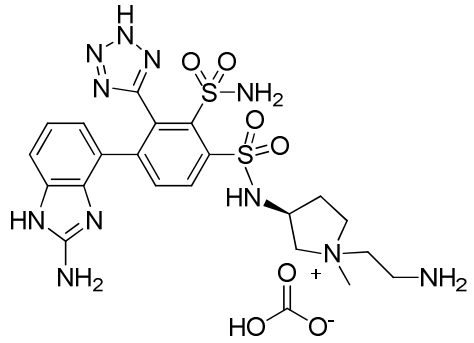
atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M-I+H]^+$: 1022.

Etapa D: (3*R*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidin-1-io; metanoperoxoato

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando yoduro de (3*R*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io (1,40 g, 1,22 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,72 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - HCO_3^-]^+$: 562; RMN $^1H$ (400 MHz, DCl): δ 6,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,08-5,96 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,10-5,04 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H), 4,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H), 2,53 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,13-1,97 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 1H), 1,19-1,17 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,50-0,27 (m, 1H).

EJEMPLO 249

metanoperoxoato de (3*S*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidin-1-io



Etapa A: (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (2,00 g, 2,58 mmol) en THF (40 ml) se le añadió NCS (0,69 g, 5,16 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución resultante se le añadieron (2-(3-

aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,18 g, 5,16 mmol) y TEA (1,10 ml, 7,74 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con AE (100 ml) y después se calentó con saturado $Na_2SO_3$ (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1003.

Etapa B: yoduro de (3*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io

A una solución de (2-(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,20 g, 1,20 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió yodometano (0,68 g, 4,79 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M-I+H]^+$: 1017.

Etapa C: yoduro de (3*S*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io

A una solución de yoduro de (3*S*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io (1,50 g, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,58 g, 3,28 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,30 g, 0,26 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,42 g, 3,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 4 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M]^+$: 1022.

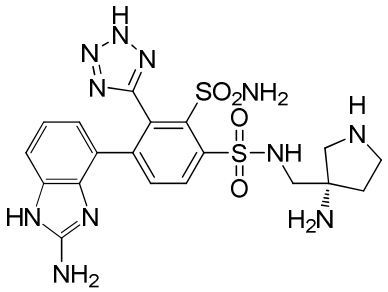
Etapa D: metanoperoxoato de (3*S*)-3-{[4-(2-amino-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno]sulfonamido}-1-(2-aminoetil)-1-metilpirrolidin-1-io

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando yoduro de (3*S*)-3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1-metilpirrolidin-1-io (1,00 g, 0,87 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes

condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 5 % de B en 2 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,72 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - HCO_3^-]^+$: 562; RMN $^1H$ (400 MHz, DCl): δ 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 4,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,5H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 5H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 1H), 1,19-1,15 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,50-0,27 (m, 1H).

EJEMPLO 250

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,0 g, 2,28 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (1,62 g, 9,13 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 881.

Etapa B: Ácido 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

A una solución agitada de 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*,*N*- bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)benceno sulfonamida (1,30 g, 1,48 mmol) en THF (13 ml) se le añadió TBAF (1,54 g, 5,90 mmol) a 0 ºC. La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temp. ambiente. La solución resultante se diluyó con AE (100 ml) y después se calentó con $KHSO_4$ acuoso saturado (5 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 781.

Etapa C: 3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-

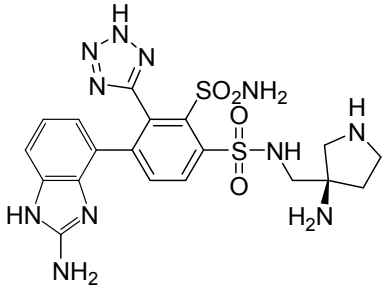
bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,50 g, 0,64 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,28 g, 1,28 mmol) y TEA (0,27 ml, 1,92 mmol) en un baño de hielo. La solución resultante se desgasificó tres veces en atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió lentamente NCS (0,17 g, 1,28 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 15 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 994.

Etapa D: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,40 g, 0,40 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 534; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* =7,2 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H).

EJEMPLO 251

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-

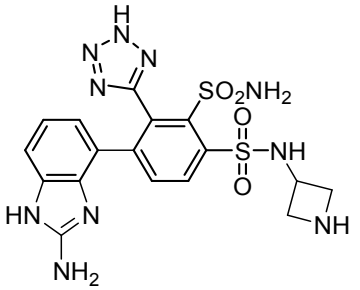
il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

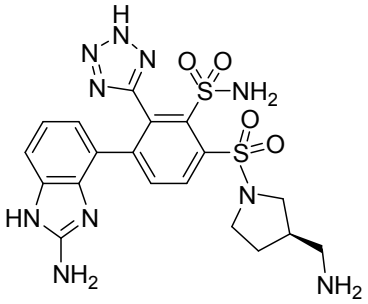
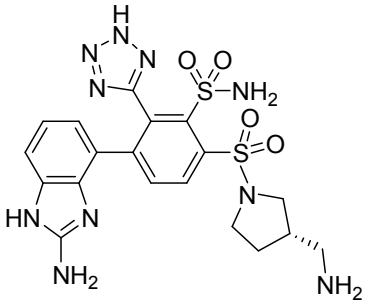
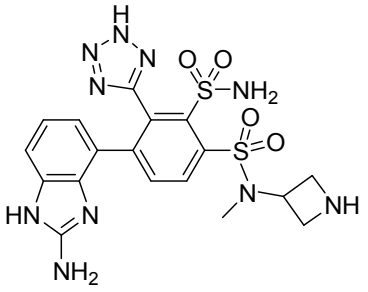
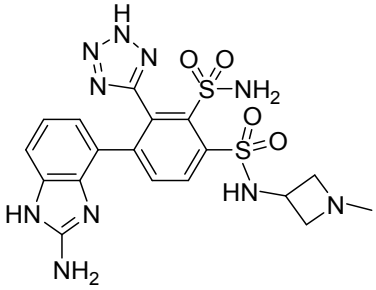
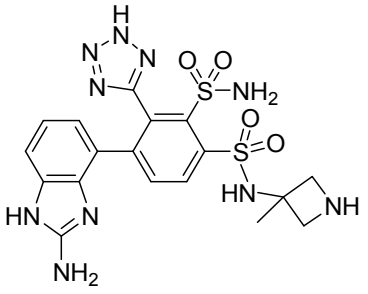
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa C, usando 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,21 g, 0,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS [M + 1] 994.

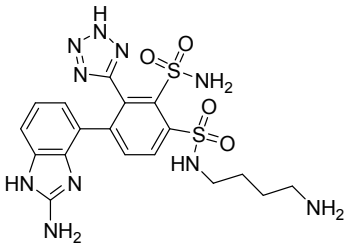
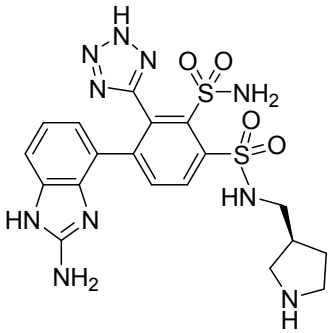
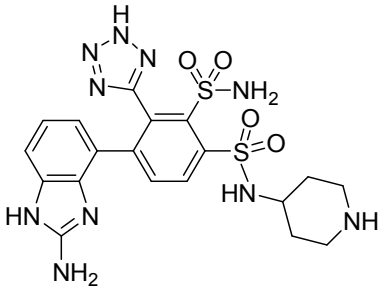
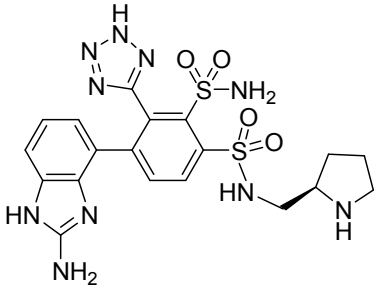
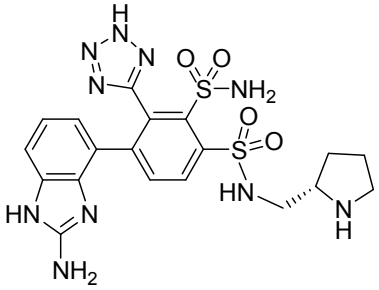
Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

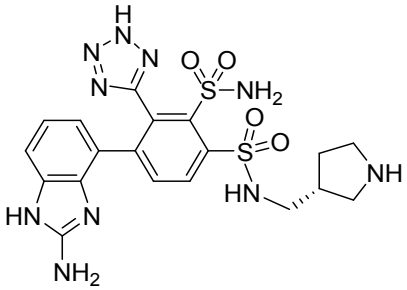
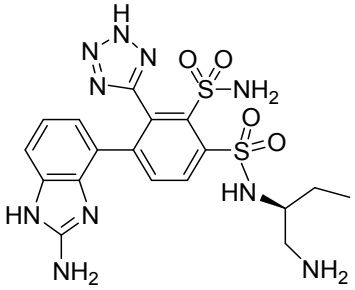
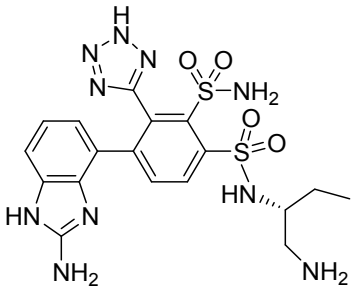
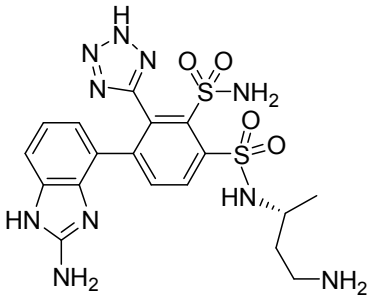
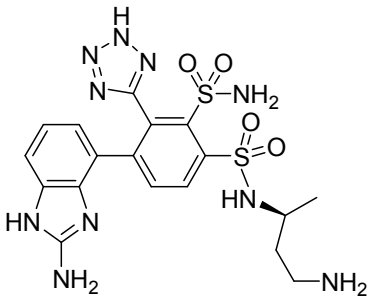
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-amino-3-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 5,81 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título**:** LCMS $[M + 1]^+$: 534; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,2 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (m 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 4H), 2,58-2,55 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H).

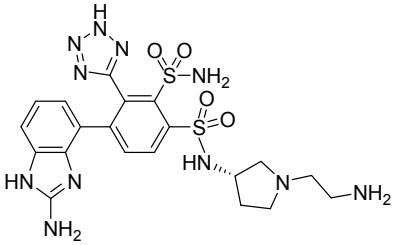
Los EJEMPLOS 252-268 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para el EJEMPLO 244, partiendo de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y los ácidos borónicos o ésteres borónicos y las aminas protegidas correspondientes (típicamente protegidas con Boc), que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| **252** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(azetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 491 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **253** |  | (*R*)-3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-6-((3-(aminometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 519 |
| **254** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N*1-metil-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| **255** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(azetidin-3-il)-*N*1-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505 |
| **256** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-metilazetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505 |
| **257** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-metilazetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505 |

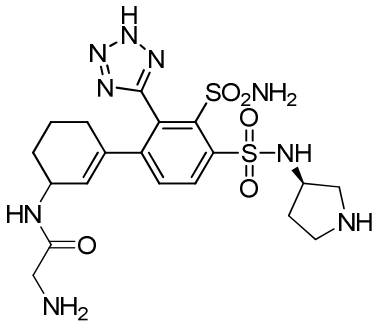
| | | | |
|---|---|---|---|
| **258** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-*N1*-(4-aminobutil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 507 |
| **259** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| **260** |  | 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperidin-4-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| **261** |  | (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| **262** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **263** |  | (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| **264** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 507 |
| **265** |  | (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 507 |
| **266** |  | (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 507 |
| **267** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 507 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **268** |  | (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 548 |

EJEMPLO 269

2-Amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2' -(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida



Etapa A: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)- 2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (5,0 g, 5,21 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$ (2,76 g, 26,00 mmol), ácido 3-oxociclohex-1-enilborónico (4,63 g, 33,07 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,20 g, 1,00 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa B: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-hidroxi-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2 -(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (3,80 g, 4,09 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió $NaBH_4$ (0,93 g, 24,60 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (150 ml)

y después se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 300 ml) y salmuera (3 x 300 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 930.

Etapa C: 3-(5'-azido-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-hidroxi-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'- bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (2,60 g, 2,80 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron DBU (3,80 g, 25,20 mmol) y DPPA (4,60 g, 16,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: $[M + 1]^+$: 955.

Etapa D: 3-(5'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(5'-azido-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 2,09 mmol) en THF (9 ml) y agua (3 ml) se le añadieron trifenilfosfina (0,72 g, 2,7 mmol) e hidróxido potásico (0,18 g, 3,1 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 20 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 929.

Etapa E: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(5'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-

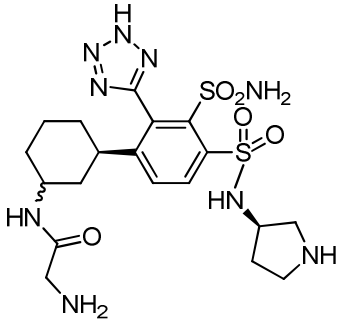
metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'- bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,61 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron TEA (0,70 ml, 4,84 mmol), ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,28 g, 1,61 mmol) y HATU (1,80 g, 4,80 mmol) a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 16 horas a temp. ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1086.

Etapa F: 2-Amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (1,40 g, 1,30 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: columna C18 OBD, 130 Å, 5 µm, 30 mm x 50 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 50 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 17 % de B en 5 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 526; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,51 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,40-3,38 (m, 4H), 2,22-2,20 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,57-1,56 (m, 1H), 1,49-1,39 (m, 1H).

EJEMPLO 270

2-Amino-*N*-((3*R*)-3-(4-(*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)ciclohexil)acetamida

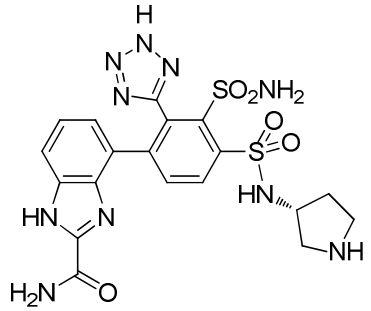


Etapa A: 2-Amino-*N*-((3*R*)-3-(4-(*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)ciclohexil)acetamida

A una suspensión de 2-amino-*N*-(4'-(*N*-((*R*)-pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (0,30 g, 0,57 mmol)) en MeOH (15 ml) se le añadieron $PtO_2$ (38,9 mg, 0,17 mmol) y HCl conc. (2,50 ml). La mezcla se agitó a 45 ºC durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (20 atm). la mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge BEH130 Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 4 % de B en 10 min, 4 % de B a 15 % en 6 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 528; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,59-3,31 (m, 5H), 2,29-2,12 (m, 1H), 2,10-1,60 (m, 6H), 1,60-1,38 (m, 2H), 1,38-1,10 (m, 2H).

EJEMPLO 271

(*R*)-4-(4-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,50 g, 0,52 mmol) y ácido (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,21 g, 1,04 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 993.

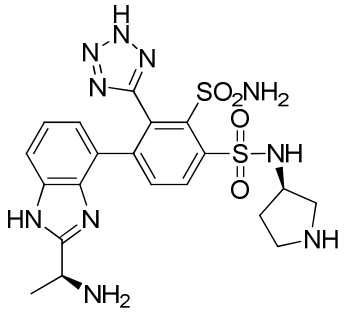
Etapa B: (*R*)-4-(4-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,24 g, 0,24 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18

OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 22 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 533; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s a, 3H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 1H).

EJEMPLO 272

4-(2-((*S*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirrolidin -3-il)-3- (2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,80 g, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se le añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (1,76 g, 7,50 mmol), $Na_2CO_3$ (0,56 g, 5,63 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,43 g, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 ºC durante 0,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 940.

Etapa B: 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de 3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,55 g, 0,59 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron ácido (*S*)-2-((*terc*-

butoxicarbonil)amino)propanoico (0,13 g, 0,70 mmol), TEA (0,18 g, 1,76 mmol) y HATU (0,45 g, 1,17 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con AE (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1111.

Etapa C: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terc*- butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

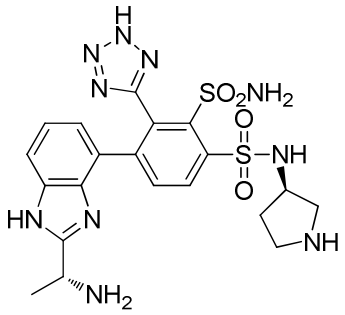
Una solución de 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,45 g, 0,41 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1093.

Etapa D: 4-(2-((*S*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,35 g, 0,32 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - 1]^-$: 531; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 4H).

EJEMPLO 273

4-(2-((*R*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirrolidin -3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de 3-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,55 g, 0,59 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,11 g, 0,59 mmol), TEA (0,18 g, 1,76 mmol) y HATU (0,45 g, 1,17 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AE (50 ml) y después se calentó con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1111.

Etapa B: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*R*)-1-((*terc*-butoxi carbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

Una solución de 3-(2'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,48 g, 0,43 mmol) en AcOH (5 ml) se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1093.

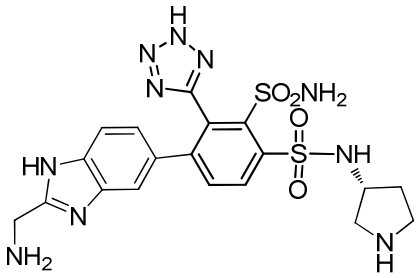
Etapa C: 4-(2-((*R*)-1-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((*R*)-pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*R*)-1-((*terc*-butoxi carbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,38 g, 0,35 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm;

Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 533; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,59-3,40 (m, 4H), 2,37-2,34 (m, 1H), 1,97-1,95 (m, 4H).

EJEMPLO 274

(*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H* -tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,56 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (0,55 g, 2,34 mmol), $Na_2CO_3$ (0,50 g, 4,69 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 940.

Etapa B: 3-(3'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'- bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,22 g, 1,23 mmol) en DMF (15 ml) se le añadieron 3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,49 ml, 1,17 mmol), HATU (0,53 g, 1,40 mmol) y DIEA (0,23 g, 1,76 mmol) a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temp. ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1097.

Etapa C: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

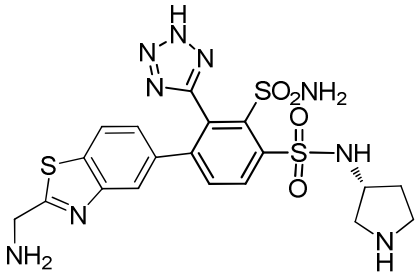
Una solución de 3-(3'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,55 g, 0,50 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó durante 2 horas a 55 ºC. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1079.

Etapa D: (*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,38 g, 0,35 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se co-evaporó con anisol (3 x 5 ml) al vacío. El producto en bruto se disolvió en TFA (10 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío a sequedad, después se disolvió en AE (30 ml) y se extrajo con HCl acuoso (1,0 M, 3 x 30 ml). Las capas acuosas combinadas se concentraron al vacío a sequedad. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones. Columna: Columna X Bridge Prep OBD C18 30 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$ + 0,1 % de $NH_3 \cdot H_2O$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 30 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 6 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 519; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + DCl): δ 8,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63-7,52 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 1H), 3,36-3,18 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,87-1,82 (m, 1H).

EJEMPLO 275

(*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (4,10 g, 4,27 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (2,36 g, 8,54 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 982.

Etapa B: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de(*R*)-*terc*-butilo (3,3 g, 3,36 mmol) en ACN (40 ml) se le añadió $CuBr_2$ (0,90 g, 4,03 mmol). Después, se añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,55 g, 5,38 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temp. ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1045, 1047 (1:1).

Etapa C: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -(2-bromobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,43 mmol) en DMF (20 ml) se le añadieron bifenil-2-amina mesilato de *t*-BuXPhos paladio (II) (0,46 g, 0,57 mmol) y $Zn(CN)_2$ (0,51 g, 4,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 16 horas a 55 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con saturado $Na_2CO_3$ (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $FeSO_4$ acuoso saturado (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el

producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 992.

Etapa D: 3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

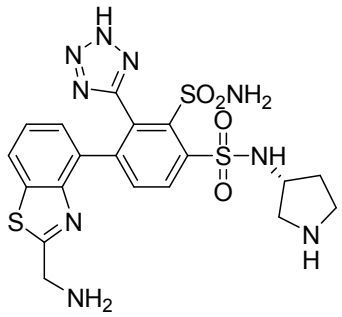
A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,85 g, 0,86 mmol) en MeOH (10 ml) y AE (5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,12 g, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadieron 4 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 16 horas a 25 ºC en atmósfera de hidrógeno (30 atm). La solución resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa E: (*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D usando 3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,70 g, 0,70 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones. Columna: Columna XBridge Prep Amide OBD 19 x 150 mm, 5 µm 13 nm; Fase Móvil A: agua con $NH_4HCO_3$ 10 mmol, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 90 % de B a 65 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,43 min. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 536; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,3 Hz, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (s a, 3H), 4,13 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H).

EJEMPLO 276

(*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (3,0 g, 3,13 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se le añadieron ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (1,52 g, 7,81 mmol), $Na_2CO_3$ (0,99 g, 9,38 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,72 g, 0,63 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (70 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 982.

Etapa B: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilo sulfonamida)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (2,30 g, 2,34 mmol) en ACN (20 ml) se le añadieron gota a gota bromuro de cobre (II) (0,63 g, 2,81 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,39 g, 3,75 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, el compuesto del título, en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1045, 1047.

Etapa C: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,80 g, 1,72 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió cianocobre (0,46 g, 5,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla

resultante se inactivó con la solución acuosa saturada de $Na_2CO_3$ (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 992

Etapa D: 3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

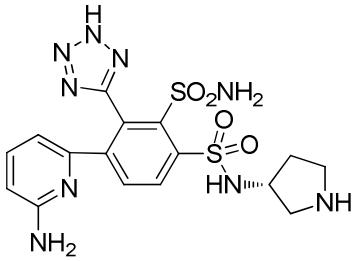
A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,70 g, 0,71 mmol) en AE (5 ml) y HCl conc. (2 gotas) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (al 20% en peso, 0,14 g, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 horas en atmósfera de hidrógeno (20 atm). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa E: (*R*)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,30 g, 0,30 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna X Bridge Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 536; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H).

EJEMPLO 277

(*R*)-4-(6-aminopiridin-2-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno -1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,50 g, 0,52 mmol) y ácido (6-bromopiridin-2-il)borónico (0,21 g, 1,04 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 989, 991 (1:1).

Etapa B: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

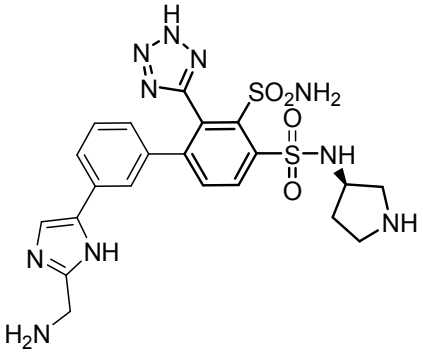
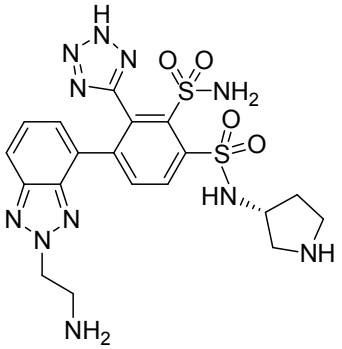
A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4- (6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,30 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron carbamato de *terc*-butilo (0,07 g, 0,61 mmol), Brettphos Pd G 3 (0,06 g, 0,06 mmol) y $K_3PO_4$ (0,19 g, 0,91 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1026.

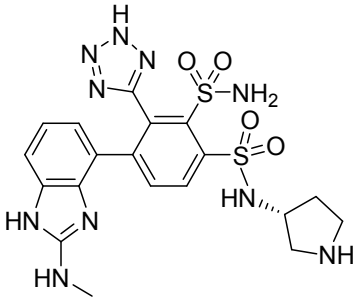
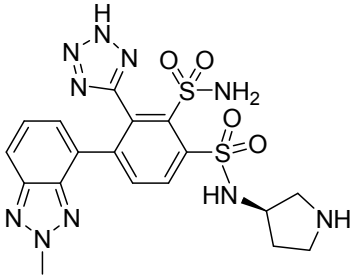
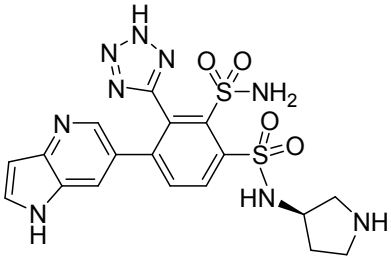
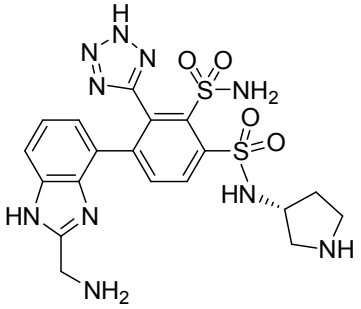
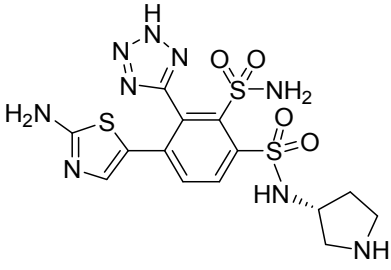
Etapa C: (*R*)-4-(6-aminopiridin-2-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

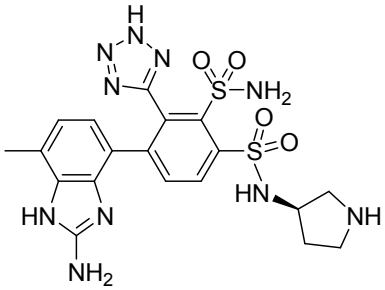
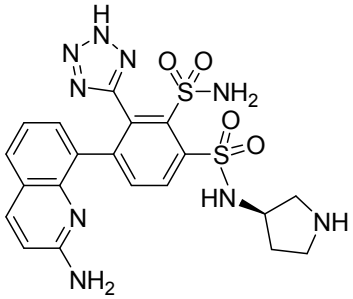
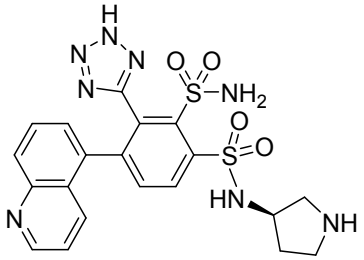
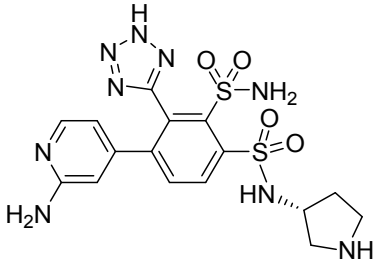
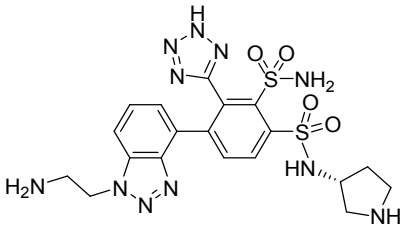
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,18 g, 0,18 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna X Bridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 5 % de B en 8 min; Detector:

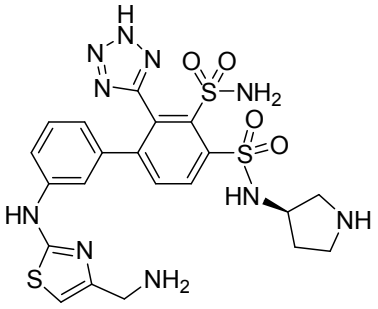
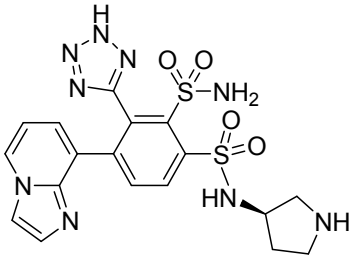
254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 466; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,30 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s a, 3H), 6,99 (t, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,27 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s a, 2H), 5,50 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H).

Los EJEMPLOS 278-291 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 277, partiendo de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales. En los casos en los que los intermedios de ácido borónico o de éster borónico tienen aminas protegidas con Boc, los grupos Boc se retiraron durante la desprotección final con TFA de los grupos PMB como se ha descrito para el EJEMPLO 244, Etapa C.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| **278** |  | (*R*)-3'-(2-(aminometil)-1*H*-imidazol-5-il)-*N*4-(pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 544 | 545 |
| **279** |  | (*R*)-4-(2-(2-aminoetil)-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 533 | 534 |

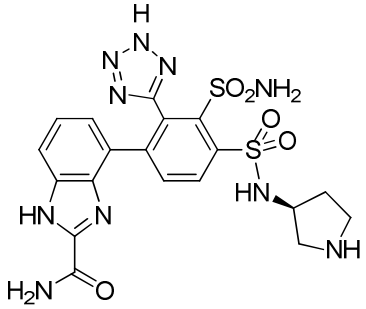
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **280** |  | (*R*)-4-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |
| **281** |  | (*R*)-4-(2-metil-2*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 504 | 505 |
| **282** |  | (*R*)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 489 | 490 |
| **283** |  | (*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |
| **284** |  | (*R*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 471 | 472 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **285** |  | (*R*)-4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |
| **286** |  | (*R*)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 515 | 516 |
| **287** |  | (*R*)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-4-(quinolin-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 500 | 501 |
| **288** |  | (*R*)-4-(2-aminopiridin-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 465 | 466 |
| **289** |  | (*R*)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*][1.2.3] triazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida il)benceno-1,2-disulfonamida | 533 | 534 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **290** |  | (*R*)-3'-((4-(aminometil)tiazol-2-il)amino)-*N*4-(pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 576 | 577 |
| **291** |  | (*R*)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 489 | 490 |

EJEMPLO 292

(*S*)-4-(4-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida



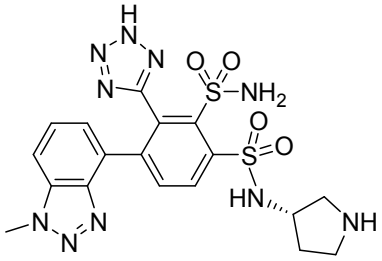
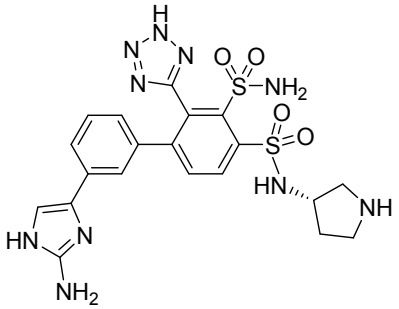
Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-7-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

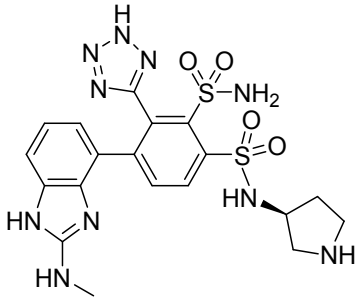
A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,60 g, 0,63 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadieron ácido (2-carbamoil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,26 g, 1,25 mmol), $Na_2CO_3$ (0,23 g, 2,19 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,14 g, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3 % en AE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 993.

Etapa B: (*S*)-4-(4-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3-sulfamoil-2-(2*H*-tetrazol-5-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-carbamoil-1*H*-benzo [*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,20 g, 0,20 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 533; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s a, 3H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H).

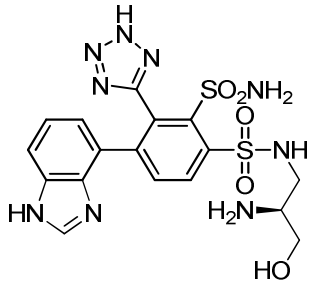
Los EJEMPLOS 293-295 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 292, partiendo de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| **293** |  | (*S*)-4-(1-metil-1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 504 | 505 |
| **294** |  | (*S*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 530 | 529 $[M - 1]^-$ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **295** |  | (*S*)-4-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 518 | 519 |

EJEMPLO 296

(*S*)-$N^1$-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3- hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,1 g, 1,14 mmol) y ácido (1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,37 g, 2,30 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS (ESI) $[M + 1]^+$: 954.

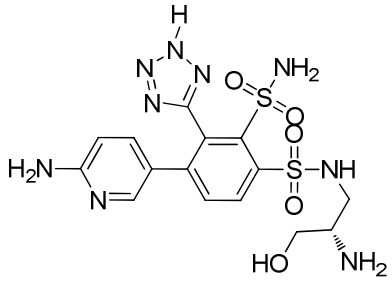
Etapa B: (*S*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (1-(4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,64 g, 0,67 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en TFA (4 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 70 % de B en 10 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 8,25 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 494; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,25 (d, $J$ = 11,2 Hz, 1H), 8,17

(s, 1H), 8,00 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,77 (s a, 3H), 7,28 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,64-3,53 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 3H).

EJEMPLO 297

(*S*)-*N*[1]-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H* -tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una mezcla de (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,80 g, 0,83 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)piridin-2-amina (0,46 g, 2,08 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,20 g, 0,17 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió una solución de $Na_2CO_3$ (0,27 g, 2,49 mmol) en agua (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 12 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en AE para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 930.

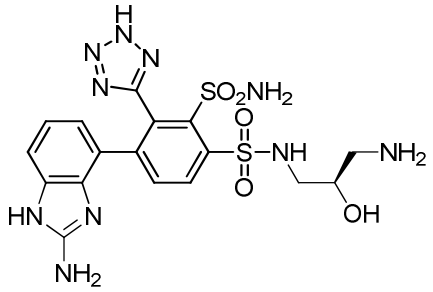
Etapa B: (*S*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno -1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,61 g, 0,66 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 2 % de B a 20 % de B en 10 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 8,3 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 470; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H ), 7,75 (d , *J* = 8,4 Hz, 1H),

7,54 (s, 1H), 7,49 (s a, 3H), 6,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s a, 2H), 5,29 (s a, 1H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,21-3,01 (m, 3H).

EJEMPLO 298

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,0 g, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,37 g, 2,10 mmol), $Na_2CO_3$ (0,33 g, 3,10 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 g, 0,10 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 969.

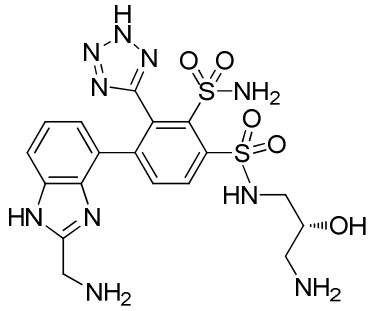
Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)- *terc*-butilo (0,55 g, 0,57 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,8 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 509; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H),

7,33 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 2,98-2,80 (m, 1H).

EJEMPLO 299

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

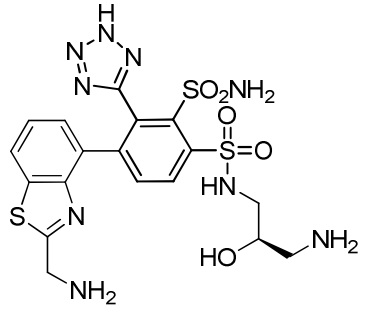
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,70 g, 0,73 mmol) y ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan -2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,53 g, 1,48 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

Etapa B: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,55 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X bridge C18, 19 x 150 mm; Fase móvil: ACN en agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), 5 %-30 % en 7 min; Detector: UV 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 523; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H).

EJEMPLO 300

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 2,08 mmol) y ácido (2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)borónico (1,01 g, 5,19 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo [*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 275, etapa B, usando (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,37 g, 1,39 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1049, 1051 (1:1).

Etapa C: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 275, etapa C, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,86 g, 0,82 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

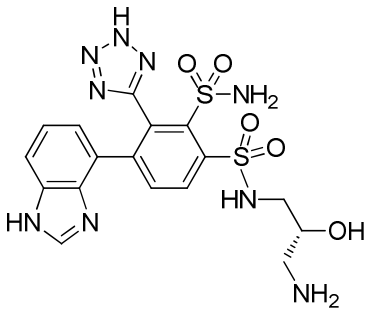
A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,60 g, 0,60 mmol) en AE (4 ml) y MeOH (8 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,40 g, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadieron 4 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 16 horas a 25 ºC en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 30 atm). La

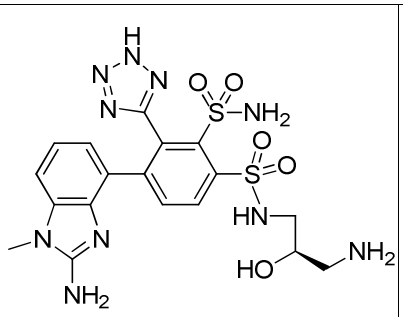
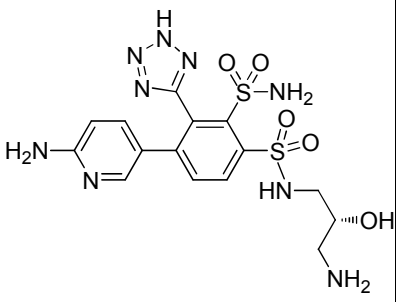
mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,55 g, 0,55 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones. Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 μm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 10 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93-7,74 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,31 (s a, 3H), 4,04 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H).

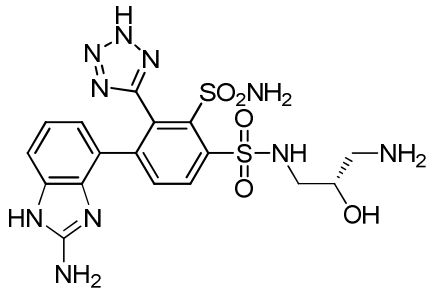
Los EJEMPLOS 301-303 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 298, partiendo de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| **301** |  | (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida | 494 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **302** |  | (*R*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 523 |
| **303** |  | (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 470 |

EJEMPLO 304

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2- hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 298, etapa A, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,00 g, 1,00 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 969.

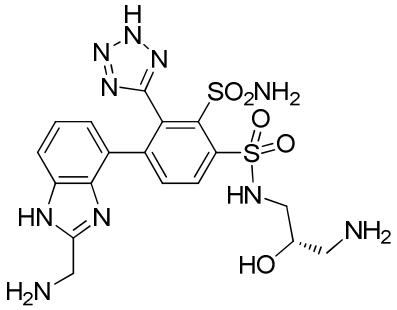
Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo para proporcionar el producto en bruto. El producto

en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 509; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11-7,97 (m, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,16-3,92 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 3H), 2,98-2,82 (m, 1H).

EJEMPLO 305

(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol -4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*S*)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato (0,56 g, 0,58 mmol) de (*S*)-*terc*-butilo y ((4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo [*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,52 g, 1,45 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

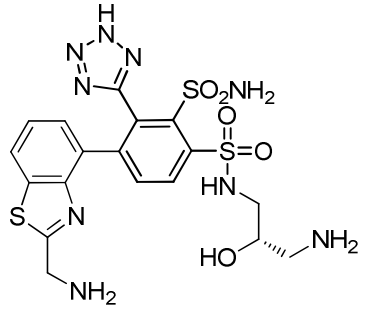
Etapa B:(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*S*)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 0,46 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X bridge C18, 19 x 150 mm; Fase móvil: ACN en agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), 5 %-30 % en 7 min; Detector: UV 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se

concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 523; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,23 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (d, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,73-2,68 (m, 1H).

EJEMPLO 306

(*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil) benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (2,00 g, 2,08 mmol) y ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (1,01 g, 5,19 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 275, etapa B, usando 3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,52 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1049, 1051 (1:1).

Etapa C: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 275, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,98 g, 0,93 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

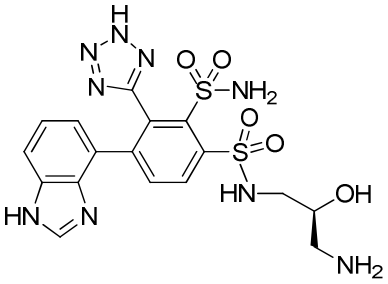
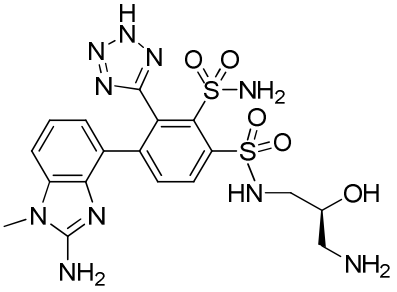
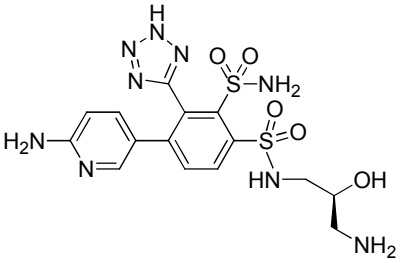
A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-

hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,60 g, 0,60 mmol) en AE (4 ml) y MeOH (8 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,40 g, 0,60 mmol) a temperatura ambiente. Después, se añadieron 4 gotas de HCl conc. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 16 horas a 25 ºC en atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 30 atm.). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

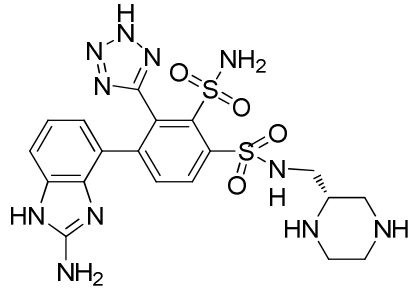
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,58 g, 0,57 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones. Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 30 % de B en 10 min; Detector: 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94-7,78 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 7,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 6,51-5,45 (s a, 5H), 4,04 (s, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H).

Los EJEMPLOS 307-309 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 299, partiendo de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| Ej. nº | Estructura | Nombre Químico | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| **307** |  | (*S*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-benceno-1,2-disulfonamida | 494 |
| **308** |  | (*S*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 523 |
| **309** |  | (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 470 |

EJEMPLO 310

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-

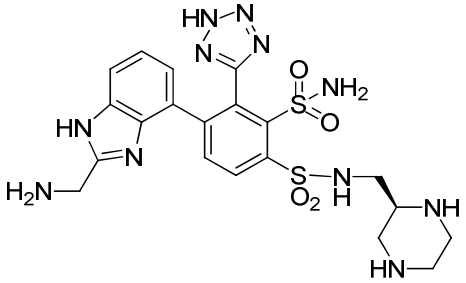
tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo (1,00 g, 0,92 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,41 g, 2,30 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1094.

Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo (0,70 g, 0,64 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 5 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 534; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s a, 3H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 6,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 5H), 2,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,69-2,53 (m, 1H).

EJEMPLO 311

(*S*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*-(piperazin-2 -ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (2*S*)-di-*terc*-butilo

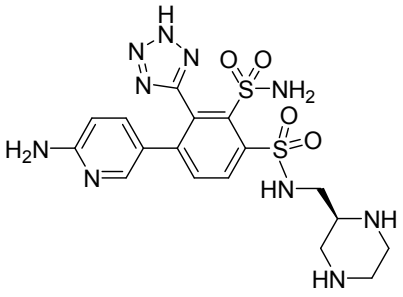
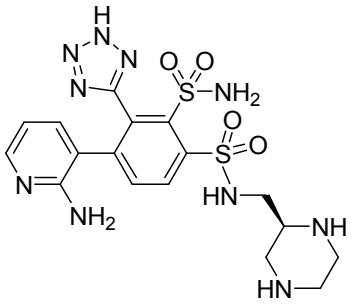
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4- dicarboxilato de (2*S*)-di-*terc*-butilo (0,50 g, 0,46 mmol) y ((4-(5,5-dimetilo -1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,66 g, 1,84 mmol): LCMS $[M + 1 ]^+$: 1208.

Etapa B: (*S*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-

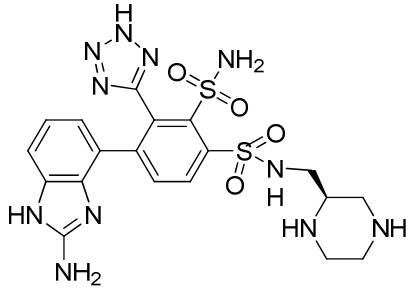
butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (2*S*)-di-*terc*-butilo (0,3 g, 0,25 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 548; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,22-2,80 (m, 5H), 2,71-2,67 (m, 2H); 2,55-2,51 (m, 2H).

Los EJEMPLOS 312-313 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 310, partiendo de 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*S*)-di-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 312 |  | (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 494 | 495 |
| 313 |  | (*S*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 494 | 495 |

EJEMPLO 314

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



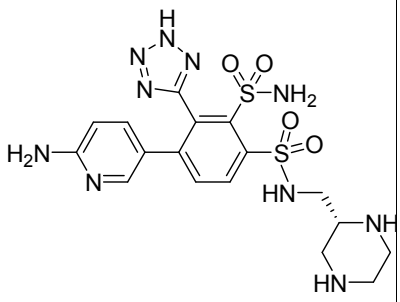
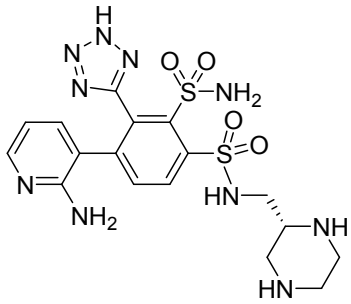
Etapa A: 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo (1,00 g, 0,92 mmol) y ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,33 g, 1,84 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1094.

Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

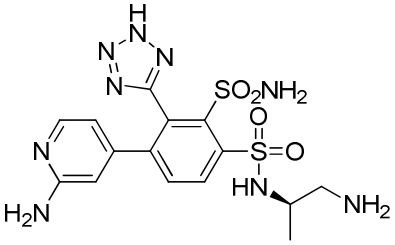
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo (0,60 g, 0,55 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 5 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 534; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s a, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,15 (s a, 2H), 6,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 3H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,76-2,72 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H).

Los EJEMPLOS 315-316 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 314, partiendo de 2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de (*R*)-di-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| Ej. nº | Estructura | Nombre Químico | PM | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| **315** |  | (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 494 | 495 |
| **316** |  | (*R*)-4-(2-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 494 | 495 |

EJEMPLO 317

(*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H* -tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,70 g, 0,71 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,39 g, 1,78 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 948.

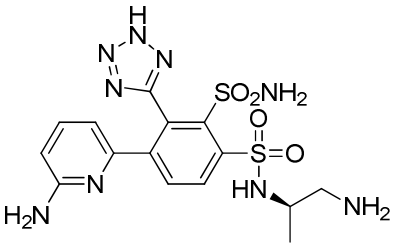
Etapa B: (*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,40 g, 0,42 mmol) en TFA (5 ml) se agitó

a 80 ºC durante 3 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge Prep C18, 19 mm x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 20 % de B en 6 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 454; $^1$H RMN (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,54 (dd, *J* = 6,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 318

(*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,65 g, 0,66 mmol) y ácido (6-bromopiridin-2-il)borónico (0,13 g, 0,66 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1011, 1013.

Etapa B: (2-(4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6 -bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,20 g, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron 2,2,2-trifluoroacetamida (0,08 g, 0,74 mmol), yoduro de cobre (I) (14,11 mg, 0,07 mmol), $Cs_2CO_3$ (0,15 g, 0,45 mmol) y *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (13,07 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 948.

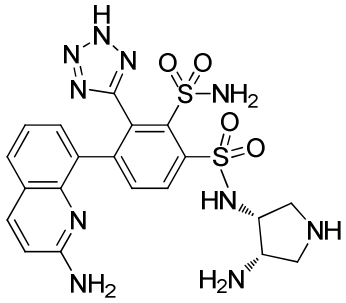
Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-

disulfonamida

Una solución de (2-(4-(6-aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,12 g, 0,13 mmol) en TFA (3 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 5,51 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 454; $^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s a, 3H), 6,97 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s a, 2H), 5,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,61-3,51 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

EJEMPLO 319

$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-((4-metoxibencil)amino)quinolin-8-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2 -(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,45 g, 0,42 mmol) y ácido (2-((4-metoxibencil)amino)quinolin-8-il)borónico (0,15 g, 0,50 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1211.

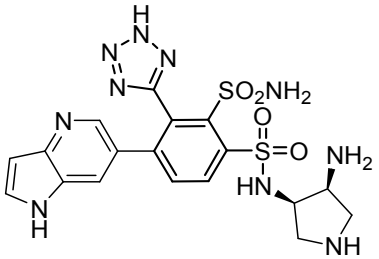
Etapa B: $N^1$-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(2-((4-metoxibencil)amino)quinolin-8-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,29 g, 0,24 mmol) para

proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: X Bridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 7 % de B a 30 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 531; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,19 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 2H), 6,32 (s a, 2 H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,52-3,23 (m, 4H), 2,90-2,83 (m, 1H).

EJEMPLO 320

*N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-ilo -3-(2*H* -tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*- butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,80 g, 0,74 mmol) y ácido (1*H*-pirrolo[3,2-*b*] piridin-6-il)borónico (0,27 g, 1,64 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1065.

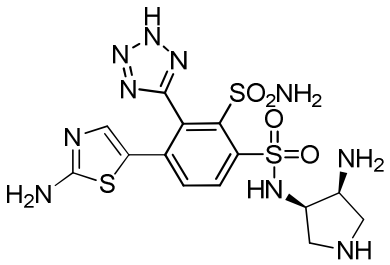
Etapa B: *N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*- tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*- butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,49 g, 0,46 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con las siguientes condiciones: Columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 10 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 6 % de B a 22 % de B en 9 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 505; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 11,42 (s, 1H), 8,27 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,76 (m, 2H), 7,58 (t, $J$ = 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,45-6,41 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,54-3,37 (m, 1H), 3,23-3,07 (m,

3H), 2,79-2,74 (m, 1H).

EJEMPLO 321

$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H* -tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxi carbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

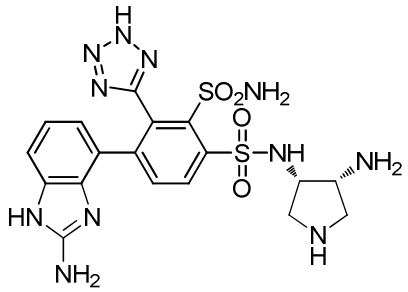
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,80 g, 0,74 mmol) y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,36 g, 1,12 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1147.

Etapa B: *N*1-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando 3-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-((*terc*-butoxi carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,56 g, 0,54 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep Amide OBD 19 x 150 mm, 5 µm 13 nm; Fase Móvil A: aguas con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 90 % de B a 60 % de B en 10 min; Detector: 254 nm. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 487; RMN $^1$H (400 MHz, DMSO-$d_6$ + DCl): δ 8,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 3H), 2,80-2,76 (m, 1H).

EJEMPLO 322

4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*, *N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (9,50 g, 8,60 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (25 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (3,79 g, 21,4 mmol), $Na_2CO_3$ (2,72 g, 25,7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,98 g, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1114.

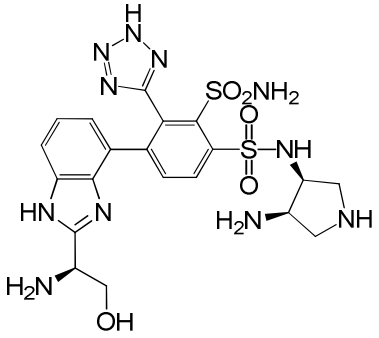
Etapa B: 4-(2-Amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando 3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo (5,80 g, 5,20 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Atlantis Prep C18 Columna, Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$; Fase Móvil B: ACN; Caudal: 100 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 5 % de B en 5 min, 5 % de B a 20 % de B en 15 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 520; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1,1 Hz, 1H), 6,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (s a, 2H), 6,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,79 (c, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,52 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,30-3,21 (m,

3H), 2,94-2,82 (m, 1H).

EJEMPLO 323

4-(2-((*S*)-1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*) -4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4- metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

A una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*- bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (2,0 g, 1,80 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se le añadieron 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benceno-1,2-diamina (1,67 g, 7,21 mmol), $Na_2CO_3$ (0,57 g, 5,41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,42 g, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 ºC durante 0,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS ($[M + 1]^+$: 1089.

Etapa B: 3-(2'-amino-3'-((*R*)-3-(benciloxi)-2-((*terc* -butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-4-(((benciloxi) carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de 3-(((benciloxi)carbonil)amino) -4-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,75 g, 0,69 mmol) en THF (7 ml) se le añadieron ácido (*R*)-3-(benciloxi)-2 -((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,22 g, 0,76 mmol), HATU (0,52 g, 1,38 mmol), TEA (0,29 ml, 2,07 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 50 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo

con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]+: 1366.

Etapa C: 3-(4-(2-((*S*)-2-(benciloxi)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)- 1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benciloxi)carbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo

Una solución de 3-(2'-amino-3'-((*R*)-3-(benciloxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-4-(((benciloxi)carbonil)amino) pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo (0,70 g, 0,51 mmol) en AcOH (8 ml) se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-(2-((*S*)-2-(benciloxi)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino) etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo en forma de un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1348.

Etapa D: 3-amino-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1- ((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

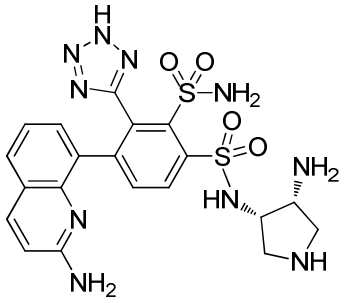
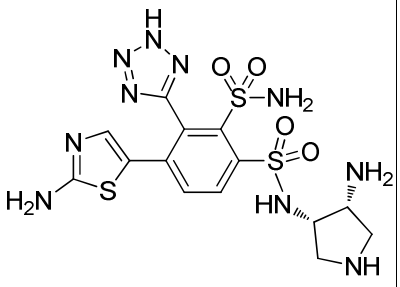
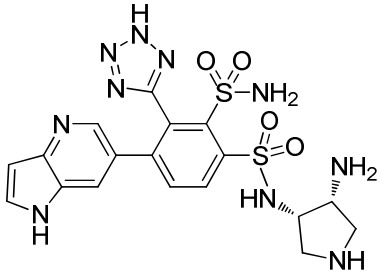
A una solución de 3-(4-(2-((*S*)-2-(benciloxi)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-4-(((benciloxi) carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de (3*S*,4*R*)-*terc*-butilo (0,55 g, 0,48 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (Pd al 20 %, 0,8 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó durante tres días en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1124.

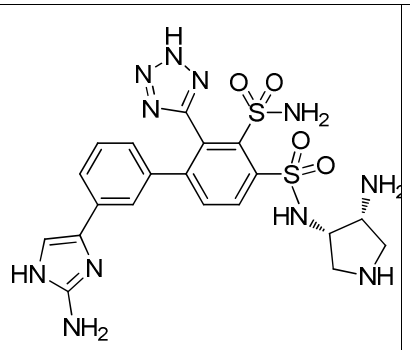
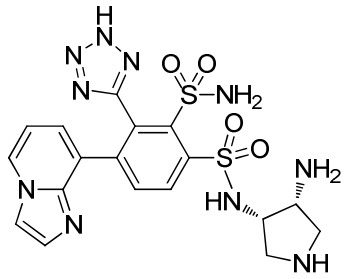
Etapa E: 4-(2-((*S*)-1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-amino pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-amino-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*S*) -1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,30 g, 0,27 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Shield RP18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min;

Gradiente: 1 % de B a 23 % de B en 16 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 14,0 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(2-((*S*) -1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 564; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,22 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 2H).

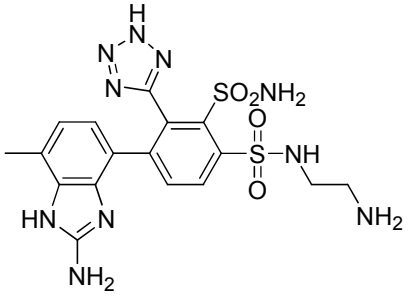
Los EJEMPLOS 324-328 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 323, partiendo de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 324 |  | *N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 531 |
| 325 |  | *N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(2-aminotiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 487 |
| 326 |  | *N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 327 |  | 3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 546 |
| 328 |  | *N*1-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 505 |

EJEMPLO 329

4-(2-Amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,9 g, 0,96 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadieron ácido (2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,33 g, 1,73 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,17 g, 0,15 mmol), $Na_2CO_3$ (0,31 g, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 ºC durante 50 minutos. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el

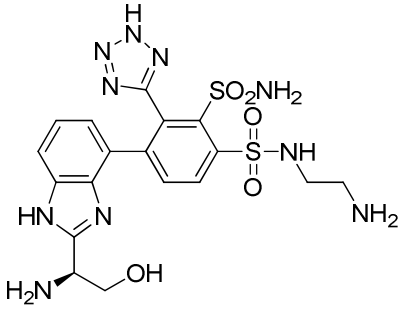
producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: $[M + 1]^+$: 953.

Etapa B:4-(2-Amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(4-(2-amino-7-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 0,53 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm: Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 493; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

EJEMPLO 330

(*S*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'- bifenil]-3-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución agitada de 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (2,0 g, 2,34 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (0,53 g, 2,57 mmol), HATU (1,78 g, 4,67 mmol), TEA (0,98 ml, 7,01 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

Etapa B: (1-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil) 2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*- benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Una solución de (1-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 1,92 mmol) en AcOH se agitó a 60 ºC durante 30 min. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1025.

Etapa C: ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino) -2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

A una solución agitada de (1-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil) sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-hidroxietil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,50 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1,90 g, 6 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con AE (100 ml), se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado (5 x 100 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 925.

Etapa D: *N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2- ((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,50 g, 0,54 mmol) se le añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,17 g, 1,10 mmol), TEA (0,22 ml, 1,60 mmol) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. Después, a la mezcla se le añadió NCS (0,15 g, 1,10 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con AE (50 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 75 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para

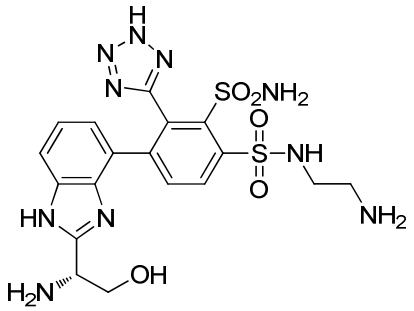
proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

Etapa E: (*S*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 0,46 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 10 min; Detector: 254 y 220 nm;. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 523; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,69-8,67 (m, 1H), 8,15-8,10 (m, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,33-7,14 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 331

(*R*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*] imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-[(1*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4- [(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] carbamoil}-2-(benciloxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 274, etapa D, usando (2-(2',3'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y ácido (*S*)-3-(benciloxi)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1191.

Etapa B: *N*-[(1*R*)-2-(benciloxi)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil} -4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-

tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]etil]carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 323, etapa C, usando *N*-[(1*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] carbamoil}-2-(benciloxi)etil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1173.

Etapa C: *N*-[(1*R*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamato de *terc*-butilo

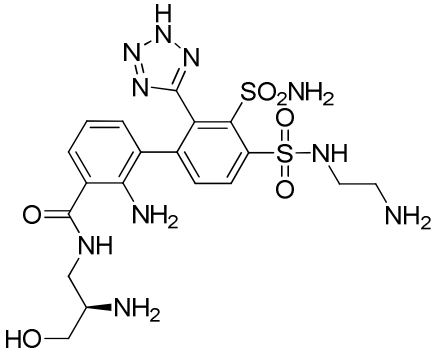
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 323, etapa D, usando *N*-[(1*R*)-2-(benciloxi)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]etil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1083.

Etapa D: (*R*)-4-(2-(1-amino-2-hidroxietil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[(1*R*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]-2-hidroxietil]carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 523; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 332

(*R*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: 2-Amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)- [1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,85 g, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,18 mmol), 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzoato de metilo (0,76 g, 2,73 mmol, preparado siguiendo los detalles descritos en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22: 3327-3331) y $Na_2CO_3$ (0,29 g, 2,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 80 ºC y se agitó durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-amino -3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 957.

Etapa B: Ácido 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

A una solución agitada de 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (0,6 g, 0,63 mmol) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se le añadió NaOH (0,40 g, 10 mmol) a temp. ambiente. La solución de reacción se agitó durante 16 horas. El valor del pH de la solución se ajustó a 4 con HCl (20 %). La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua para proporcionar ácido 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 943.

Etapa C: *N*-[(2*R*)-1-{[2-Amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] formamido}-3-hidroxipropan-2-il]carbamato de bencilo

A una solución de ácido 2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2 -((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,48 g, 0,51 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo (0,23 g, 1,02 mmol), HATU (0,39 g, 1,02 mmol) y

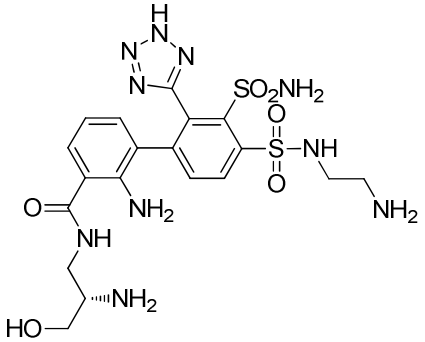
DIEA (0,13 g, 1,02 mmol) con agitación a 0 ºC. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas a temp. ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 67 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1149.

Etapa D: (*R*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'- sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[(2*R*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] formamido}-3-hidroxipropan-2-il]carbamato de bencilo (0,29 g, 0,25 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 x 250 mm; 0 ºC Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 3 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 5,6 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 555; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 3,82 (dd, *J* = 11,6 Hz, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,6 Hz, 6,0 Hz,, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 3,50-3,48 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 333

(*S*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: *N*-[(2*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil} -4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-{2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il}fenil)fenil]formamido}-3-hidroxipropan-2-il] carbamato de *terc*-butilo

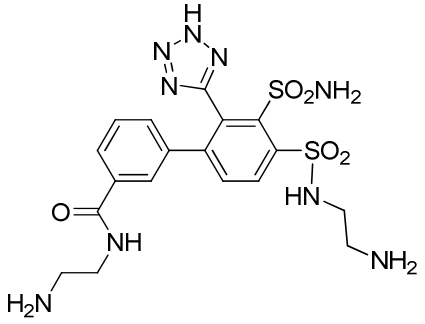
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 332, etapa C, usando (1-amino-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1115.

Etapa B: (*S*)-2-amino-*N*-(2-amino-3-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'- sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[(2*S*)-1-{[2-amino-3-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4 -[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-{2-[(4-metoxifenil)metil]-2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-il}fenil)fenil]formamido}-3-hidroxipropan-2-il] carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 555; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 3H), 3,53-3,40 (m, 3H), 3,19-3,18 (m, 2H).

EJEMPLO 334

*N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H* -tetrazol -5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: 3'-(*N*,*N*-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2- (4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (7 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,15 g, 0,13 mmol), ácido (3-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,35 g, 1,93 mmol, preparado siguiendo los detalles descritos en *Organic Letters*, 2006, 8: 305-307) y $Na_2CO_3$ (0,20 g, 1,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 942.

Etapa B: ácido 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

A una solución agitada de 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (0,5 g, 0,53 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió una solución acuosa de LiOH (1 M) (5 ml, 5,00 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución de reacción se ajustó a 4 con HCl acuoso (20 %). La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con agua y se secó en una estufa para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa C: *N*-[2-({[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-l{3}-oxidan]sulfinil}amino)etil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,2 g, 0,22 mmol), HATU (0,12 g, 0,32 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,14 g, 0,86 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió DIEA (0,06 ml, 0,32 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La solución se agitó a 0 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 45 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1070.

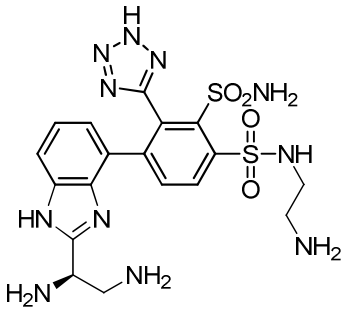
Etapa D: *N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[2-({[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(2 -{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-l{3}-oxidan]sulfinil}amino)etil]carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,20 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (TFA al 0,05 %), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(2-aminoetil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)- [1,1'-bifenil]-3-carboxamida en forma de

un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 510; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,69-7,68 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 4H).

EJEMPLO 335

(*R*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol -4-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (2,51 g, 10,71 mmol, preparada como se describe en el documento WO2006/005915 o disponible en el mercado) en 1,4-dioxano (25 ml) y agua (12 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$ (1,70 g, 16,06 mmol), (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 5,35 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,62 g, 0,54 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 65 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$:914.

Etapa B: *N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*R*)-2,3-bis({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}) propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 1,20 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron ácido (*R*)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,55 g, 1,8 mmol), TEA (0,5 ml, 3,60 mmol) y HATU (1,60 g, 4,21 mmol) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se

filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

Etapa C: *N*-[(2*R*)-2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2- {[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6 -tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3 -benzodiazol-2-il]-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamato de *terc*-butilo

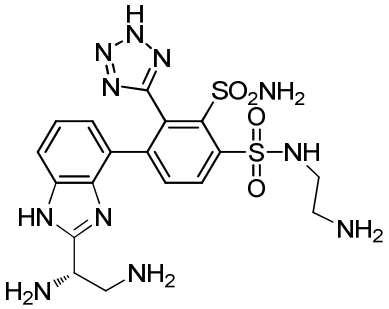
Una solución de *N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*R*)-2,3-bis({[(*terc*-butoxi) carbonil]amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9- pentaen-3-il]benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo (1,10 g, 0,92 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó durante 0,5 horas a 60 ºC. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

Etapa D: (*R*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*- tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de *N*-[(2*R*)-2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11 -metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] fenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 0,85 mmol) en TFA (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 8 ml) al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se añadió a TFA (10 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). A la mezcla se le añadió NaOH (0,40 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temp. ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge BEH C18 OBD Prep, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: aguas con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 20 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 522; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,58 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,18-3,12 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 336

(*S*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*S*)-2,3-bis({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 1,10 mmol) en THF (15 ml) se le añadieron ácido (*S*)-2,3 -bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,50 g, 1,60 mmol), TEA (0,45 ml, 3,30 mmol) y HATU (1,45 g, 3,80 mmol) a 0 ºC durante 10 minutos. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con AE (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 60 ml) y salmuera (3 x 40 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

Etapa B: *N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamato de *terc*-butilo

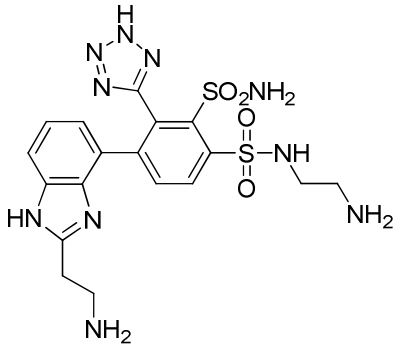
Una solución de *N*-{2-[(4-{2-amino-3-[(2*S*)-2,3-bis({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino})propanamido]fenil}-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9- pentaen-3-il]benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 0,83 mmol) en AcOH (10 ml) se agitó durante 0,5 horas a 60 ºC. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

Etapa C: (*S*)-*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(1,2-diaminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*- tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de *N*-[(1*S*)-1-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil] sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil]carbamato de *terc*-butilo (0,90 g, 0,76 mmol) en TFA (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 8 ml) al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se añadió TFA (10 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en THF (10 ml) y agua (10 ml). A la mezcla se le añadió NaOH (400 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge BEH C18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 20 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]$^+$: 522; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,72-4,70 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 3H).

EJEMPLO 337

*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 331, etapa A, usando ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]$^+$: 1027.

Etapa B: (2-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 331, etapa B, usando (3-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2 -(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'- bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropil)carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1009.

Etapa C: ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 331, etapa C, usando (2-(4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*- benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 909.

Etapa D: *N*-{2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo

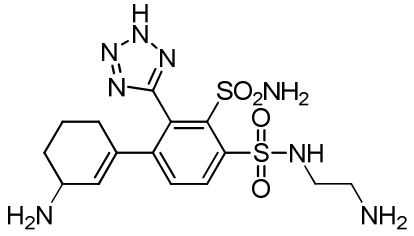
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 331, etapa D, usando ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1067.

Etapa E: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{2-[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]etil}carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 507; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H).

EJEMPLO 338

5'-Amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'- tetrahidro -[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida



Etapa A: (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,00 g, 3,20 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (8 ml) se le añadieron ácido (3-oxociclohex-1-en-1-il)borónico (1,80 g, 12,80 mmol), $Na_2CO_3$ (1,02 g, 9,60 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 902.

Etapa B: (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'- bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,50 g, 2,80 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,68 g, 12,80 mmol) y $Ti(O\textit{i}Pr)_4$ (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió $NaBH_4$ (0,42 g, 11,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 30 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite: LCMS $[M + 1]^+$: 1007.

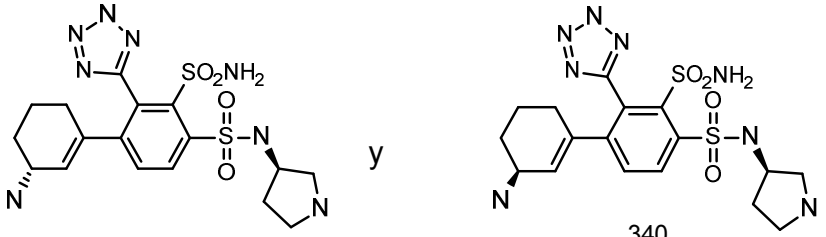
Etapa C: 5'-Amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida

A una solución agitada de (2-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,15 g, 1,31 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le

añadió una solución de HCl saturado en dioxano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 3 ml) al vacío y se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se añadió TFA (10 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,51 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5'-amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 443; RMN $^1H$ (400 MHz, $D_2O$ + DCl): δ 6,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,37 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), -0,38- -0,14 (m, 6H).

EJEMPLOS 339 y 340

(*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro -[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida y (*S*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro -[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida



339 y 340

Etapa A: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 338, etapa A, usando 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,00 g, 1,04 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 928.

Etapa B: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo

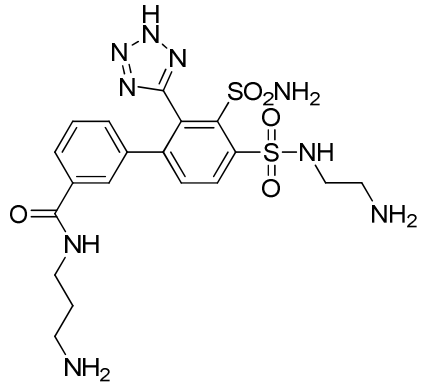
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 338, etapa B, usando 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2- (4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-5'-oxo-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,60 g, 0,65 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma: LCMS $[M + 1]^+$: 1033.

Etapa C: (*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida y (*S*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida

Los compuestos del título se prepararon como se ha descrito para el EJEMPLO 338, etapa C, usando 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-5'-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*)-*terc*-butilo (0,50 g, 0,50 mmol) para proporcionar los isómeros en bruto. Los isómeros se separaron por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 2 % de B a 18 % de B en 12 min; 254 nm/220 nm; tiempo de retención 6,50 min y 6,80 min; Temperatura: 25 ºC. Se obtuvo el enantiómero de elución más rápida de (*R*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida: LCMS $[M + 1]^+$: 469; RMN $^1H$ (400 MHz, $D_2O$ + DCl): δ 5,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,20 (s a, 1H), 0,96-0,72 (m, 4H), -0,34- -0,39 (m, 1H), -0,41- -0,43 (m, 4H), -0,80- -1,20 (m, 3H). Se obtuvo enantiómero de elución más lenta de (*S*)-5'-amino-*N*4-((*R*)-pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida: LCMS $[M + 1]^+$: 469; RMN $^1H$ (400 MHz, $D_2O$ + DCl): δ 5,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,95-0,91 (m, 2H), 0,90-0,72 (m, 2H), -0,34- -0,41 (m, 1H), -0,49- -0,59 (m, 2H), -0,61- -1,30 (m, 5H).

EJEMPLO 341

4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-(3-aminopropil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol -5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}propil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2 -

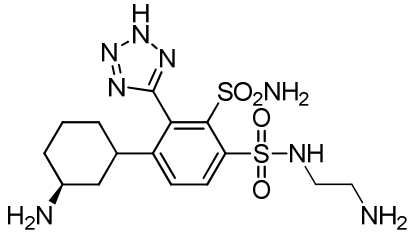
((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,20 g, 0,22 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron (3-aminopropil)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,86 mmol), HATU (0,12 g, 0,32 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,32 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 horas a temp. ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1084.

Etapa B: 4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-(3-aminopropil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{3-[(3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}propil)carbamoil]fenil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6 -tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno)sulfonamido] etil}carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,14 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 0,05 % de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,78 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 524. RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,51-3,38 (m, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H).

EJEMPLO 342

4-((3*S*)-3-aminociclohexil)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno -1,2-disulfonamida



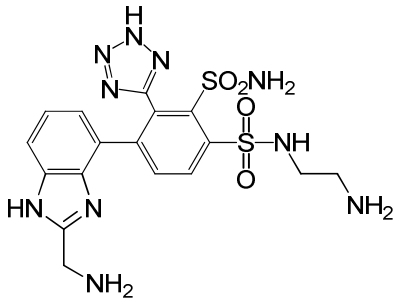
Etapa A: 4-((3*S*)-3-aminociclohexil)-*N*1-(2-aminoetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución agitada de 5'-amino-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida (0,10 g, 0,22 mmol) en HCl conc. (1 ml) y

MeOH (6 ml) se le añadió $PtO_2$ (30 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó durante 18 horas a 45 ºC en atmósfera de hidrógeno (20 atm). La solución resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M - 1]^-$: 443; RMN $^1H$ (400 MHz, $D_2O$ + DCl): δ 6,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,10 (s, 1H), -0,08 (s, 2H), -0,25 (s, 2H), -0,37 (d, *J* = 17,0 Hz, 3H), -0,60 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 343

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-ilo -3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2',3'-Diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

A una solución agitada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benceno -1,2-diamina (2,7 g, 11,4 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se le añadieron $Na_2CO_3$ (1,8 g, 17,13 mmol), 3-yodo-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil) bencenosulfonamida (5,00 g, 5,71 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,98 g, 1,71 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y después se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 856.

Etapa B: (2-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2',3'-diamino-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (2,00 g, 2,34 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,82 g, 4,67 mmol), HATU (1,33 g, 3,50 mmol) y DIEA (1,83 ml, 10,50 mmol) con agitación a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 75 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1013.

Etapa C: ((4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H* -tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A AcOH (20 ml) se le añadió (2-((2-amino-3'-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 2,37 mmol) con agitación a temp. ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 995.

Etapa D: ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

A una solución de ((4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,20 g, 1,21 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (solución 1 M en THF) (4,84 ml, 4,84 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $KHSO_4$ (saturado, 5 x 30 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 895.

Etapa E: *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi) carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil} carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,5 g, 0,56 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron NCS (0,12 g, 1,12 mmol),

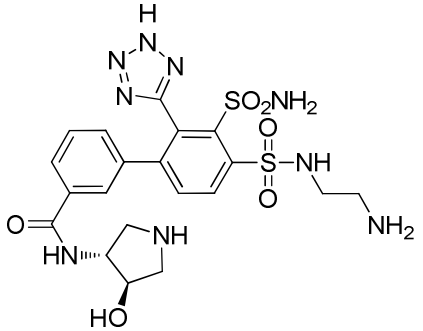
TEA (0,24 ml, 1,68 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (90 mg, 0,56 mmol) con agitación a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temp. ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 90 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1053.

Etapa F: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{[4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi) carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (0,37 g, 0,35 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD, 100 Å, 5 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (0,05 % de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; Detector: 254 nm; Tiempo de retención: 6,82 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 493; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,30-3,19 (m, 2H).

EJEMPLO 344

4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3' -sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: 3-(3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)- [1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 341,

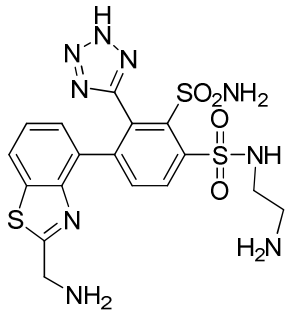
etapa A, usando 3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1112.

Etapa B: 4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-*N*-((3*R*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando 3-(3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2-((*terc* -butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)- [1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*R*)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 552; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$+ DCl): δ 8,58 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,48-4,32 (m, 2H), 3,78-3,50 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,33-3,31 (s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H).

EJEMPLO 345

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H* -tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (6 ml) se le añadieron ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (1,56 g, 8,03 mmol), $Na_2CO_3$ (1,02 g, 9,64 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,74 g, 0,64 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 956.

Etapa B: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N* -bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 2,09 mmol) y $Cu_2Br$ (0,56 g, 2,51 mmol) en ACN (20 ml) se le añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,35 g, 3,35 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1019, 1021 (1:1).

Etapa C: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,20 g, 1,18 mmol) en DMSO (8 ml) se le añadió cianocobre (0,32 g, 3,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con una solución acuosa de $Na_2CO_3$ (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 966.

Etapa D: (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

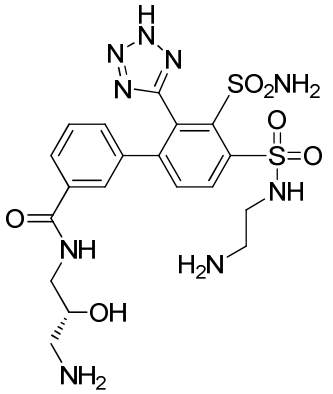
A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,55 g, 0,57 mmol) en AE (5 ml) y HCl conc. (2 gotas) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (al 20% en peso, 0,11 g, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h en atmósfera de hidrógeno (20 atm). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 970.

Etapa E: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,21 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna X Bridge Prep C 18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 510; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 346

(*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3- {[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo

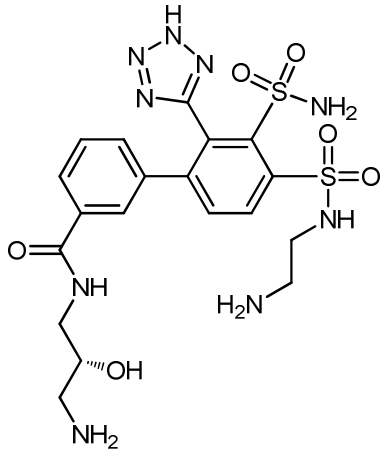
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 341, etapa A, usando (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1100.

Etapa B: (*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 341, etapa B, usando *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3- {[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1$H (300 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,64-7,63 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 3H), 2,91-2,85 (m, 1H).

EJEMPLO 347

(*S*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3- {[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 3'-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(2 -((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,25 g, 0,26 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,2 g, 1,08 mmol) y HATU (0,2 g, 0,54 mmol). Se añadió DIEA (70 mg, 0,54 mmol) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 50 ºC durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 1100.

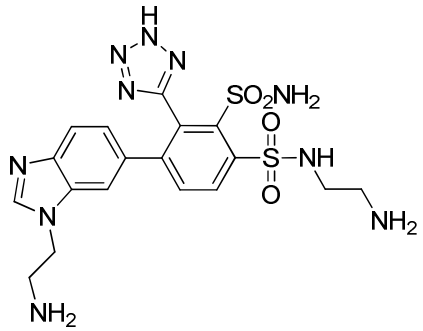
Etapa B: (*R*)-*N*-(3-amino-2-hidroxipropil)-4'-(*N*-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-(3-{[(2*S*)-3-{[(*terc* -butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]carbamoil}fenil)-3-[(2*E*,4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] benceno)sulfonamido]etil}carbamato de *terc*-butilo (0,27 g, 0,25 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD 19 x 150 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (50 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,41-8,39 (m, 1H), 8,27 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d,

*J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 (s a, 3H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 3H), 3,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,75-2,58 (m, 2H).

EJEMPLO 348

$N^1$-(2-aminoetil)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-((4'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla agitada de (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (2 g, 2,14 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (4 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,50 g, 0,43 mmol), (2-((2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)fenil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,02 g, 5,35 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,68 g, 6,43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1057.

Etapa B: (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

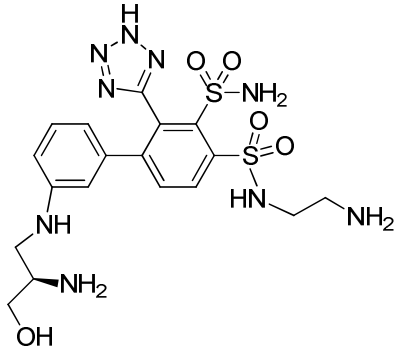
A una mezcla agitada de (2-((4'-amino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,7 g, 0,66 mmol) en ortoformiato de trimetilo (5 ml, 45,2 mmol) se le añadieron unas gotas de AcOH a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 65 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron

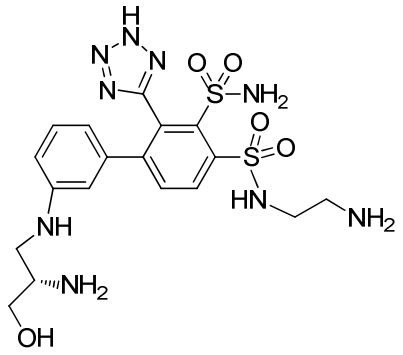
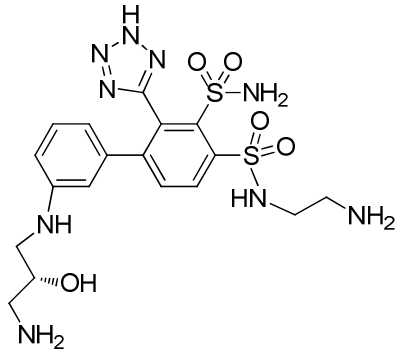
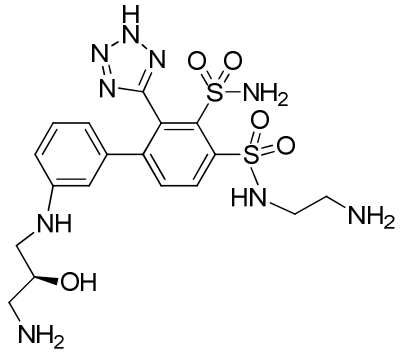
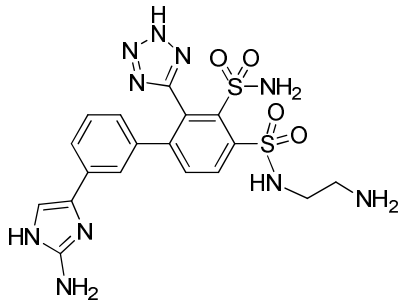
al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1067.

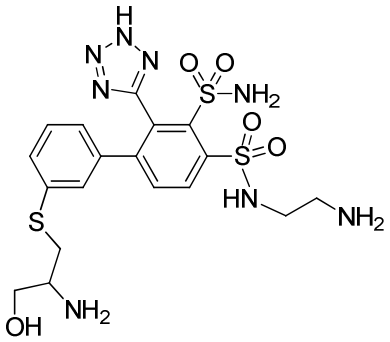
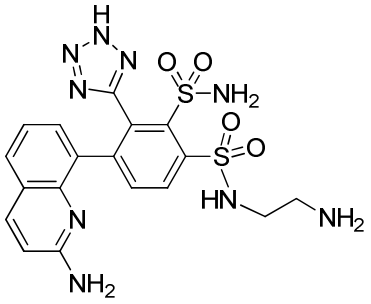
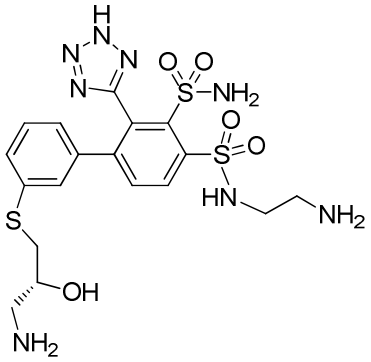
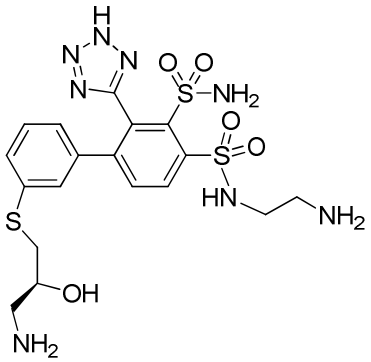
Etapa C: *N*1-(2-aminoetil)-4-(1-(2-aminoetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

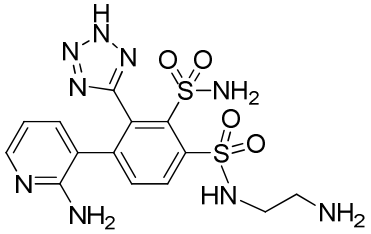
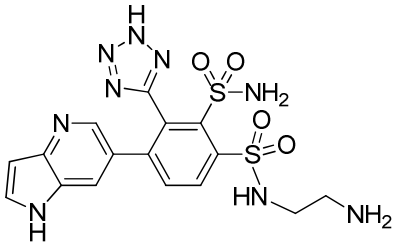
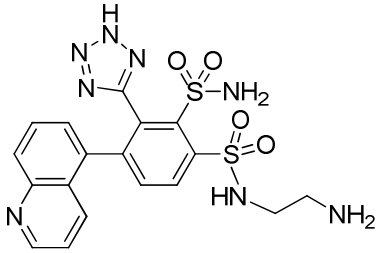
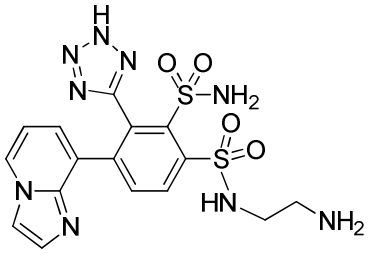
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 0,47 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 1 % de B a 3 % de B en 10 min; Detector: 254 y 210 nm; Tiempo de retención: 6,31 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 507; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 9,64 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,17-3,13 (m, 2H).

Los EJEMPLOS 349-361 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 329, partiendo de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 349 |  | (*R*)-3'-((2-amino-3-hidroxipropil)amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 511 | 512 |

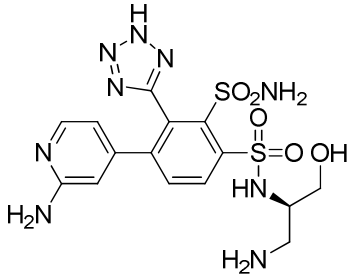
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 350 |  | (*S*)-3'-((2-amino-3-hidroxipropil)amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 511 | 512 |
| 351 |  | (*R*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil)amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1, 1'-bifenil]-3, 4-disulfonamida | 511 | 512 |
| 352 |  | (*S*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil)amino)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 511 | 512 |
| 353 |  | 3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 504 | 505 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 354 |  | 3'-((2-amino-3-hidroxipropil)tio)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 528 | 529 |
| 355 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 489 | 490 |
| 356 |  | (*R*)-3'-((3-amino-2-hidroxipropil)tio)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 528 | 529 |
| 357 |  | *(S)*-5'-(3-amino-2-hidroxipropiltio)-*N*4-(2-aminoetil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bifenil-3,4-disulfonamida | 528 | 529 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 358 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 439 | 440 |
| 359 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 463 | 462<br>$[M - 1]^-$ |
| 360 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(quinolin-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 474 | 475 |
| 361 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 463 | 464 |

EJEMPLO 362

(*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-

tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,0 g, 1,04 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,46 g, 2,08 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 930.

Etapa B: 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo

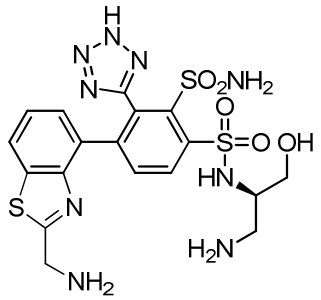
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,39 g, 0,42 mmol) para proporcionar el producto en bruto de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2- (4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo en forma de un sólido: LCMS [M + 1]$^+$: 806.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo (0,15 g, 0,265 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió una solución de NaOH (42,4 mg, 1,061 mmol) en agua (3 ml) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 2 % de B a 19 % de B en 8 min; Detector: 254 nm; Tiempo de retención: 6,67 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]$^+$: 470; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl) δ 8,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,76-3,62 (m, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H).

EJEMPLO 363

(*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida




Etapa A: (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,80 g, 2,90 mmol) y ácido 2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-ilborónico (1,60 g, 5,81 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,65 g, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano

A una suspensión de nitrito de *terc*-butilo (0,22 g, 2,11 mmol) y cromuro de cobre (II) (0,36 g, 1,58 mmol) en ACN (15 ml) se le añadió (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,30 g, 1,32 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1049, 1051 (1: 1).

Etapa C: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,65 g, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se le añadieron $Zn(CN)_2$ (0,22 g, 1,86 mmol) y precatalizador x *t*-Bu XPhos de (*R*)-*terc*-butil (98 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 55 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2 -cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,20 g, 0,20 mmol) en MeOH (2,5 ml) y AE (2,5 ml) se le añadió $Pd(OH)_2/C$ (al 20% en peso, 28,2 mg, 0,04 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en

atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 91 % en MeOH. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo

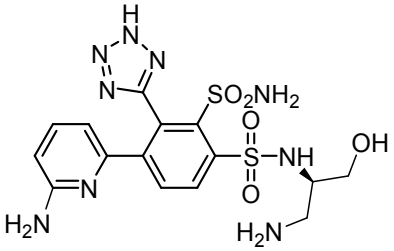
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,10 g, 0,10 mmol) para proporcionar el producto en bruto de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 636.

Etapa F: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (*R*)-3-amino-2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propilo (75 mg, 0,12 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una solución de NaOH (19 mg, 0,47 mmol) en agua (1 ml) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 4 % de B a 23 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$ + DCl): δ 8,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,20-3,15 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,68-2,72 (m, 1H).

EJEMPLO 364

(*R*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,56 mmol) y 2-bromo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,89 g, 3,11 mmol): LCMS [M + 1]$^+$: 993, 995 (1:1).

Etapa B: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(6-(2,2,2-trifluoroacetamido)piridin-2-il)fenilsulfonamido)-3- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,72 g, 0,72 mmol) 1,4-dioxano (6 ml) se le añadieron 2,2,2-trifluoroacetamida (0,41 g, 3,62 mmol), *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (63,9 mg, 0,72 mmol), CuI (69,0 mg, 0,36 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,23 g, 2,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se irradió con microondas a 120 ºC durante 1,5 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]$^+$: 1026.

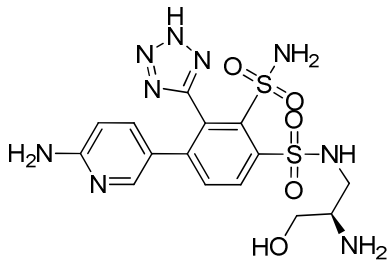
Etapa C: (*R*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-4-(6-(2,2,2-trifluoroacetamido)piridin-2-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,23 g, 0,22 mmol) en TFA (2 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 5 ml) al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Al producto en bruto se le añadió TFA (2 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (2 ml) y a la mezcla se le añadió NaOH (2 ml, 2 M). La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1]$^+$: 470; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl) δ 8,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,74-3,71 (m,

1H), 3,57-3,39 (m, 2H), 3,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H).

EJEMPLO 365

(*R*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*- tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo

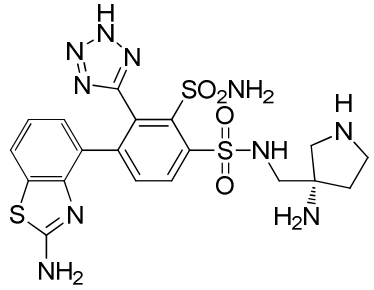
A una mezcla de (1-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo (0,8 g, 0,8 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina (0,44 g, 2,0 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,19 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió una solución de $Na_2CO_3$ (0,26 g, 2,4 mmol) en agua (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 12 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml).Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en AE para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 964.

Etapa B: (*R*)-*N*1-(2-amino-3-hidroxipropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4 -metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato de (*R*)-bencilo (0,54 g, 0,56 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El residuo se disolvió con HCl (30 ml, 1 mol/l). La fase acuosa se extrajo con AE (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: aguas con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 20 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm, para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 470; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,15 (s a, 3H), 6,72(d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,99 (s a, 2H), 5,29-5,09 (s a, 1H), 3,59-3,42 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2H ), 3,11-3,02 (m, 1 H).

EJEMPLO 366

(*S*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-$N^1$-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*- tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(2-Aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa A, usando ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (2,99 g, 15,41 mmol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 898.

Etapa B: Ácido 4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa B, usando 3-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (3,0 g, 3,34 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 798.

Etapa C: 3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4- metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

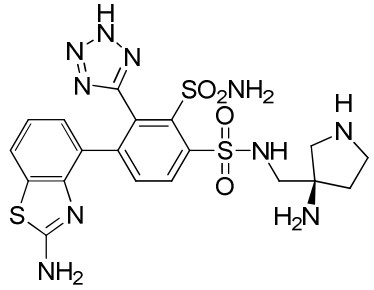
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa C, usando ácido 4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,50 g, 0,63 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1011.

Etapa D: (*S*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa D, usando 3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,35 g, 0,35 mmol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 551; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,73 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 3,86-3,55 (m, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,41 (m, 1H).

EJEMPLO 367

(*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3- (2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

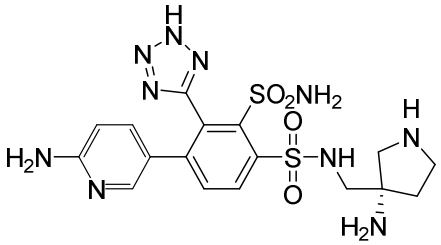
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa C, usando ácido 4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (500 mg, 0,627 mmol) y 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (202 mg, 0,940 mmol): LCMS (ESI) [M + 1]$^+$: 1011.

Etapa B: (*R*)-4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*- tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa D, usando 3-amino-3-((4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,35 g, 0,35 mmol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LCMS [M + 1]$^+$: 551; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,73 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* =8,1 Hz, 1,0 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H), 3,81 (dd, *J* = 13,4 Hz, 3,6 Hz, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 4H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H)

EJEMPLO 368

(*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H* -tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-(6-Aminopiridin-3-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa A, usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (2,83 g, 12,84 mmol): LCMS ($[M + 1]^+$: 842.

Etapa B: Ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa B, usando 3-(6-aminopiridin-3-il)-*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamidato (2,4 g, 2,85 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 742.

Etapa C: 3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

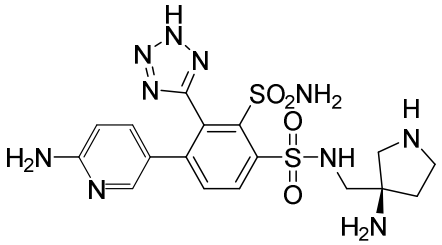
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa C, usando ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,40 g, 0,54 mmol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 955.

Etapa D: (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa D, usando 3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,28 g, 0,29 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 495; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,41 (m, 1H).

EJEMPLO 369

(*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H* -tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa C, usando ácido 4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-

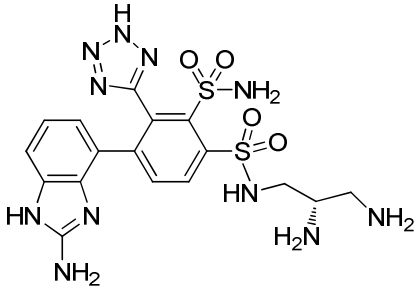
metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,40 g, 0,54 mmol) y 3-amino-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (0,17 g, 0,81 mmol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido: LCMS $[M + 1]^+$: 955.

Etapa B: (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-aminopirrolidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 250, etapa D, usando 3-amino-3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,26 g, 0,27 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 495; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,64-3,54 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H).

EJEMPLO 370

(*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4- metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo

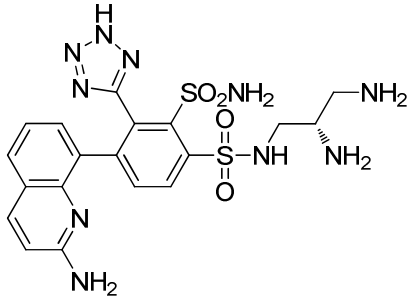
A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2- diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (1,0 g, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,32 g, 1,82 mmol), $Na_2CO_3$ (0,29 g, 2,73 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1102.

Etapa B: (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencil-*terc*-butilo (0,68 g, 0,62 mmol) se añadió HCl conc. (1 ml, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 3 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep XBridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 5 % de B en 12 min; Detector: 254 nm; Tiempo de retención: 6,54 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 508; RMN $^1H$ (400 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96-7,81 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 3,14-2,80 (m, 4H), 2,54-2,53 (m, 1H).

EJEMPLO 371

(*S*)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno -1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-aminoquinolin-8-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo

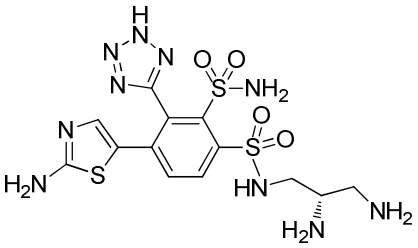
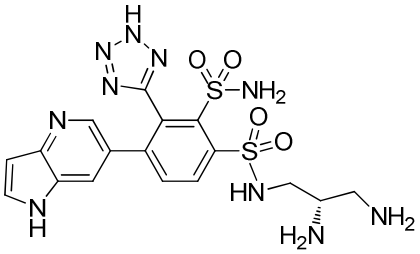
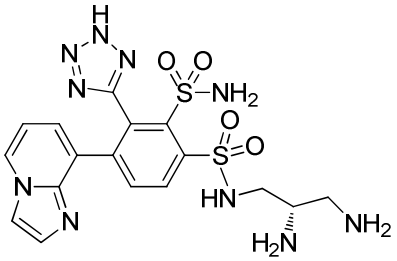
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo (0,80 g, 0,75 mmol) y ácido (2-aminoquinolin-8-il)borónico (0,35 g, 1,80 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1079.

Etapa B: (*S*)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (*S*)-di-*terc*-butil(3-(4-(2-aminoquinolin-8-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato (0,17 g, 0,16 mmol) en DCM (6,0 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 30 % de B en 8 min; 254/220 nm. Las fracciones que

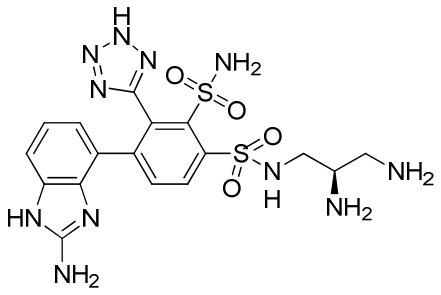
contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 519; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,10 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, $J$ = 7,9 Hz, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (t, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 6,39-6,27 (m, 2H), 5,85 (s a, 3H), 3,12-2,64 (m, 3H), 2,66-2,51 (m, 2H).

Los EJEMPLOS 372-374 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 371, partiendo de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*- tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-di-*terc*-butilo o *terc*-butil(3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*S*)-bencilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 372 |  | (*S*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 475 |
| 373 |  | (*S*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 493 |
| 374 |  | (*S*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 493 |

EJEMPLO 375

(*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo

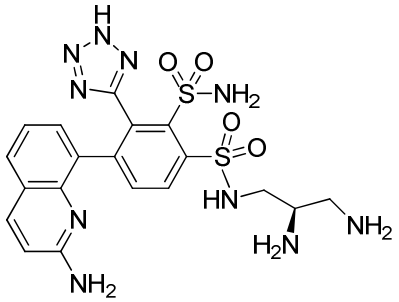
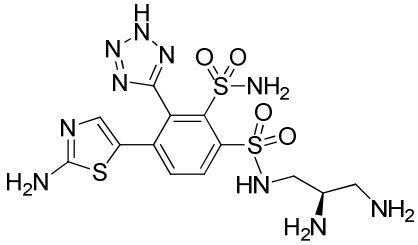
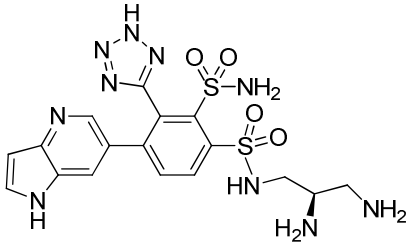
A una solución de (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo (1,0 g, 0,94 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (0,5 g, 2,82 mmol), $Na_2CO_3$ (0,29 g, 2,81 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,22 g, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en AE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1068.

Etapa B: (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (3-(4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo (0,80 g, 0,75 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a TFA (4 ml). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Atlantis Prep T3 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 50 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 5 % de B en 5 min; 254 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del

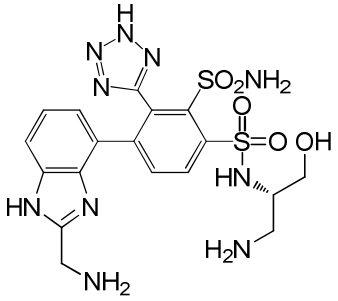
título: LCMS ([M + 1]$^+$: 508; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,17 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (t, $J$ = 7,5 Hz, 1H), 6,20 (s a, 3H), 6,02 (d, $J$ = 7,8 Hz, 1H), 3,09-2,83 (m, 4H), 2,65-2,61 (m, 1H).

Los EJEMPLOS 376-378 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 375, partiendo de (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) propano-1,2-diil)dicarbamato de (*R*)-di-*terc*-butilo y los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **LC/MS [M+H]$^+$** |
|---|---|---|---|
| 376 |  | (*R*)-4-(2-aminoquinolin-8-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| 377 |  | (*R*)-4-(2-aminotiazol-5-il)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 475 |
| 378 |  | (*R*)-*N*1-(2,3-diaminopropil)-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetraz ol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 493 |

EJEMPLO 379

(*S*)-*N*[1]-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (S)-((4-(4-(N-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,60 g, 0,89 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron (3-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)propil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,43 g, 1,33 mmol) y TEA (0,37 ml, 2,67 mmol) a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min 0 ºC. Después, se añadió NCS (0,24 g, 1,78 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con AE (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 1 00 ml), se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1117.

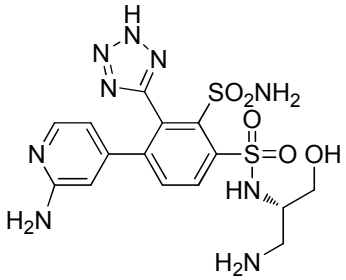
Etapa B: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (S)-((4-(4-(N-(1-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-hidroxipropan-2-il)sulfamoil)-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,31 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 15 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M + 1 523; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3COCD_3$ + DCl): δ 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,83-5,80 (d, *J* = 8,0 Hz,

1H), 5,58-5,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,34-2,32 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,88-1,85 (m, 1H).

EJEMPLO 380

(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H* -tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2- (4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (1,0 g, 1,00 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (3 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,41 g, 2,0 mmol), $Na_2CO_3$ (0,32 g, 3,01 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,23 g, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2CO_3$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 964.

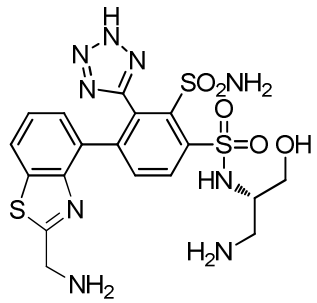
Etapa B: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de (2-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,50 g, 0,52 mmol) en TFA (5 ml) se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Select CSH Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 470; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 5,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,45-3,42

(m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 3,08-3,03 (m, 1H).

EJEMPLO 381

(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamato de (*S*)-bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamato de (*S*)-bencilo (1,7 g, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico (0,66 g, 3,41 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf) y $CH_2Cl_2$ (0,28 g, 0,34 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,54 g, 5,11 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en PE. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1020.

Etapa B: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 275, etapa B, usando (2-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,90 g, 0,88 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1083, 1085 (1:1).

Etapa C: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,60 g, 0,55 mmol) y precatalizador *t*-BuXPhos de 3ª Generación (0,09 g, 0,11 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió dicianocinc (0,13 g, 1,11 mmol). La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas

a 55 ºC durante 6 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1030.

Etapa D: (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxi propil)carbamato de (*S*)-bencilo

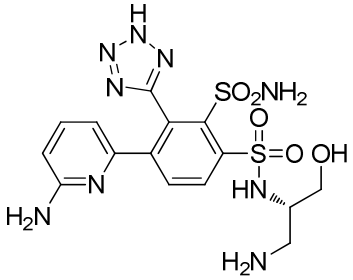
A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,20 g, 0,19 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$/C (Pd al 20 %, 1,48 mg, 9,71 µmol). La mezcla se desgasificó tres veces con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en atmósfera de hidrógeno (30 atm). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 900.

Etapa E: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol -4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución de (2-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-4-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (0,14 g, 0,13 mmol) en TFA (4 ml) se agitó a 60 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 21 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,25 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,02 (t, $J$ = 7,7 Hz, 1H), 6,57 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,82-3,39 (m, 3H), 2,96-2,79 (m, 2H).

EJEMPLO 382

(*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 246, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (1,50 g, 1,50 mmol) y ácido (6-bromopiridin-2-il)borónico (0,61 g, 3,01 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1027, 1029.

Etapa B: ((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamato de bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4 -(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-bencilo (1,10 g, 1,07 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron 3,4-dihidro-2*H*-pirano (0,18 g, 2,14 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (37 mg, 0,214 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con AE (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1111,1113 (1:1).

Etapa C: ((2*S*)-2-(4-(6-Aminopiridin-2-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamato de bencilo

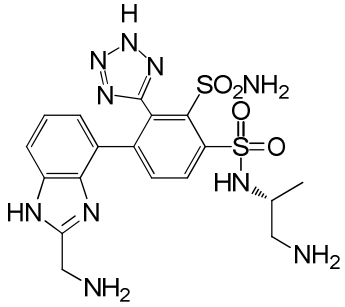
A una solución de ((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamato de bencilo (0,60 g, 0,540 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 2,2,2-trifluoroacetamida (0,61 g, 5,40 mmol), CuI (0,10 g, 0,54 mmol), $Cs_2CO_3$ (0,88 g, 2,70 mmol) y *N*1,*N*2-dimetiletano-1,2-diamina (95 mg, 1,08 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno y se irradió con microondas durante 3 horas a 100 ºC. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío, se diluyó con AE (150 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1048.

Etapa D: (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando ((2*S*)-2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(6-bromopiridin-2-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)propil)carbamato de bencilo (0,40 g, 0,360 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 7 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 4,75 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 470; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl) δ 8,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 2H).

EJEMPLO 383

(*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-[(2*R*)-2-[(2-{bis[(4-Metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[2-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il]-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno) sulfonamido]propil]carbamato de bencilo

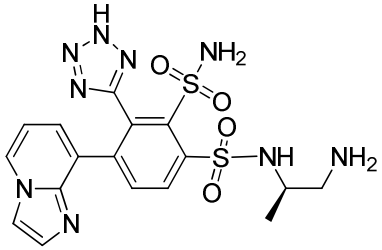
A una solución agitada de ácido 4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-2-(*N*-(4-metoxibencil)sulfamoílo)bencenosulfínico (0,60 g, 0,89 mmol) en THF (6 ml) se le añadieron 2-aminopropilcarbamato de (*R*)-bencilo (0,28 g, 1,34 mmol) y TEA (0,36 ml, 2,67 mmol) a 0 ºC. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 ºC. Después, se añadió NCS (0,24 g, 1,78 mmol) y la mezcla se agitó a 0 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con AE (100 ml) y después se calentó con salmuera (3 x 1 00 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1101.

Etapa B: (*R*)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-[(2*R*)-2-[(2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[2-({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}metil)-1*H*-1,3-benzodiazol-4-il]-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno) sulfonamido]propil]carbamato de bencilo (0,30 g, 0,27 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Shield RP18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 5 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 5,4 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 507. RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 2,99-2,98 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

EJEMPLO 384

(*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H* -tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3 -(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,75 g, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) y agua(2,5 ml) se le añadieron ácido imidazo[1,2-a]piridin-8-ilborónico (0,25 g, 1,53 mmol), $Na_2CO_3$ (0,24 g, 2,29 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,13 g, 0,15 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 130 ºC durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE. Las fracciones que

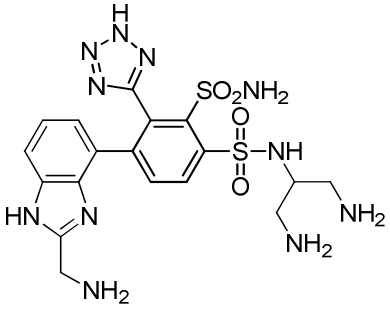
contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 972.

Etapa B: (*R*)-*N*1-(1-aminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Una solución agitada de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propil)carbamato de (*R*)-bencilo (0,30 g, 0,31 mmol) en TFA (2 ml) se agitó durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 3 ml) al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep Amide OBD 19 x 150 mm, 5 µm, 13 nm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 90 % de B a 80 % de B en 8 min; Detector: 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,15 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 478; RMN $^1H$ (300 MHz, $CD_3OD$ + DCl) δ 8,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 6,95-6,79 (m, 2H), 3,98-3,69 (m, 1H), 3,10 (dd, *J* = 13,2 Hz, 4,2 Hz, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

EJEMPLO 385

4-(2-(Aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1,3-diaminopropan -2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2',3'-Diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3- diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (4,00 g, 3,80 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,87 g, 0,75 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)benceno-1,2-diamina (2,20 g, 9,41 mmol) y $Na_2CO_3$ (1,20 g, 11,3 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 400 ml) y salmuera (3 x 400 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

Etapa B: *N*-[2-({4-[2-amino-3-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6- tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno}sulfonamido)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}propil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-(2',3'-diamino-3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (1,0 g, 0,96 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,17 g, 0,96 mmol), HATU (1,10 g, 2,9 mmol) y TEA (0,40 ml, 2,88 mmol) a temp. ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó durante una noche a temp. ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 ml) y después se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1200.

Etapa C: *N*-{[4-(4-{[1,3-bis({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino})propan-2-il]sulfamoil} -2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9- pentaen-3-il]-3-{[(4-metoxifenil)metoxi]({[(4-metoxifenil)metil]amino}) sulfinil}fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

Una solución de *N*-[2-({4-[2-amino-3-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino} acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11- metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno}sulfonamido)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}propil]carbamato de *terc*-butilo (0,89 g, 0,74 mmol) en AcOH (8 ml) se agitó durante 0,5 horas a 60 ºC. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1182.

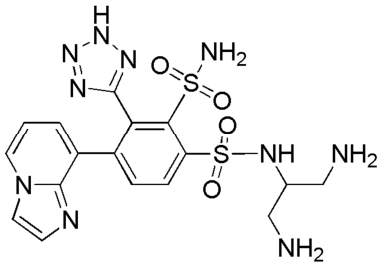
Etapa D: 4-(2-(Aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando *N*-{[4-(4-{[1,3-bis({[(*terc*-butoxi)carbonil]amino})propan-2-il]sulfamoil}-3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (0,85 g, 0,72 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B:

ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 17,5 % de B en 6 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 522; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,93-2,75 (m, 4H).

EJEMPLO 386

*N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*- tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: Di-*terc*-butil(2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato

A una solución de (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (0,70 g, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadieron ácido imidazo[1,2-*a*]piridin-8-ilborónico (0,11 g, 0,66 mmol), $Na_2CO_3$ (0,21 g, 1,98 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,11 g, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se irradió con microondas a 130 ºC durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y después se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1054.

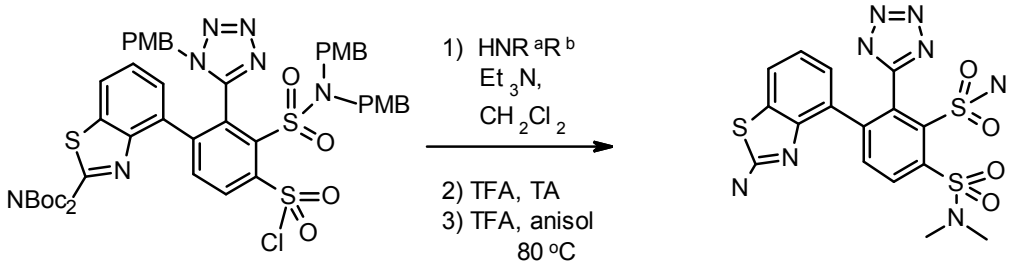
Etapa B: *N*1-(1,3-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 244, etapa C, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (0,24 g, 0,23 mmol). El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua con 10 mmol/l de $NH_4HCO_3$, Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 3 % de B a 33 % de B en 10 min; Detector: 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título:

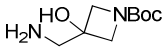
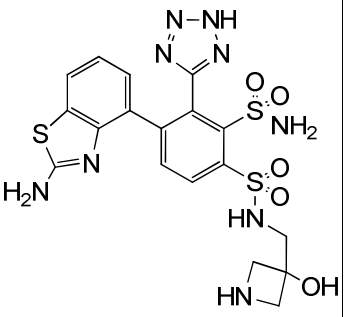
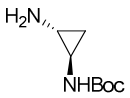
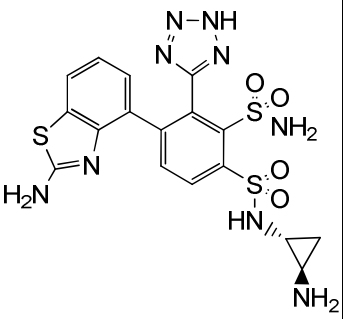
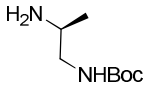
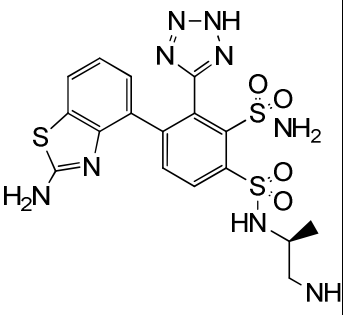
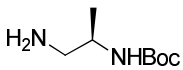
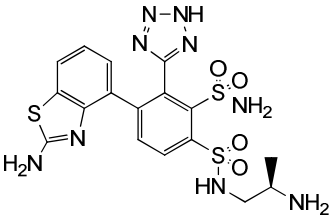
LCMS $[M + 1]^+$: 493; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$ + DCl): δ 8,88-8,84 (m, 1H), 8,69 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 8,43 (d, $J$ = 2,1 Hz, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 7,41-7,27 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H).

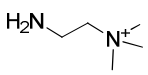
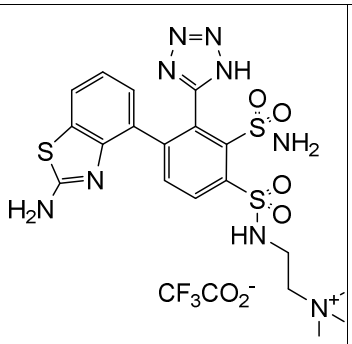
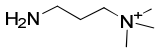
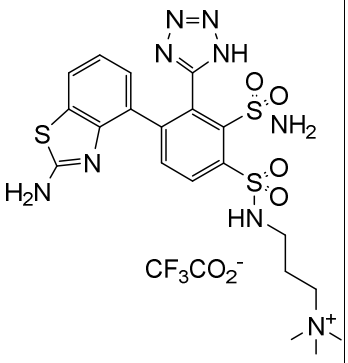
EJEMPLOS 387-392

Procedimiento general para la preparación paralela de sulfonamida Ejemplos 387-392:



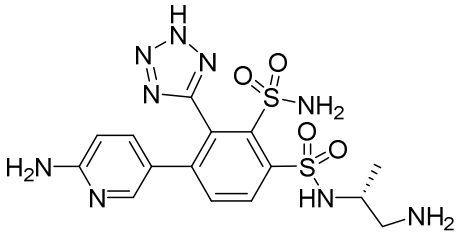

En un conjunto de viales que contenían cada uno la amina disponible en el mercado o conocida necesaria (0,13 mmol) se añadió una solución del cloruro de sulfonilo (45 mg, 0,044 mmol) seguido de $Et_3N$ (0,018 ml, 0,13 mmol). Los viales se taparon y las mezclas se agitaron a TA durante 5 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió TFA (0,5 ml) y las mezclas se agitaron a TA durante 1,5 horas. Después de este tiempo, a cada vial se le añadió tolueno (1 ml) y las mezclas se concentraron al vacío. Después, en cada vial se añadió TFA (1,0 ml) y anisol (0,019 ml, 0,17 mmol). Los viales se taparon y las mezclas de reacción se calentaron a 80 ºC con agitación durante 45 minutos. Después de este tiempo, las mezclas de reacción se concentraron al vacío. Después, los residuos en bruto se disolvieron en DMSO (1,0 ml) y se filtraron. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa desencadenada en masa [Columna Waters Sunfire C18, 5 µm, 19 x 100 mm, usando un intervalo de gradiente del 8-10 % inicial al 21-36 % final de MeCN (TFA al 0,1 %) en agua (TFA al 0,1 %), 25 ml/min, 8-12 min de tiempo de realización] para proporcionar los EJEMPLOS 387-392.

| Ej. nº | $HNR^aR^b$ | Estructura | Nombre | Masa Calc. $[M+H]^+$ | LC/MS m/e $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 387 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(3-hidroxiazetidin-3-il)metil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 538,1 | 538,1 |
| 388 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(1R,2R)-2-aminociclopropil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 508,1.1 | 508,1 |
| 389 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(1S)-2-amino-1-metiletil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510,1 | 510,1 |
| 390 |  |  | 4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-$N^1$-[(2R)-2-aminopropil]-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510,1 | 510,1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 391 |  |  | trifluoroacetato de 2-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-N,N,N-trimetiletanaminio | 539,0 | 539,0 |
| 392 |  |  | trifluoroacetato de 3-({[4-(2-amino-1,3-benzotiazol-4-il)-2-sulfamoil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]sulfonil}amino)-N,N,N-trimetilpropan-1-aminio | 553,0 | 553,0 |

EJEMPLO 393

(*R*)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo

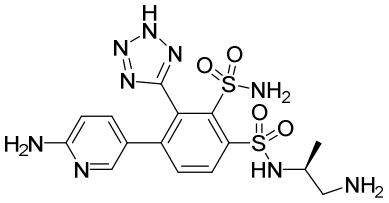
Un matraz cargado con (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (4 g, 4,22 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,857 g, 8,44 mmol), carbonato sódico (1,342 g, 12,66 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (0,689 g, 0,844 mmol), dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se cerró herméticamente y se desgasificó. La mezcla resultante se calentó durante una noche a 80 ºC. La

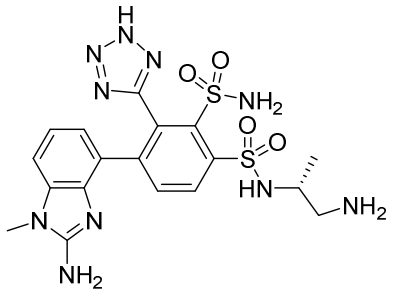
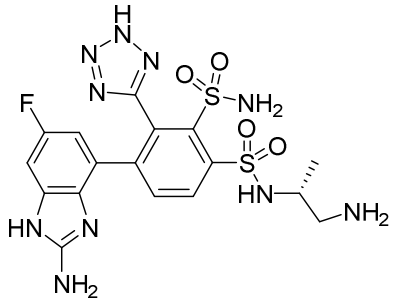
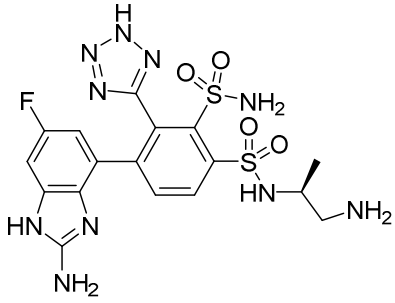
mezcla de reacción se filtró sobre CELITE para retirar el paladio. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al (0-10)%/DCM como fase móvil para proporcionar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 914,80.

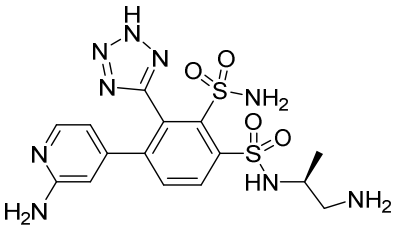
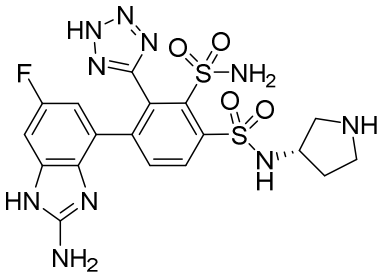
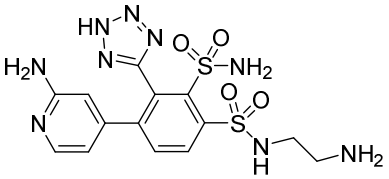
Etapa B: (*R*)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

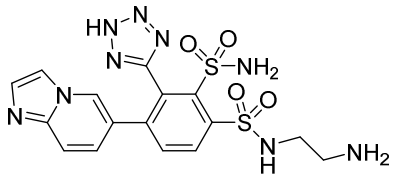
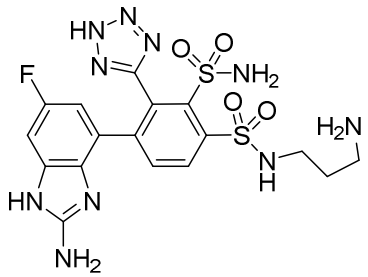
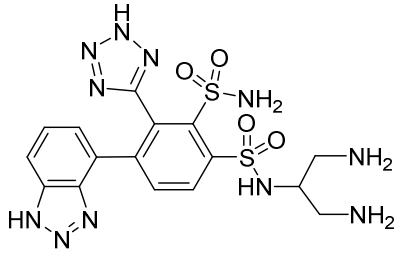
A la solución de (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 3,83 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron anisol (2 g, 18,5 mmol) y TFA (10 g, 87,7 mmol) a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Después de retirar el volátil, el residuo se trató con una columna de intercambio iónico SCX (carga de la muestra y aclarado con MeOH, aclarado del producto con amoniaco 7 N en MeOH) para dar una amina libre. El residuo se disolvió en TFA (10 g, 87,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 1,0 hora. Después de retirar el volátil, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN al 0-30 %/agua como eluyente, hidróxido de amonio al 0,05 % como aditivo) para dar el producto deseado. LC/MS $[M+H]^+$: 454,30.

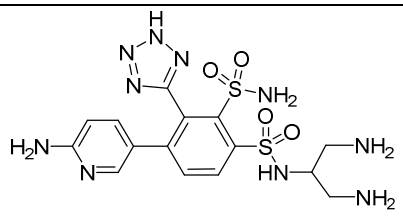
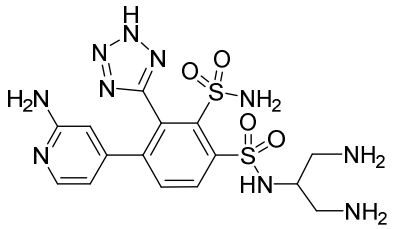
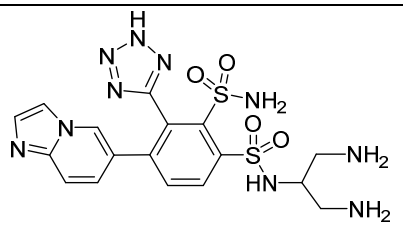
Los siguientes EJEMPLOS de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 393, partiendo del ácido borónico o éster borónico y yoduro de arilo correspondientes que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

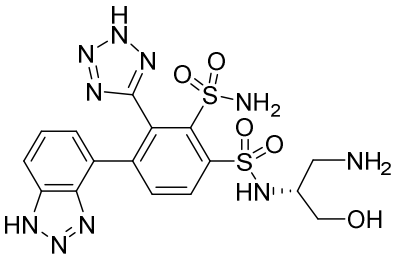
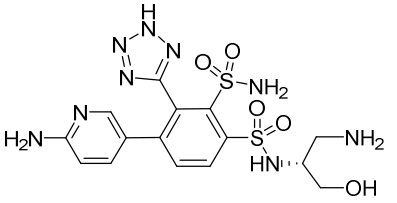
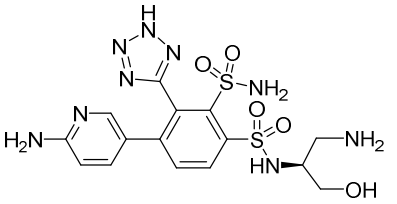
| **Ej. n.º** | **Intermedios** | **Estructura/Nombre** | **LC/MS** |
|---|---|---|---|
| 394 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+H]+ : 454,26 |

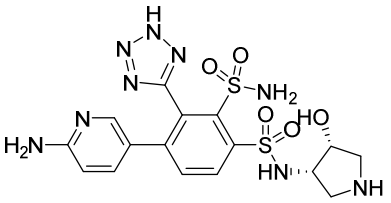
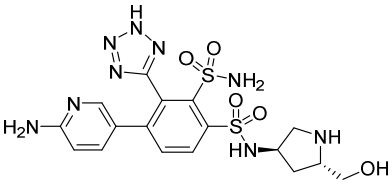
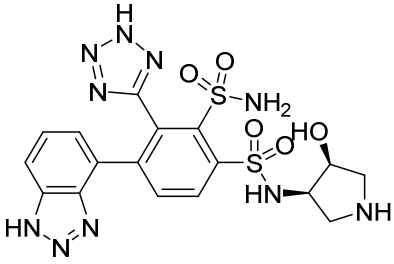
| | | | |
|---|---|---|---|
| 395 | ácido (2-amino-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-4-(2-amino-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+H]+: 507,34 |
| 396 | ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+H]+: 511,37 |
| 397 | ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 511,59 |

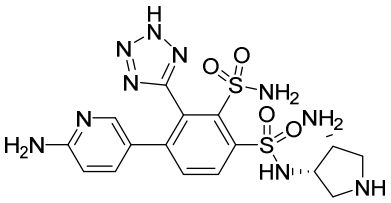
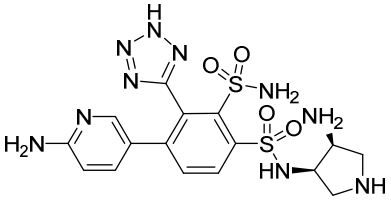
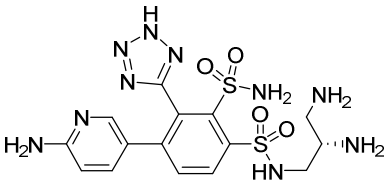
| | | | |
|---|---|---|---|
| 398 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(1-aminopropan-2-il)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 454,27 |
| 399 | ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y (*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*S*)-4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 523,38 |
| 400 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo |  $N^1$-(2-aminoetil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 440,18 |

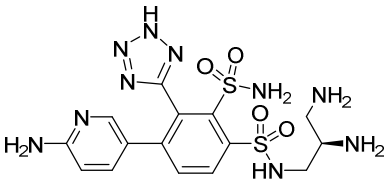
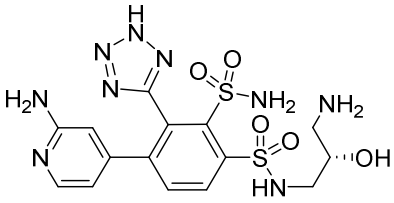
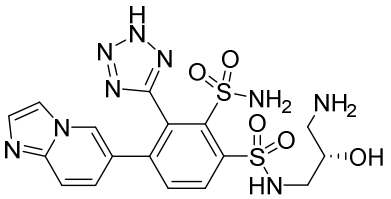
| | | | |
|---|---|---|---|
| 401 | 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinaamina y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo |  $N^1$-(2-aminoetil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 464,18 |
| 402 | ácido (2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propil)carbamato de *terc*-butilo |  4-(2-amino-6-fluoro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(3-aminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 511,00 |
| 403 | ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo |  4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 494,55 |

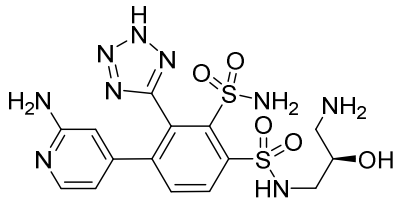
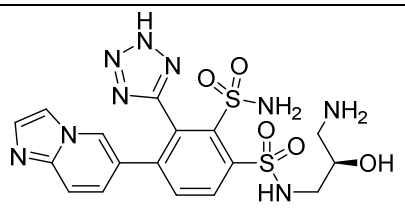
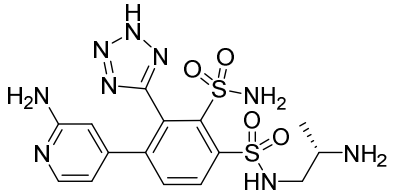
| | | | |
|---|---|---|---|
| 404 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo |  4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 469,24 |
| 405 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo |  4-(2-aminopiridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 469,25 |
| 406 | 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinaamina y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo |  $N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 493,10 |

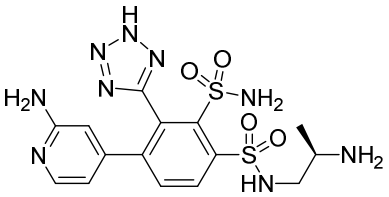
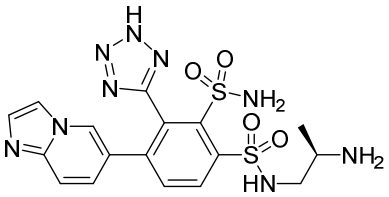
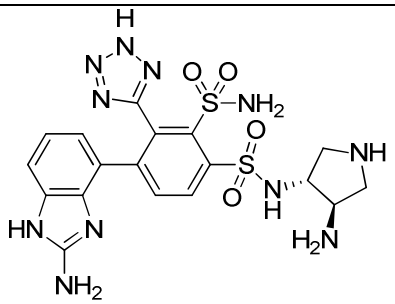
| | | | |
|---|---|---|---|
| 407 | ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 495,43 |
| 408 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 470,46 |
| 409 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 470,41 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 410 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-((3*S*,4*R*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 482,49 |
| 411 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,4*R*)-4-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-((3*R*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 496,52 |
| 412 | ácido (1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)borónico y (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*S*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-1,2,3-triazol-5-il)fenil)sulfonamido)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(1*H*-benzo[*d*][1.2.3]triazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 507,25 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 413 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*S*,4*R*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 481,42 |
| 414 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-((2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-((3*R*,4*S*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 481,43 |
| 415 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*S*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*S*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo |  (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 469,55 |

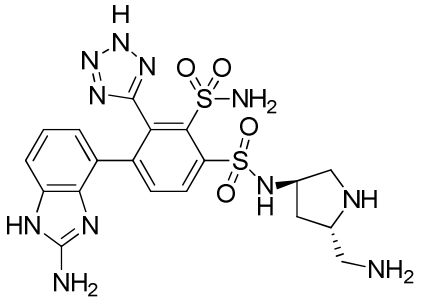
| | | | |
|---|---|---|---|
| 416 | 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*R*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo y (3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,2-diil)(*R*)-dicarbamato de bencil-*terc*-butilo |  (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-$N^1$-(2,3-diaminopropil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 469,37 |
| 417 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 470,17 |
| 418 | 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinaamina y (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 494,26 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 419 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 470,20 |
| 420 | 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinaamina y (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 494,20 |
| 421 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*S*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo |  (*S*)-$N^1$-(2-aminopropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 454,36 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 422 | 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina y (*R*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(2-aminopropil)-4-(2-aminopiridin-4-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 454,17 |
| 423 | 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridinaamina y (*R*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(1-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-$N^1$-(2-aminopropil)-4-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 478,20 |
| 424 | ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico y (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (3*R*,4*R*)-3-(((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | [M+1]+: 520,29 |

EJEMPLO 425

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((3*R*,5*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una suspensión de 4-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo y 4-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,4*R*)-*terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 101, 1400 mg, 1,251 mmol), carbonato sódico (398 mg, 3,75 mmol), ácido (2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)borónico (332 mg, 1,877 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (204 mg, 0,250 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se calentó a 100 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se cromatografió a través de gel de sílice eluyendo con MeOH al 0-20 % en DCM para dar el producto deseados. LCMS: 1124,9.

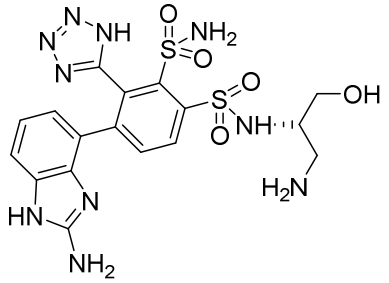
Etapa B: 3-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-6-((((3*R*,5*S*)-5-(aminometil)pirrolidin-3-il)amino)sulfinil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida

A una solución de (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (2*S*,4*R*)-4-(((4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfinil)amino)-2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,179 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrazina (17,18 mg, 0,536 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 ºC durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de metanol y se filtró a través de una columna de resina de intercambio iónico de 10 ml Agilent BE-SCX y se lavó con amoniaco 7 N en metanol. El filtrado

se concentró, después se disolvió en TFA (5 ml) y se calentó a 80 ºC durante 1 h. El análisis por CL-EM mostró que la desprotección se había completado. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por Gilson (Acetonitrilo al 3-60 % en agua con amoniaco al 0,1 %) para dar el compuesto del título. LC/MS $[M+H]^+$: 534,37.

EJEMPLO 426

(*S*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (*S*)-(2-((4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo

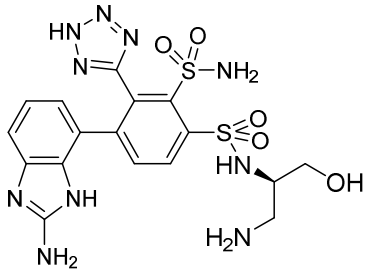
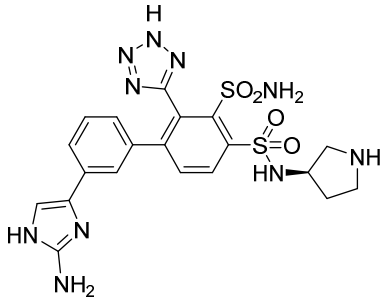
Se pusieron en un vial de reacción ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico (445 mg, 2,51 mmol), (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (EJEMPLO DE REFERENCIA 88; 1010 mg, 1,048 mmol), carbonato sódico (222 mg, 2,096 mmol), Pd (dppf)$Cl_2$ (153 mg, 0,210 mmol). Se añadieron dioxano (7859 µl) y agua (2620 µl). La reacción se desgasificó y después se calentó a 80 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-100 %/EtOH (3/1) a hexano) para dar los compuestos del título (mezcla de dos regioisómeros de tetrazol). LC/MS [M+H]+: 969,8.

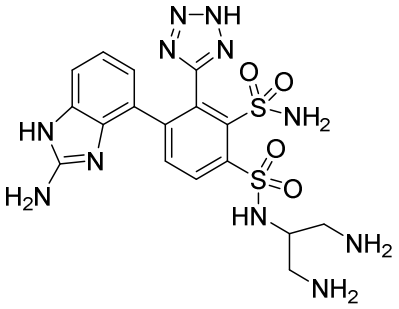
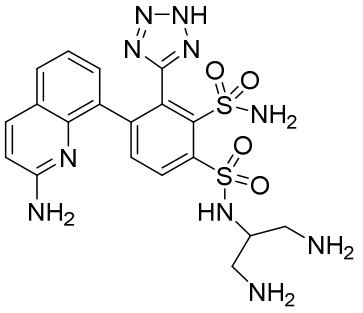
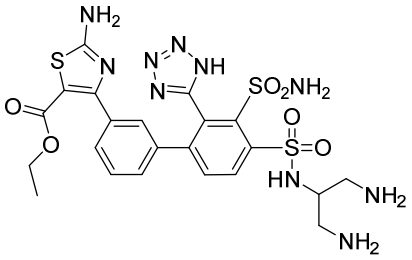
Etapa B:(*S*)-4-(2-Amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

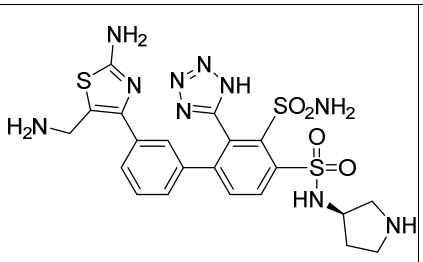
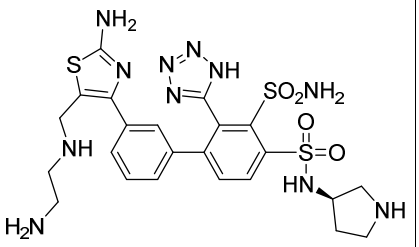
Una solución de (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-(2-((4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo (283 mg, 0,292 mmol) se agitó en TFA/DCM (1/1, 2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se co-evaporó 3 veces con tolueno. El residuo se disolvió de nuevo en TFA y se calentó a 80 ºC durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO (4 ml) y se

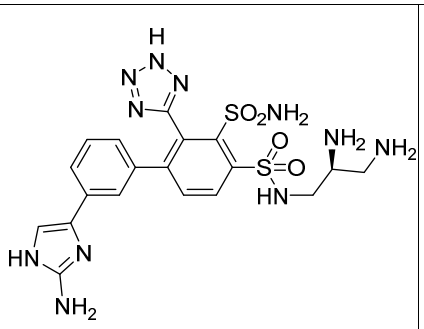
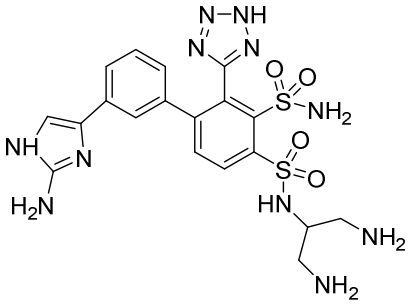
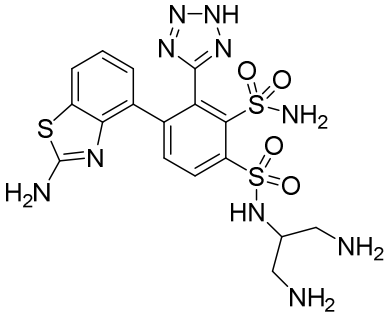
purificó por Gilson ($CH_3CN$ al 3-45 %/agua con TFA al 0,05 %). Las fracciones correctas se combinaron y se concentraron, se redisolvieron en $CH_3CN$ y se añadieron 300 µl de HCl 1,25 M en MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió agua. El producto se liofilizó para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 509,3.

Los EJEMPLOS de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para (*S*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (inmediatamente ante), partiendo de los ácidos borónicos o ésteres borónicos correspondientes y de las yodoaril sulfonamidas correspondientes, que se prepararon como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Intermedios** | **Estructura/Nombre** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 427 | ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico; (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo y (*R*)-(2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)-3-hidroxipropil)carbamato de *terc*-butilo |  (*R*)-4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 509 |
| 428 | ácido (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)borónico; (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*R*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-$N^4$-(pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 531 |

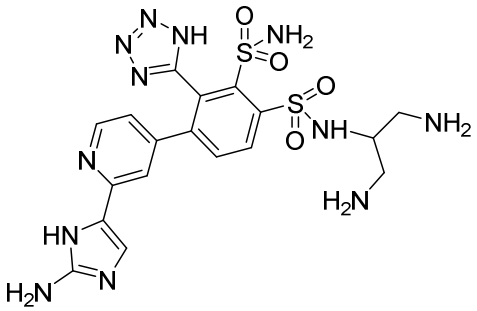
| | | | |
|---|---|---|---|
| 429 | ácido (2-amino-1*H*-benzo[d]imidazol-4-il)borónico; (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo |  <br>4-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 508 |
| 430 | ácido (2-aminoquinolin-8-il)borónico; (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo |  <br>4-(2-aminoquinolin-8-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |
| 431 | ácido (3-(2-amino-5-(etoxicarbonil)tiazol-4-il)fenil)borónico; (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo |  <br>etilo 2-amino-4-(4'-(N-(1,3-diaminopropan-2-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)tiazol-5-carboxilato | 623 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 432 | ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico; (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de <u>*terc*</u>-butilo y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*R*)-3'-(2-amino-5-(aminometil)tiazol-4-il)-$N^4$-(pirrolidin-3-il)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 578 |
| 433 | ácido (3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-(((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)metil)tiazol-4-il)fenil)borónico; (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo |  (*R*)-3'-(2-amino-5-(((2-aminoetil)amino)metil)tiazol-4-il)-$N^4$-(pirrolidin-3-il)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 620 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 434 | ácido (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)borónico; (*S*)-$N^1$-(2,3-diaminopropil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida y (*S*)-$N^1$-(2,3-diaminopropil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida |  (*S*)-3'-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)-$N^4$-(2,3-diaminopropil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 534 |
| 435 | ácido (3-(2-amino-1*H*-imidazol-4-il)fenil)borónico; (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo |  3'-(2-amino-1H-imidazol-4-il)-N4-(1,3-diaminopropan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 534 |
| 436 | ácido (2-aminobenzo[*d*]tiazol-4-il)borónico; (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo |  4-(2-aminobenzo[d]tiazol-4-il)-N1-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 525 |

EJEMPLO 437

4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-((2-(*N,N*-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cloropiridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cloropiridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

Se pusieron en un vial de reacción $Pd(dppf)Cl_2$ (103 mg, 0,141 mmol), carbonato sódico (299 mg, 2,82 mmol), ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (244 mg, 1,552 mmol) y (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo (1500 mg, 1,411 mmol). Se añadieron dioxano (10 ml) y agua (3,5 ml). La reacción se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 4 horas. La reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano al 0-60 %/EtOAc) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 1048,9.

Etapa B: 3-(Tributilestanil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina

Se disolvió 3-bromoimidazo[1,2-*a*]pirimidina (1,27 g, 6,41 mmol) en THF anhidro (32,1 ml) y se enfrió a -78 ºC. Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (3,53 ml, 7,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 ºC durante 10 minutos y después se añadió tributilcloroestanano (2,422 g, 7,44 mmol). La mezcla se agitó a -78 ºC durante 10 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 % a EtOAc al 90 %/EtOH (3/1) sobre hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 410,4.

Etapa C: (2-((2-(*N,N*-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

se añadieron (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-

*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (0,899 g, 0,857 mmol) en DMF(3 ml) a 3-(tributilestanil)imidazo[1,2-*a*]pirimidina (0,25 g, 0,612 mmol), seguido de PaladioTetraquis (0,071 g, 0,061 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 ºC durante 3 horas. La reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 % a EtOAc al 90 %/EtOH ((3/1) sobre hexano) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 1132,1.

Etapa D: (2-((4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo

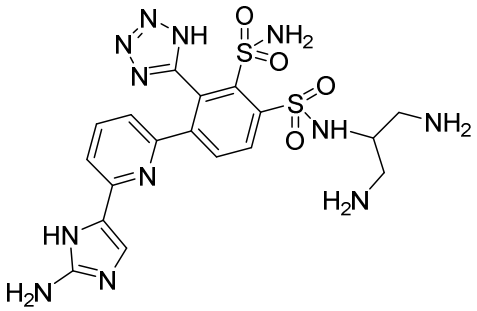
Se disolvieron (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (89 mg, 0,079 mmol) en EtOH (1 ml). Se añadieron hidrazina (24,69 µl, 0,787 mmol) y agua (25 µl). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción bruta se concentró y se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1096,1.

Etapa E: 4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se agitaron (2-(4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (86 mg, 0,079 mmol) en DCM/TFA (2 ml/1 ml) a temp. ambiente durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó 3 veces con tolueno. El residuo se calentó en TFA puro (2 ml) a 80 ºC durante 45 minutos. La reacción se concentró y el residuo se purificó con Gilson ($CH_3CN$ al 2-30 %/agua con TFA al 0,1 %) y las fracciones correctas se concentraron y se convirtieron en la base libre por purificación de nuevo con Gilson ($CH_3CN$ al 2-30 %/agua con $NH_4OH$ al 0,1 %). Las fracciones correctas se concentraron y se liofilizaron para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 535,7.

EJEMPLO 438

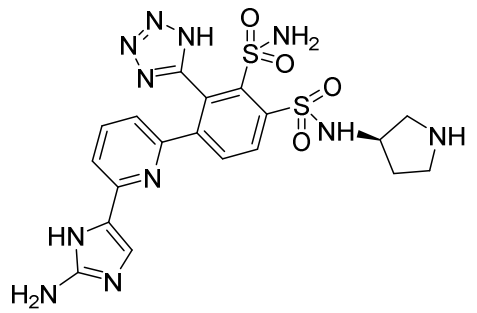
4-(6-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la síntesis de 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (EJEMPLO 437) partiendo de ácido (6-cloropiridin-2-il)borónico y (2-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo y (2-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)propano-1,3-diil)dicarbamato de *di-terc*-butilo. LC/MS [M+H]+: 535,4.

EJEMPLO 439

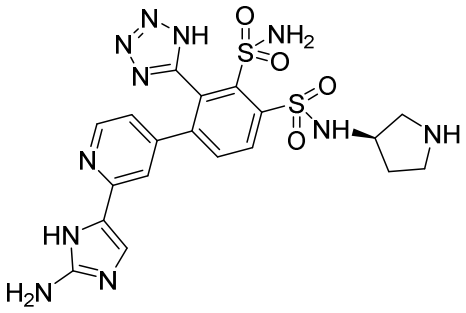
(*R*)-4-(6-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la síntesis de 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida, partiendo de ácido (6-cloropiridin-2-il)borónico y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS [M+H]+: 532,5.

EJEMPLO 440

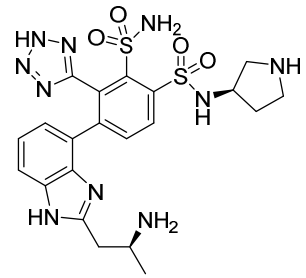
(*R*)-4-(2-(2-Amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(pirrolidin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la síntesis de 4-(2-(2-amino-1*H*-imidazol-5-il)piridin-4-il)-$N^1$-(1,3-diaminopropan-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida (Ejemplo 12), partiendo de ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y (*R*)-3-((2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. LC/MS [M+H]+: 532,2.

EJEMPLO 441

4-(2-((S)-2-Aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 2',3'-Diamino-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

Una suspensión de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (8 g, 9,13 mmol), 2-nitro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (7,24 g, 27,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,055 g, 0,913 mmol) y carbonato sódico (2,90 g, 27,4 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (30 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró para dar una mezcla aproximadamente 1:1 de 3'-amino-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-2'-nitro-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida y 2',3'-diamino-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-

tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida que se separó mediante una columna ISCO (220 g, 0-30 %, 30 %, 30-100 % de EtOAc en Hexano). LC/MS [M+H]+: 856 y 886.

Etapa B: (S)-(4-((2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron 2',3'-diamino-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida (1,5 g, 1,752 mmol), ácido (S)-3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoico (0,5 g, 2,46 mmol) y EDC (0,381 g, 2,452 mmol) a un matraz de 100 ml con 50 ml de DCM con la excepción de que se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,321 g, 2,63 mmol) después de un minuto de agitación. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución de reacción se lavó con $KHSO_4$ y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró para dar un sólido que se llevó a la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1042

Etapa C: (S)-(1-(4-(3-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió (S)-(4-((2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-4-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,752 g, 1,824 mmol) en ácido acético (40 ml) y se agitó a 60 ºC durante dos horas. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano/EtOAc. LC/MS [M+H]+: 1024

Etapa D: Ácido 2-(N,N-Bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

Se disolvió (S)-(1-(4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,43 g, 1,397 mmol) en 40 ml de THF, a lo que se le añadió TBAF 1 M (7 ml, 7 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se lavó con $KHSO_4$, se extrajo con acetato de etilo y se secó ($MgSO_4$). El disolvente se retiró para dar un sólido. LC/MS [M+H]+: 924

Etapa E: (R)-3-((2-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

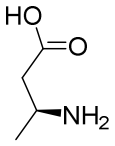
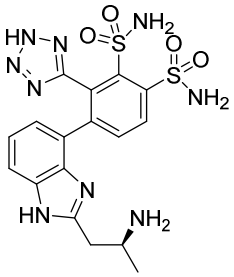
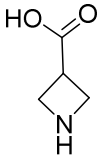
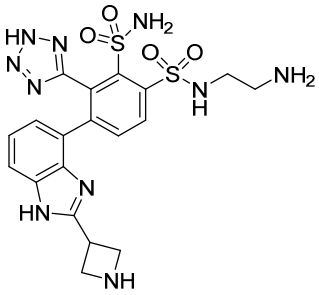
Se añadieron ácido 2-(N,N-Bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,2 g, 0,217 mmol), (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,121 g, 0,65 mmol), TEA (0,091 ml, 0,650 mmol) y NCS (0,087 g, 0,650 mmol) a un matraz

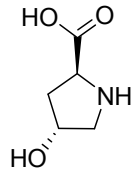
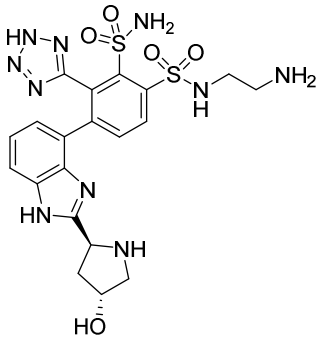
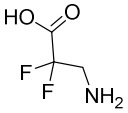
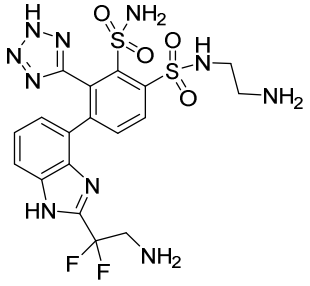
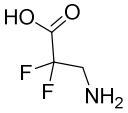
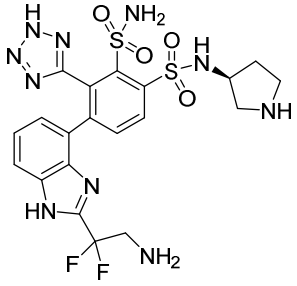
de 50 ml con 15 ml de THF y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó con $Na_2S_2O_3$ acuoso durante 30 minutos y se diluyó con éter. La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1108.

Etapa F: 4-(2-((S)-2-Aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se disolvió (R)-3-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (240 mg, 0,217 mmol) en 10 ml de DCM, a lo que se le añadieron 3 gotas de anisol. Después de esto, se añadieron 2 ml de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas en forma de una solución. El disolvente se retiró, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo al vacío. Se añadieron 5 ml de TFA y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto en forma de un lodo que se purificó por HPLC RP HPLC Gilson (agua al 3-37 % en acetonitrilo con $NH_4OH$ al 0,05 %). LC/MS [M+H]+: 274 (dicatión).

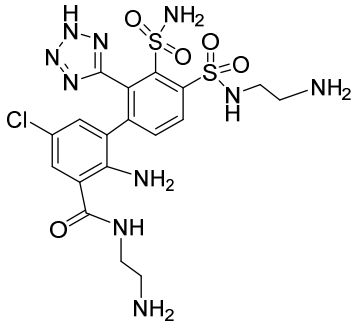
Los compuestos de la siguiente tabla se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para 4-(2-((S)-2-Aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-((R)-pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida usando los ácidos carboxílicos indicados como MP.

| **Ej. nº** | **MP** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS [M+H]$^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 442 |  |  | (S)-4-(2-(2-aminopropil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 478 |
| 443 |  |  | N1-(2-aminoetil)-4-(2-(azetidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 444 |  |  | N1-(2-aminoetil)-4-(2-((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 549 |
| 445 |  |  | 4-(2-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(2-aminoetil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 543 |
| 446 |  |  | (S)-4-(2-(2-amino-1,1-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 569 |

EJEMPLO 447

2-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-cloro-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: 2-Amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

Una suspensión de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (7 g, 7,99 mmol), 2-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (6,64 g, 23,98 mmol),

tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,924 g, 0,799 mmol) y carbonato sódico (2,54 g, 23,98 mmol) en dioxano (120 ml) y agua (40 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó con una columna ISCO (220 g, 0-30 %, 30 %, 30 %-100 % de EtOAc en Hexano). LC/MS [M+H]+: 899,53.

Etapa B: Ácido 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

A una solución de 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 2,002 mmol) en THF (20,00 ml) y MeOH (20 ml) se le añadió LiOH (10,01 ml, 20,02 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 885,52

Etapa C: (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,650 g, 3,39 mmol), ácido 2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (1,5 g, 1,695 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,543 g, 3,39 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,207 g, 1,695 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con éter (80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1027,73

Etapa D: Ácido 2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico

Una solución de (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4'-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-ilcarboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,73 g, 1,684 mmol) en THF (50 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio (6,74 ml, 6,74 mmol) a temp. ambiente en una atmósfera de N2 durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó dos veces con $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 927,59.

Etapa E: (2-(2-Amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-cloro-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

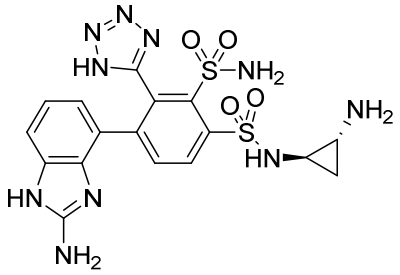
A una solución de ácido 2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfínico (0,8 g, 0,863 mmol), (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,415 g, 2,59 mmol) y trietilamina (0,361 ml, 2,59 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NCS (0,346 g, 2,59 mmol) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter (60 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con $Na_2CO_3$ 1 M, $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. LC/MS [M+H]+:1085,75. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80 g ISCO, 0-40 %, 40 %, después 40-100 % de EtOAc en Hexano). El compuesto purificado mostró LC/MS [M+H]+:1119,79: el exceso de NCS se hizo reaccionar en columna con (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo para formar (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-cloro-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo.

Etapa F: 2-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-cloro-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Se disolvió (2-(2-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-5-cloro-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,41 g, 0,366 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó con 5 ml de TFA en presencia de 0,2 ml de anisol durante 3 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se separó en una columna de intercambio iónico (lavada primero con metanol, lavada después con $NH_3$ 7 N en metanol para recoger el producto deseado). El compuesto de la columna de intercambio iónico se calentó a 90 ºC en TFA (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente durante 60 minutos. El TFA se retiró y el material en bruto se purificó por Gilson (AcCN al 5-47 % en agua con TFA al 0,05 %) para dar una mezcla de 2-amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-5-cloro-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida y N1-(2-aminoetil)-4-(3-(2-aminoetil)-6-cloro-4-oxo-2-(trifluorometil)-3,4-dihidroquinazolin-8-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida. La solución se concentró. El residuo se separó por TLC preparativa (1:1 de DCM:$NH_3$ 7 N en metanol). LC/MS [M+H]+: 559,38 y 637,43.

EJEMPLO 448

4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,169 mmol) en THF (10 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,372 ml, 0,372 mmol) (1,0 M en THF) a 0 ºC en una atmósfera de $N_2$. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de DCM, seguido de la adición secuencial de ((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)carbamato de *terc*-butilo (0,044 g, 0,254 mmol), trietilamina (0,034 g, 0,339 mmol), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (4,14 mg, 0,034 mmol) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,045 g, 0,339 mmol). La mezcla de reacción se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con Metanol al 0-10 % en DCM para dar los compuestos del título. $[M+H]^+$: 1251,56.

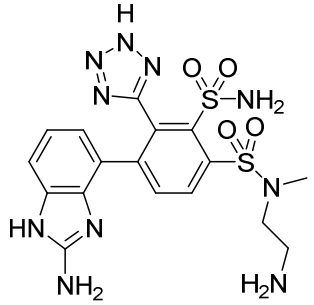
Etapa B: 4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-((1*R*,2*R*)-2-aminociclopropil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A la solución de 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(3-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-((((1*R*,2*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropil)amino)sulfonil)-2-(2-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-(bis(*terc*-butoxicarbonil)amino)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (98 mg, 0,078 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadieron anisol (85 mg, 0,783 mmol) y TFA (893 mg, 7,83 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Después de retirar el volátil, el residuo se trató con una columna de intercambio iónico SCX (carga de la muestra y aclarado con MeOH, aclarado del producto con amoniaco 7 N en MeOH) para dar una amina

libre. El residuo se disolvió en TFA (893 mg, 7,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 0,5 horas. Después de retirar el volátil, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (ACN al 0-30 %/agua como eluyente, hidróxido de amonio al 0,05 % como aditivo) para dar el producto deseado. LC/MS $[M+H]^+$: 491,37.

EJEMPLO 449

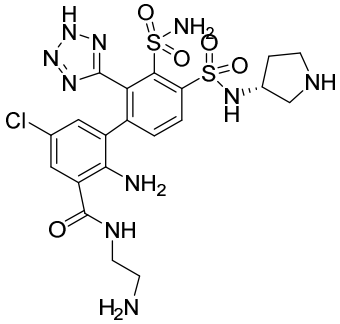
4-(2-amino-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-$N^1$-(2-aminoetil)-$N^1$-metil-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Este compuesto se preparó de una forma análoga al EJEMPLO 448, partiendo de (2-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo. LC/MS $[M+H]^+$: 493,38.

EJEMPLO 450

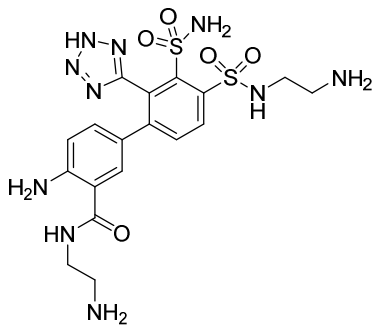
(R)-2-Amino-N-(2-aminoetil)-5-cloro-4'-(N-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el EJEMPLO 447 usando (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo para preparar la sulfonamida. LC/MS [M+H]+: 586.

EJEMPLO 451

4-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida



Etapa A: 4-Amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

Se añadieron (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 1,071 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,025 g, 0,021 mmol), carbonato sódico (0,34 g, 3,21 mmol) y 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,891 g, 3,21 mmol) a un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Después, el matraz se puso en atmósfera de nitrógeno y se añadió el disolvente. La reacción se agitó durante una noche a 80 ºC. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró para dar un lodo que se purificó mediante una columna (acetato de etilo en hexano 0 - 30 mantenido al 30 – 100 %) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 958

Etapa B: ácido 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

Se disolvió 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (1 g, 1,025 mmol) en metanol y dioxano, se añadió LiOH 1 M (5,22 ml, 5,22 mmol) y se agitó a 70 ºC durante una noche. La solución se acidificó con HCl 2 M y el disolvente orgánico se retiró al vacío. Después, los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo, se secaron y el disolvente se retiró para dar un sólido. LC/MS [M+H]+: 943.

Etapa C: (2-((4'-Amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron ácido 4-amino-3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (0,13 g, 0,138 mmol), (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,055 g, 0,345 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,025 g, 0,207 mmol), N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,053 g, 0,345 mmol) a un matraz de 50 ml con 20 ml de DCM con la excepción de que se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina después de un minuto de

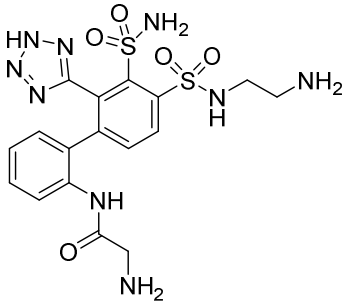
agitación. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la solución de reacción se lavó con $KHSO_4$ y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío para dar el producto que se llevó a la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1086

Etapa D: 4-Amino-N-(2-aminoetil)-4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-carboxamida

Se disolvió (2-((4'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,138 mmol) en 10 ml de DCM, a lo que se le añadieron 3 gotas de anisol. Después de esto, se añadieron 2 ml de TFA y la solución se agitó a temp. ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo. Se añadieron 5 ml de TFA y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto en forma de un lodo que se purificó por RP HPLC Gilson (agua al 3-37 % en acetonitrilo con 0,05 % de $NH_4OH$) para dar el compuesto del título. LC/MS [M+H]+: 263 (dicatión).

EJEMPLO 452

2-Amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida



Etapa A: (2-((2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron carbonato sódico (0,17 g, 1,606 mmol), (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 0,535 mmol), ácido (2-aminofenil)borónico (0,220 g, 1,606 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0069 g, 0,0054 mmol) a un matraz de 50 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Después, el matraz se puso en atmósfera de nitrógeno y se añadió el disolvente. La reacción se agitó durante una noche a 80 ºC. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró para dar un lodo que se purificó mediante una columna (acetato de etilo en hexano 0 -30 mantenido al 30 – 100 %) para dar el producto puro en forma de un sólido. LC/MS [M+H]+: 899

Etapa B: (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-

sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

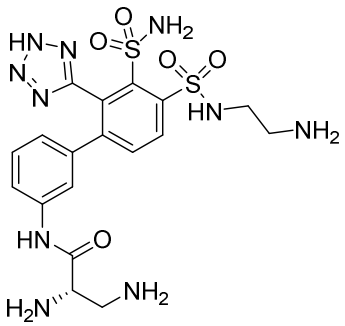
Se añadieron ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,146 g, 0,834 mmol), N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,13 g, 0,834 mmol) y (2-(2'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,278 mmol) a un matraz de 50 ml con 25 ml de DCM con la excepción de que se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,051 g, 0,417 mmol) después de un minuto de agitación. La solución se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La solución de reacción se lavó con $KHSO_4$ y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró para dar un líquido que se purificó por cromatografía en columna para dar el producto puro LC/MS [M+H]+: 1056

Etapa C: 2-Amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamida

Se disolvió (2-((3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2'-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetamido)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,206 g, 0,195 mmol) en 10 ml de DCM, a lo que se le añadieron 3 gotas de anisol. Se añadieron 2 ml de TFA y la solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo. Se añadieron 5 ml de TFA y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto en forma de un lodo que se purificó por RP HPLC Gilson (agua al 3-37 % en acetonitrilo con 0,05 % de $NH_4OH$) para dar un sólido. LC/MS [M+H]+: 248 (dicatión).

EJEMPLO 453

(S)-2,3-Diamino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida



Etapa A: (2-((3'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil])-4-sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadieron carbonato sódico (0,34 g, 3,21 mmol), (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 1,071 mmol), ácido (3-aminofenil)borónico (0,440 g, 3,21 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 0,0107 mmol) a un matraz de 100 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de

reflujo. El matraz se puso en atmósfera de nitrógeno y se añadió el disolvente. La reacción se agitó durante 5 horas a 80 ºC. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se retiró para dar una espuma que se purificó mediante una columna (acetato de etilo en hexanos 0 -30 mantenido al 30 -100 %) para dar un sólido LC/MS [M+H]+: 899.

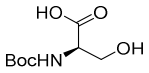
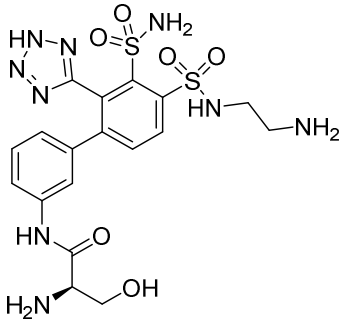
Etapa B: (3-((3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropano-1,2-diil)(S)-dicarbamato de di-*terc*-butilo

Se añadieron ácido (S)-2,3-bis((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,169 g, 0,556 mmol), N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,080 g, 0,556 mmol) y (2-(3'-amino-3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,222 mmol) a un matraz de 50 ml con 25 ml de DCM con la excepción de que se añadió N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,041 g, 0,334 mmol) después de un minuto de agitación. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con $KHSO_4$ y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se retiró para dar un aceite. LC/MS [M+H]+: 1186

Etapa C: (S)-2,3-Diamino-N-(4'-(N-(2-aminoetil)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)propanamida

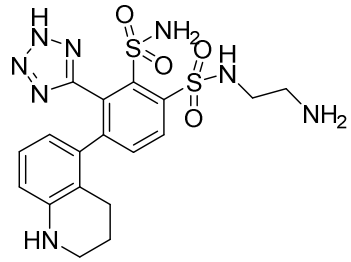
Se disolvió (3-((3'-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)-3-oxopropano-1,2-diil)(S)-dicarbamato de di-*terc*-butilo (0,263 g, 0,222 mmol) en 10 ml de DCM, a lo que se le añadieron 3 gotas de anisol. Después, se añadieron 2 ml de TFA y la solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo. Se añadieron 5 ml de TFA y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto en forma de un lodo. LC/MS [M+H]+: 263 y 291. El producto se purificó con RP HPLC Gilson (agua al 3-37 % en acetonitrilo con 0,05 % de $NH_4OH$) para dar el producto en forma de un sólido.

El compuesto de la siguiente tabla se sintetizó usando el procedimiento descrito anteriormente y el ácido carboxílico indicado.

| EX nº | SM | Estructura | Nombre | LC/MS [M+H]+ |
|---|---|---|---|---|
| 454 |  |  | (R)-2-amino-N-(4'-(N-(2-aminoetil) sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)-3-hidroxipropanamida | 526 |

EJEMPLO 455

N1-(2-Aminoetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

Una mezcla de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,5 g, 7,07 mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,39 g, 21,22 mmol),PCy3 PdG2 (0,835 g, 1,415 mmol) y acetato potásico (2,082 g, 21,22 mmol) en dioxano (150 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadieron 100 ml de agua, y éter (100 ml). El extracto orgánico se separó, se secó (MgSO4) y se concentró. LC/MS [M+H]+: 260 (dicatión).

Etapa B: N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida

Una suspensión de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,775 g, 6,85 mmol), 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (3 g, 3,43 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,396 g, 0,343 mmol) y carbonato sódico (1,089 g, 10,28 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (25,00 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO4) y se concentró. El material en bruto se purificó con una columna (80 g, EtOAc al 0-30 %, después EtOAc al 30 % y EtOAc al 30-100 % en Hexano). LC/MS

[M+H]+: 811,85

Etapa C: Ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)bencenosulfínico

Una solución de N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2,3 g, 2,61 mmol) y THF (100 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio (7,83 ml, 7,83 mmol) a temp. ambiente en una atmósfera de $N_2$ durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con KHSO4 acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa LC/MS [M+H]+: 781.

Etapa D: (2-((2-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

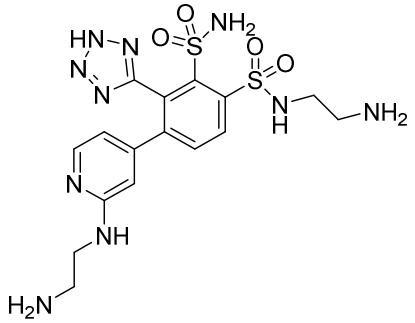
A una solución de ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)bencenosulfínico (0,2 g, 0,256 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,123 g, 0,768 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NCS (0,103 g, 0,768 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó con $Na_2S_2O_3$ acuoso durante 30 minutos y se diluyó con 60 ml de éter. La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. LC/MS [M+H]+: 939,94.

Etapa E: N1-(2-aminoetil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se disolvió (2-(2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,224 mmol) en DCM (10 ml). La solución se agitó a temp. ambiente durante 2 horas con TFA (10 ml) y dos gotas anisol y se concentró. El residuo se calentó a 80 ºC en 10 ml de TFA durante 40 minutos. El TFA se retiró y el material en bruto se purificó por Gilson (AcCN al 5-42 % en agua con 0,05 % de $NH_4OH$). La solución se concentró. El producto se secó al vacío (0,010 psi) LC/MS [M+H]+: 479,33.

EJEMPLO 456

N1-(2-Aminoetil)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-((4-bromopiridin-2-il)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

Se agitaron 3-bromo-2-fluoropiridina (3,46 g, 19,66 mmol), (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (3,15 g, 19,66 mmol) y $K_2CO_3$ (8,15 g, 59,0 mmol) en DMSO (40 ml) a 80 ºC durante una noche. El exceso de carbonato se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con éter (100 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO4 y se concentró. El material en bruto se purificó con una columna (120 g ISCO, 0-30, 30, 30-100 % de EtOAc en Hexano) LC/MS [M+H]+: 375,20, 373,25.

Etapa B: Ácido (2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)borónico

Una mezcla de (2-((4-bromopiridin-2-il)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (4,515 g, 14,28 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (10,88 g, 42,8 mmol), PCy3 PdG2 (1,686 g, 2,86 mmol) y acetato potásico (4,20 g, 42,8 mmol) en dioxano (100 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadieron 100 ml de $KHSO_4$ acuoso saturado y éter (100 ml). el extracto orgánico se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. LC/MS [M+H]+: 282,39

Etapa C: (2-((4-(3-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (7,45 g, 8,51 mmol), ácido (2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)borónico (7,17 g, 25,5 mmol), carbonato sódico (2,70 g, 25,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,983 g, 0,851 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (30 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $KHSO_4$ acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (120 g, 0-30, 30, 30-100, 100 % de EtOAc en Hexano). LC/MS [M+H]+: 986,09.

Etapa D: Ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

Una solución de (2-((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (5,6 g, 5,68 mmol) y THF (100 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio (17,05 ml, 17,05 mmol) a temp. ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. LC/MS [M+H]+: 885,86

Etapa E: (2-((2-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

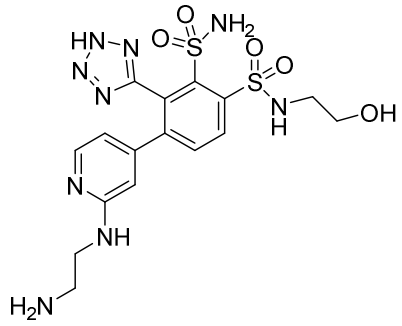
Se añadieron (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,0543, 0,339 mmol), NCS

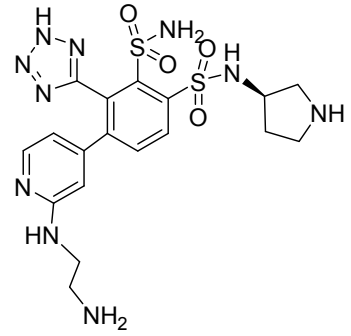
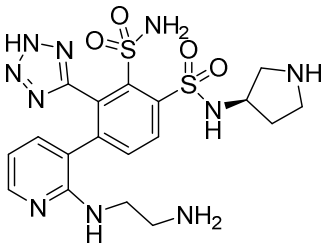
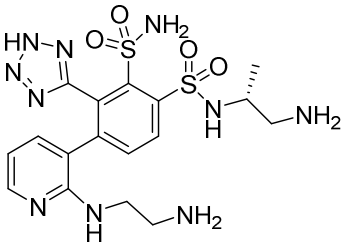
(0,0453 g, 0,339 mmol) y ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (0,1 g, 0,113 mmol) a un matraz de 50 ml con 15 ml de THF y se agitó durante 30 minutos a temp. ambiente. La mezcla de reacción se agitó con $Na_2S_2O_3$ acuoso durante 30 minutos y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa. LC/MS [M+H]+: 1044

Etapa F: N1-(2-Aminoetil)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

Se disolvió (2-((2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)amino)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,118 g, 0,113 mmol) en 10 ml de DCM, a lo que se le añadieron 3 gotas de anisol. Se añadieron 2 ml de TFA y la mezcla se agitó a temp. ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró, se añadió tolueno y el disolvente se retiró de nuevo. Se añadieron 5 ml de TFA y la reacción se agitó a 80 ºC durante 1 hora. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto en forma de un lodo que se purificó por HPLC para dar un sólido. LC/MS [M+H]+: 242 (dicatión).

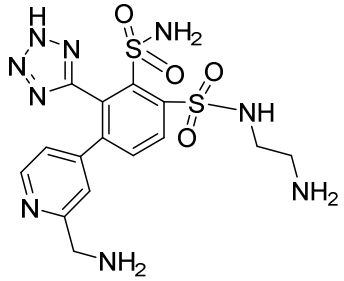
Los compuestos de la siguiente Tabla se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 456, y los intermedios correspondientes se prepararon como se describe en el presente documento.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **PM** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|---|
| 457 |  | 4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-N1-(2-hidroxietil)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 483 | 484 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 458 |  | (R)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-4-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 508 | 509 |
| 459 |  | (R)-4-(2-((2-Aminoetil)amino)piridin-3-il)-N1-(pirrolidin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 508 | 509 |
| 460 |  | (R)-4-(2-((2-aminoetil)amino)piridin-3-il)-N1-(1-aminopropan-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 496 | 497 |

EJEMPLO 461

N1-(2-Aminoetil)-4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: ácido (2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)borónico

Una mezcla de ((4-bromopiridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 2,79 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,122 g, 8,36 mmol), PCy3 PdG2 (0,329 g, 0,557 mmol) y acetato potásico (0,820 g, 8,36 mmol) en dioxano (40 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadieron 100 ml de $KHSO_4$ acuoso saturado y éter (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. LC/MS [M+H]+: 253,28.

Etapa B: ((4-(3-(N,N-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

Una suspensión de 3-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-6-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)bencenosulfonamida (2 g, 2,283 mmol), ácido (2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)borónico (1,727 g, 6,85 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,264 g, 0,228 mmol) y carbonato sódico (0,726 g, 6,85 mmol) en dioxano (70 ml) y agua (20 ml) se desgasificó y se calentó a 80 ºC durante 17 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó con una columna ISCO (80 g, 0-30 %, 30 %, 30-100 % de EtOAc en Hexano). El producto deseado se eluyó con EtOAc al 100 %. LC/MS [M+H]+: 956,96.

Etapa C: ácido 2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)piridin-4-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)bencenosulfínico

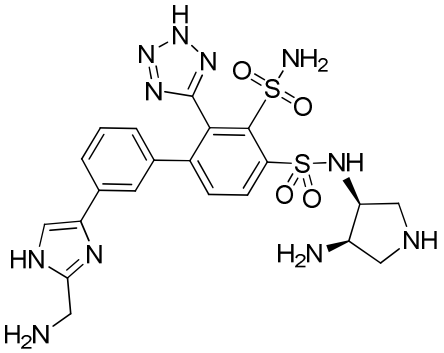
Una solución de ((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)-4-((2-(trimetilsilil)etil)sulfonil)fenil)piridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,6 g, 0,627 mmol) en THF (20 ml) se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio (1,882 ml, 1,882 mmol) a temp. ambiente durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con $KHSO_4$ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. LC/MS [M+H]+: 856,85.

Etapa D: N1-(2-Aminoetil)-4-(2-(aminometil)piridin-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

A una solución de ((4-(3-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-hidrosulfonil-2-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)piridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,175 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,112 g, 0,701 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NCS (0,068 g, 0,508 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó con $Na_2S_2O_3$ acuoso durante 30 minutos y se diluyó con 60 ml de éter. La capa orgánica se separó, se lavó con $KHSO_4$ acuoso y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. LC/MS [M+H]+:: 1015,11. El residuo se disolvió en DCM (5 ml), se agitó a temp. ambiente con 2 ml de TFA y dos gotas de anisol durante 2 horas y se concentró. El residuo se calentó a 80 ºC en 2 ml de TFA durante 40 minutos. El TFA se retiró y el material en bruto se purificó por Gilson (AcCN al 3-37 % en agua con hidróxido de amonio al 0,05 %). La solución se concentró. LC/MS [M+H]+: 454,25.

EJEMPLO 462

(*R*)-3'-(2-(aminometil)-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-(2-aminopropil)-2-(2*H* -tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida



Etapa A: 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(3-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo

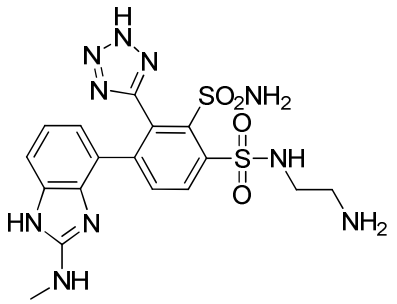
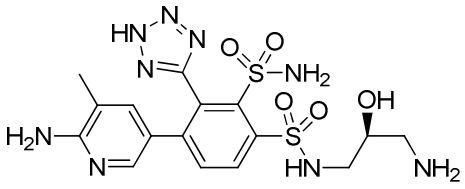
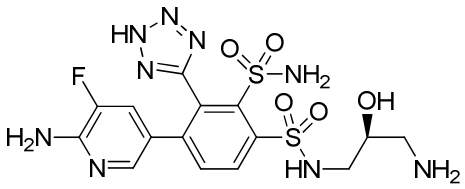
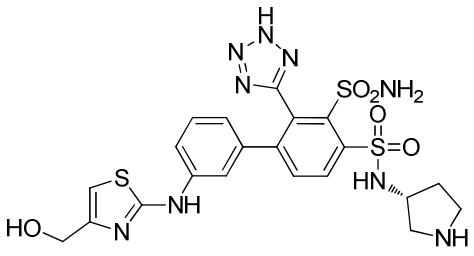
A una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-(2-(*N*,*N*-bis (4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,9 g, 0,81 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron ((5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1*H*-imidazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,21 mmol), $Na_2CO_3$ (0,26 g, 2,43 mmol) y aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (132 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con AE (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 60 % en PE para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M +1]$^+$: 1254.

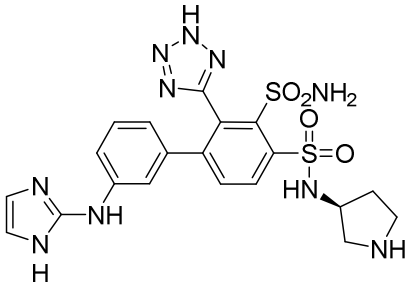
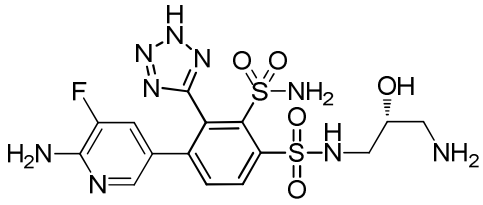
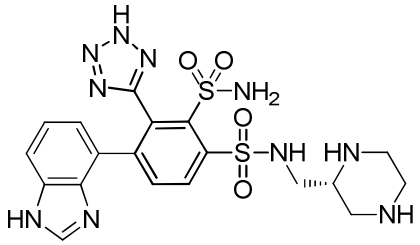
Etapa B: 3'-(2-(Aminometil)-1*H*-imidazol-4-il)-*N*4-((3*S*,4*R*)-4-aminopirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida

A una solución agitada de 3-(((benciloxi)carbonil)amino) -4-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino) metil)-1*H*-imidazol-4-il)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (3*R*,4*S*)-*terc*-butilo (0,48 g, 0,38 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (2 ml) a 0 ºC. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El residuo se co-evaporó con anisol (3 x 3 ml) al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto en bruto se disolvió en TFA (4 ml). La solución se agitó a 80 ºC durante 1 hora. La solución resultante se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 6 min; Detector: UV 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS [M

+1]$^+$: 560; RMN $^1$H (400 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (s, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,63-4,59 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H).

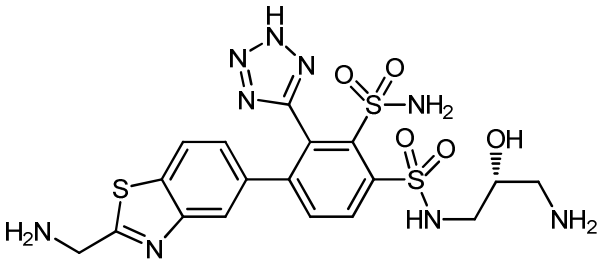
Usando los mismos procedimientos generales descritos en el Ejemplo 462, sustituyendo los reactantes y reactivos apropiados, preparados como se describe en el presente documento o disponibles en el mercado, se sintetizaron los siguientes compuestos y se caracterizaron por LC/MS.

| Ej. nº | Estructura | Nombre | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 467 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(metilamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 491 |
| 468 |  | (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 484 |
| 469 |  | (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 488 |
| 470 |  | (*R*)-3'-((4-(hidroximetil)tiazol-2-il)amino)-*N*4-(pirrolidin-3-il)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3,4-disulfonamida | 578 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 472 |  | diclorhidrato de (*R*)-*N*1-(3-(aminometil)pirrolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 531 |
| 478 |  | (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)-3- (2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 488 |
| 481 |  | (*R*)-4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-il)-*N*1-(piperazin-2-ilmetil)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 519 |

EJEMPLO 463

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazo l-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,5 g, 2,59 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (7 ml) se le añadieron 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2- dioxaborolan-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (1,3 g, 4,67 mmol), $Na_2CO_3$ (0,83 g, 7,78 mmol) y aducto de $PdCl_2$(dppf) y $CH_2Cl_2$ (0,43 g, 0,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó durante 12 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua

(150 ml) y se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 986.

Etapa B: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*] tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (3-(4-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 2,03 mmol) en ACN (20 ml) se le añadieron $CuBr_2$ (0,54 g, 2,43 mmol) y nitrito de *terc*-butilo (0,34 g, 3,24 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se inactivó con agua (150 ml) y se extrajo con AE (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 35 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1049:1051.

Etapa C: (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol -5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-bromobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,85 g, 0,81 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron $Zn(CN)_2$ (0,19 g, 1,62 mmol) y precatalizador de *t*-BuXPhos G3 (0,13 g, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desgasificó 3 veces con nitrógeno y se agitó durante 1 hora a 55 ºC. La mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con AE (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $Na_2CO_3$ acuoso saturado (2 x 100 ml) y $FeSO_4$ (2 x 100 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 996.

Etapa D: (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2- hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

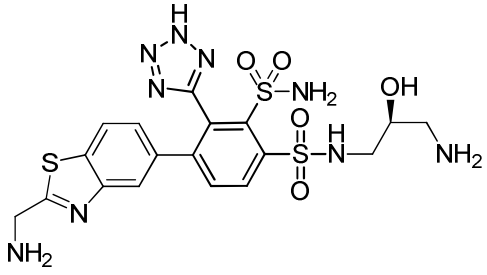
A una solución de (3-(2-(*N,N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-(2-cianobenzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,54 g, 0,11 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$/C (al 20% en peso, 0,3 g, 2,14 mmol, 20 %) en atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se

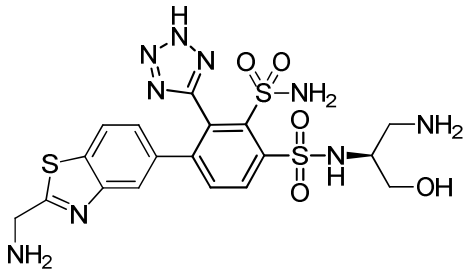
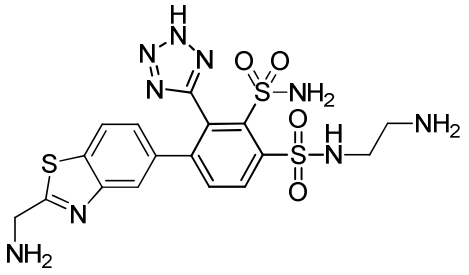
desgasificó tres veces con hidrógeno. La mezcla se agitó a 25 ºC durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno a 15 atm. La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 1000.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando (3-(4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-2-(*N,N*-bis(4-metoxi bencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido) -2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,34 g, 0,34 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. XBridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l, $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 540; RMN $^1H$ (400 $MH_Z$, DMSO-$d_6$ + DCl): δ 8,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,2-8,05 (m, 2H), 7,63 (s, 1H ), 7,2 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,19-2,91 (m, 3H), 2,74 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H).

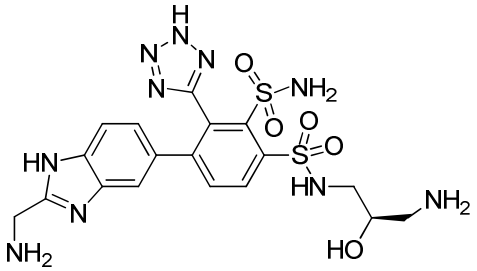
Usando los mismos procedimientos generales descritos en el Ejemplo 463, sustituyendo los reactantes y reactivos apropiados, preparados como se describe en el presente documento o disponibles en el mercado, se sintetizaron los siguientes compuestos y se caracterizaron por LC/MS.

| Ej. nº | Estructura | Nombre | LC/MS $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 473 |  | (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol -5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 540 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 475 |  | (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*] tiazol -5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 540 |
| 476 |  | *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)benzo[*d*]tiazol-5-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510 |

EJEMPLO 464

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo [*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4- metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,50 g, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se le añadieron aducto de $PdCl_2$(dppf) y $CH_2Cl_2$ (0,25 g, 0,31 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)benceno-1,2-diamina (0,55 g, 2,33 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,50 g, 4,67 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido: LCMS $[M + H]^+$: 944.

Etapa B: *N*-[(2*R*)-3-({4-[3-Amino-4-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno}sulfonamido)-2-hidroxipropil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (0,23 g, 1,28 mmol) y HATU (0,53 g, 1,40 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron (3-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,10 g, 1,17 mmol) y DIEA (0,31 ml, 1,75 mmol) a temp. ambiente. La mezcla se agitó a temp. ambiente durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 1101.

Etapa C: *N*-{[5-(3-{bis[(4-Metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3- benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

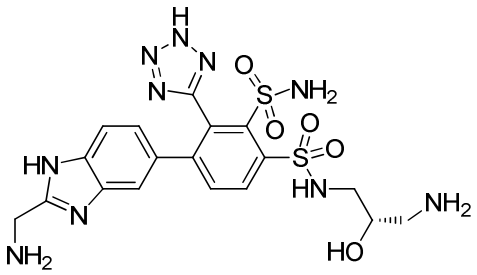
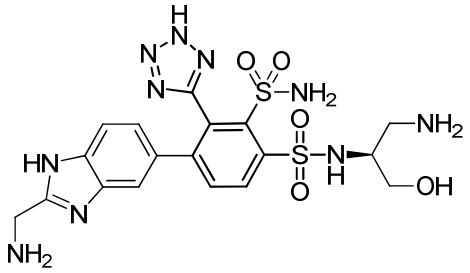
Una solución de *N*-[(2*R*)-3-({4-[3-amino-4-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}acetamido)fenil]-2-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-3-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]benceno}sulfonamido)-2-hidroxipropil]carbamato de *terc*-butilo (0,70 g, 0,64 mmol) en HOAc (10 ml) se agitó durante 2 horas a 55 ºC. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 1083.

Etapa D: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando *N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-{[(2*R*)-3-{[(*terc* -butoxi)carbonil]amino}-2-hidroxipropil]sulfamoil}-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi -2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo (0,50 g, 0,46 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 3,5 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el

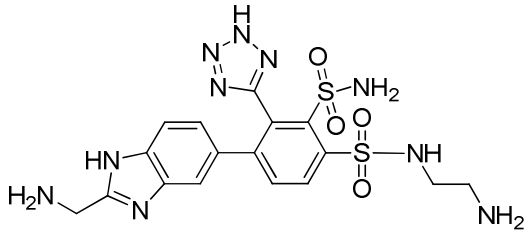
compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 523; $^1$ H RMN (300 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H).

Los compuestos de la siguiente tabla se sintetizaron usando el procedimiento descrito anteriormente para el EJEMPLO 464, y los intermedios correspondientes se prepararon como se describe en el presente documento.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 465 |  | (*S*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 523 |
| 474 |  | (*S*)-*N*1-(1-amino-3-hidroxipropan-2-il)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo [*d*] imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 523 |

EJEMPLO 466

*N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(3',4'-Diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 464, etapa A, usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1,40 g, 1,50 mmol): LCMS $[M + H]^+$: 914.

Etapa B: 2-Metoxibuta-1,3-dieno; *N*-({[2-amino-4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il] fenil)fenil]carbamoil}metil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 464, etapa B, usando (2-(3',4'-diamino-3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-2-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 1,09 mmol): LCMS $[M + H]^+$: 1071.

Etapa C: *N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi) carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il]metil}carbamato de *terc*-butilo

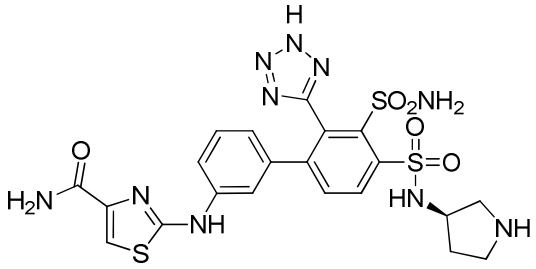
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 464, etapa C, usando *N*-({[2-amino-4-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2- {[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo[6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)fenil] carbamoil}metil)carbamato de *terc*-butilo (0,65 g, 0,61 mmol): LCMS $[M + H]^+$: 1053.

Etapa D: *N*1-(2-aminoetil)-4-(2-(aminometil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-3- (2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando *N*-{[5-(3-{bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil}-4-[(2-{[(*terc*-butoxi) carbonil]amino}etil)sulfamoil]-2-[(2*E*,4*E*)-11-metoxi-2,4,5,6-tetraazabiciclo [6.3.1]dodeca-1(11),2,4,8(12),9-pentaen-3-il]fenil)-1*H*-1,3-benzodiazol-2-il] metil}carbamato de *terc*-butilo (0,46 g, 0,44 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna X Bridge Prep C18 OBD 19 x 250 mm 5 µm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 1 % de B a 20 % de B en 7 min; Detector: UV 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 493; $^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$ + DCl): δ 8,61 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 471

(*R*)-2-((4'-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5 -il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxamida



Etapa A: 2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terc*-butoxi carbonil)pirrolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxilato de (*R*)-metilo

A una solución de 3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 2,084 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) y agua (4 ml) se le añadieron 2-((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)amino)tiazol-4- carboxilato de metilo (0,75 g, 2,08 mmol), $Na_2CO_3$ (0,221 g, 2,08 mmol) y aducto de Pd(dppf)$Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (1,7 g, 2,084 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con AE (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 70 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 1066.

Etapa B: ácido (*R*)-2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxílico

A una solución de 2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1- (*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxilato de(*R*)-metilo (0,89 g, 0,84 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (2 N, 1,67 ml, 3,34 mmol). La solución de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 6~7 con HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar un sólido. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 40 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 100 % de B en 30 min; Detector: UV 254 y 280 nm; Tiempo de retención: 8 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. LCMS $[M + H]^+$: 1052.

Etapa C: 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((4-carbamoiltiazol-2- il)amino)-2-(2-(4-

metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

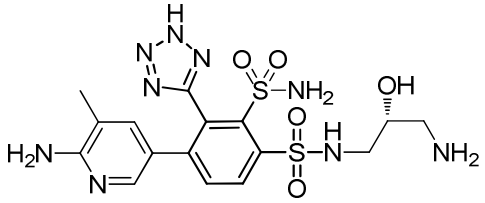
A una solución agitada de ácido (*R*)-2-((3'-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4'-(*N*-(1- (*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)sulfamoil)-2'-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxílico (0,4 g, 0,38 mmol) en THF (4 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0,10 g, 1,90 mmol), HATU (0,29 g, 0,76 mmol) y TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 1051.

Etapa D: (*R*)-2-((4'-(*N*-(pirrolidin-3-il)sulfamoil)-3'-sulfamoil-2'-(2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'- bifenil]-3-il)amino)tiazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando 3-(3-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3'-((4-carbamoiltiazol-2-il)amino)-2-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-ilsulfonamido)pirrolidin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (0,32 g, 0,30 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Atlantis Prep T3 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 15 % de B a 30 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 591; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,27-2,24 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H).

EJEMPLO 477

(*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-3 -(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (2,20 g, 2,84 mmol) en THF (20 ml) se le

añadió NCS (0,78 g, 7,51 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron gota a gota (3-amino-2-hidroxipropil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (1,10 g, 5,79 mmol) y TEA (1,46 ml, 8,74 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 50 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 964.

Etapa B: (3-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

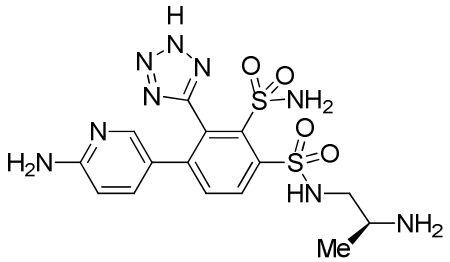
A una solución de (3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo -3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxipropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,10 g, 1,14 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2 -dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,40 g, 1,72 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadieron aducto de $Pd(dppf)Cl_2$ y $CH_2Cl_2$ (0,19 g, 0,23 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,36 g, 3,42 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 4 horas a 80 ºC. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con AE (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 80 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 944.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(3-amino-2-hidroxipropil)-4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando (3-(4-(6-amino-5-metilpiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil) sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)-2-hidroxi propil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,69 g, 0,73 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 30 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 5,82 min. Las fracciones recogidas que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 484; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8,17 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, $J$ = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,78 (d, $J$ = 9,5 Hz, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).

EJEMPLO 479

(*S*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa A, usando (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,27 g, 1,55 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 2]^+$: 949.

Etapa B: (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

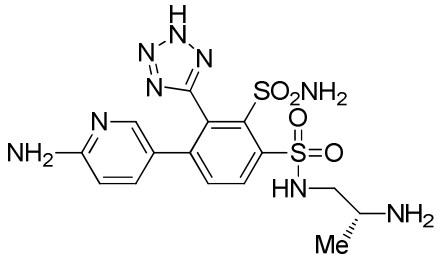
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa B, usando (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,81 g, 0,68 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina -2-amina (0,28 g, 1,28 mmol: LCMS $[M + H]^+$: 914.

Etapa C: (*S*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,70 g, 0,76 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 25 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 6,67 min. Las fracciones recogidas que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 454; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,5 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,25-2,88 (m, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

EJEMPLO 480

(*R*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il) benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxi bencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa A, usando ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,00 g, 1,29 mmol) y (1-aminopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,34 g, 1,94 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 948.

Etapa B: (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

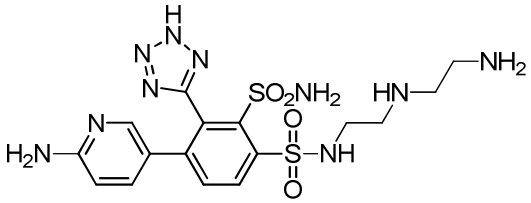
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa B, usando (1-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,9 g, 0,95 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina -2-amina (0,39 g, 1,78 mmol): LCMS $[M + 2]^+$: 915.

Etapa C: (*R*)-*N*1-(2-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando (1-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)propan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,84 g, 0,92 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 35 % de B en 8 min; Detector: UV 254 y 220 nm. Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 454; RMN $^1H$ (400 MHz, $CD_3OD$): δ 8,42 (d, $J$ = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,97 (d, $J$ = 8,8 Hz, 1H), 6,36 (d, $J$ = 8,7 Hz, 1H), 3,45 (d, $J$ = 6,7 Hz, 1H), 3,33-3,13 (m, 2H), 1,30 (d, $J$ = 6,6 Hz, 3H).

EJEMPLO 482

*N*1-(2-(-2-aminaoetilamino)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*- tetrazol -5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3- (2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico (1,0 g, 1,29 mmol) en THF (4 ml) se le añadió NCS (0,35 g, 2,59 mmol). La mezcla agitada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron (2-aminoetil)(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,59 g, 1,94 mmol) y TEA (0,35 g, 3,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 40 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1077.

Etapa B: (2-(4-(6-Aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) etil)carbamato de *terc*-butilo

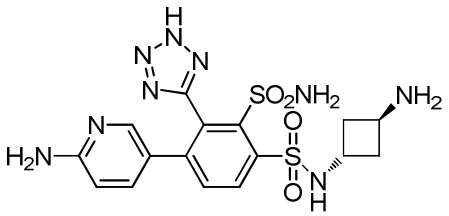
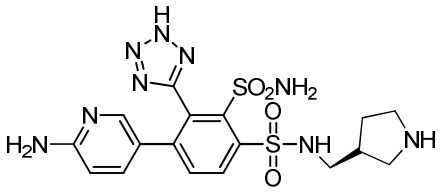
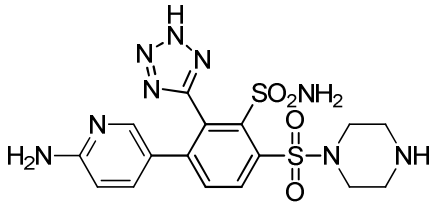
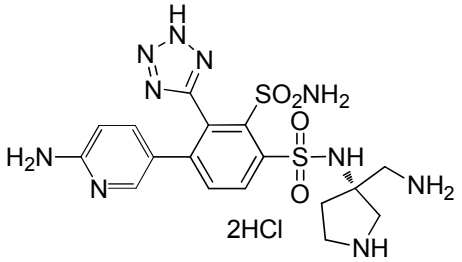
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa B usando (2-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil-4-yodo-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,90 g, 0,86 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piridin-2-amina (0,27 g, 1,34 mmol) para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 1043.

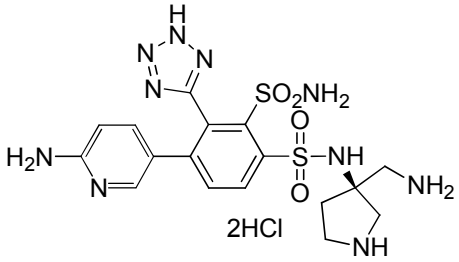
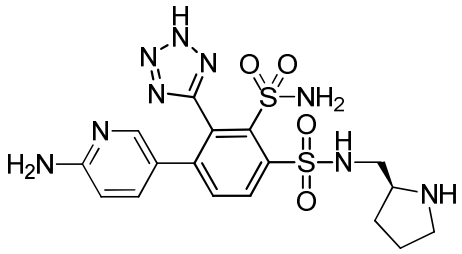
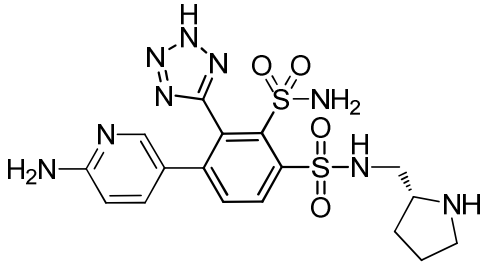
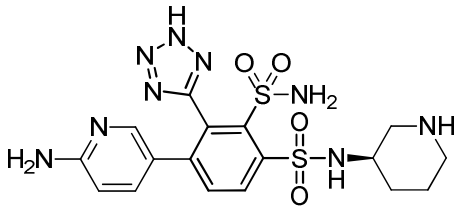
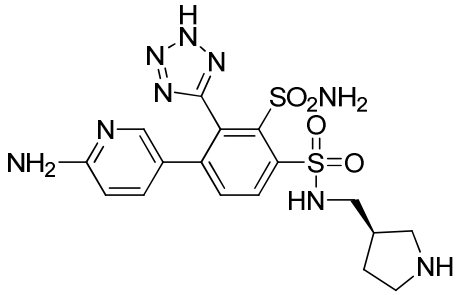
Etapa C:*N*1-(2-(-2-aminaoetilamino)etil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

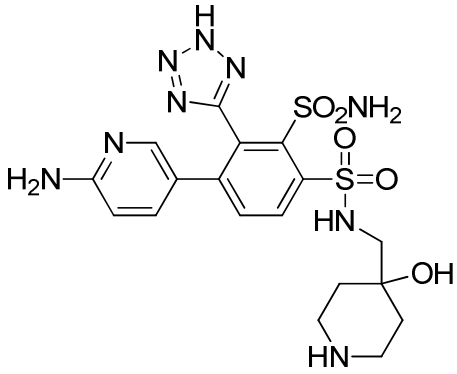
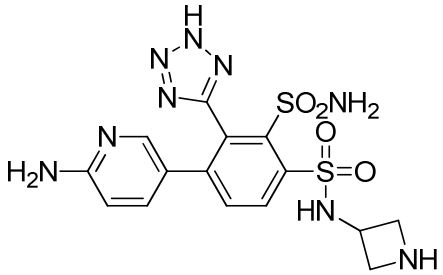
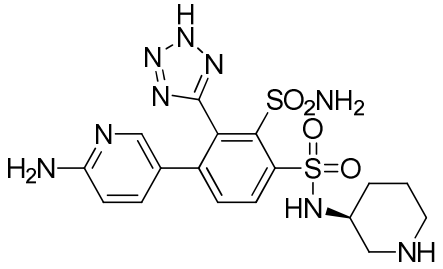
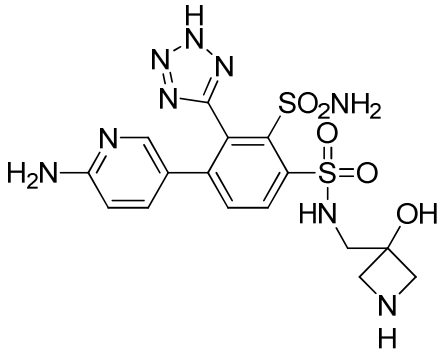
El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B, usando (2-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2 -(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)etil)(2-((*terc*-butoxi carbonil)amino)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,60 g, 0,58 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 30 x 100 mm, 5 µm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 30 % de B en 11 min; Detector: UV 254 y 210 nm; Tiempo de retención: 9,73 min. Las fracciones que

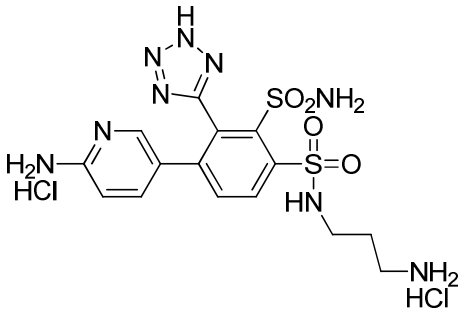
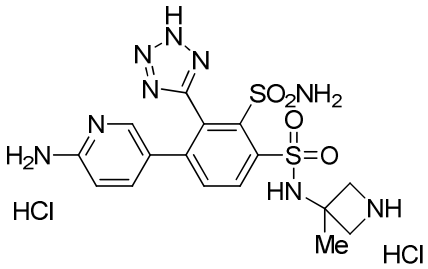
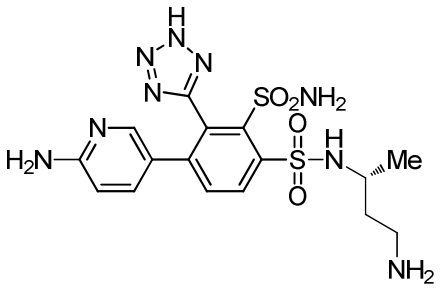
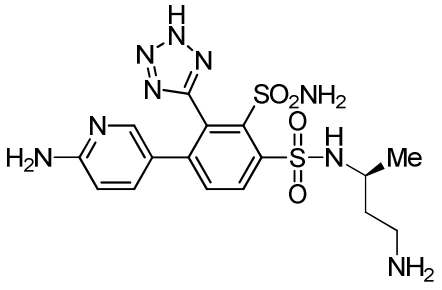
contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 483; RMN $^1$H (300 MHz, DMSO-$d_6$ + DCl) δ 8,50 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (d, $J$ = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, $J$ = 9,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,87 (d, $J$ = 9,3 Hz, 1H), 3,30-3,13 (m, 8H).

Los EJEMPLOS 483-499 de la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita para EJEMPLO 482, partiendo de ácido 2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(1-(4-metoxibencil)-1*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfínico y los ácidos borónicos o ésteres borónicos y aminas y diaminas protegidas con Boc correspondientes, todos ellos preparados como se describe en el presente documento, o que están disponibles de proveedores comerciales.

| **Ej. nº** | **Estructura** | **Nombre Químico** | **LC/MS $[M+H]^+$** |
|---|---|---|---|
| 483 |  | *N*1-((1*R*,3*R*)-3-aminociclobutil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 466 |
| 484 |  | (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |
| 485 |  | 3-(6-aminopiridin-3-il)-6-(piperazin-1-ilsulfonil)-2-(2*H*-tetrazol-5-il)bencenosulfonamida | 466 |
| 486 |  | diclorhidrato de (*R*)-*N*1-(3-(aminometil)pirrolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 495 |

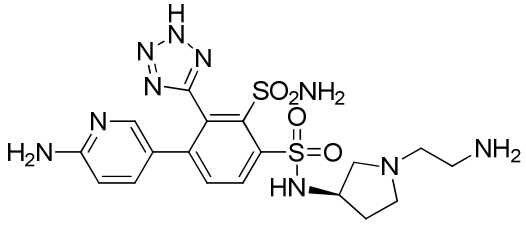
| | | | |
|---|---|---|---|
| 487 |  | diclorhidrato de (*S*)-*N*1-(3-(aminometil)pirrolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 495 |
| 488 |  | (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |
| 489 |  | (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirrolidin-2-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |
| 490 |  | (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |
| 491 |  | (*R*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(pirrolidin-3-ilmetil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 492 |  | 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 510 |
| 493 |  | 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(azetidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 452 |
| 494 |  | (*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-(piperidin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 480 |
| 495 |  | 4-(6-aminopiridin-3-il)-*N*1-((3-hidroxiazetidin-3-il)metil)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 482 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 496 |  | hidrogenocloruro de *N*1-(3-aminopropil)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 454 |
| 497 |  | hidrogenocloruro de 4-(6-aminopiridin-3-il)-1-N-(3-metilazetidin-3-il)-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 466 |
| 498 |  | (*R*)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 468 |
| 499 |  | (*S*)-*N*1-(4-aminobutan-2-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida | 468 |

EJEMPLO 500

(*R*)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3- (2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida



Etapa A: *N*-[(3*R*)-1-(2-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]amino}etil)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo

A una mezcla de pirrolidin-3-ilcarbamato de (*R*)-bencilo (1,92 g, 8,72 mmol) y $K_2CO_3$ anhidro (3,61 g, 26,2 mmol) en DMF (35 ml) se le añadió (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,88 g, 21,79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con AE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AE al 75 % en EP. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 364.

Etapa B: (2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

A una solución de *N*-[(3*R*)-1-(2-{[(*terc*-butoxi)carbonil]amino}etil)pirrolidin -3-il]carbamato de bencilo (2,28 g, 6,28 mmol) en MeOH (35 ml) se le añadió $Pd(OH)_2$/C (al 20% en peso, 0,42 g, 2,95 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1,5 atm). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS $[M + 1]^+$: 230.

Etapa C: (2-((3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-Metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfinamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 477, etapa A, usando (2-(3-aminopirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1,38 g, 6,02 mmol): LCMS $[M + 1]^+$: 1003.

Etapa D: (R)-(2-(3-((4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(N,N-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)sulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (2-((3*R*)-3-(2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-4-yodo-3-(2-(4 -metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfinamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (0,70 g, 0,70 mmol), 5-(4,4,5,5–tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (0,38 g, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (8,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (0,16 g, 0,14 mmol) y $Na_2CO_3$ (0,22 g, 2,09 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó tres veces con nitrógeno y se agitó durante 4 horas a 80 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con AE (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre $Na_2SO_4$ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 % en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + 1]^+$: 969.

Etapa E: (*R*)-*N*1-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-3-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benceno-1,2-disulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito para el EJEMPLO 462, etapa B usando (2-(3-(4-(6-aminopiridin-3-il)-2-(*N*,*N*-bis(4-metoxibencil)sulfamoil)-3-(2-(4-metoxibencil)-2*H*-tetrazol-5-il)fenilsulfonamido)pirrolidin-1-il)etil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,68 g, 0,70 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep. X Bridge C18 OBD 100 Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase Móvil A: agua (10 mmol/l de $NH_4HCO_3$), Fase Móvil B: ACN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 0 % de B a 25 % de B en 9 min; Detector: UV 254 y 220 nm; Tiempo de retención: 8,05 min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título: LCMS $[M + H]^+$: 509; RMN $^1H$ (300 MHz, DMSO-$d_6$ + $D_2O$): δ 8,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78-6,67 (m, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,56-2,48 (m, 3H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

Actividad enzimática: Determinación de la $CI_{50}$

Las actividades de las enzimas de Clase B se midieron en presencia del inhibidor de ensayo en un ensayo de fluorescencia frente a un sustrato disponible en el mercado que consistía en un núcleo de cefalosporina que unía 7-hidroxicumarina a fluoresceína (CCF2-FA). La enzima (NDM-1, IMP-1 o VIM-1; para una revisión, véase: Meina, M. R.; Llarrull, L. I.; Vila, A. J. *Antibiotics*, 2014, *3*, 285-316) y el sustrato se diluyeron en tampón $KH_2PO_4$ 100 mM (pH 7) que contenía Tween-20 al 0,005 % y $ZnSO_4$ 10 µM. En el ensayo, la concentración final de la enzima era de 1 pM, 2 pM y 30 pM para NDM-1, PIM-1 y VIM-1, respectivamente, y la concentración final de CCF2-FA era de 1,25 µM. El inhibidor de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido y se diluyó a 1:50 en el ensayo, dando como resultado un intervalo de concentraciones final de 20 µM a 0,00063 µM. En una microplaca de 384 pocillos, el inhibidor de ensayo se incubó con la enzima metalo-β-lactamasa y el sustrato durante 2 horas a 25 ºC. Se midió la fluorescencia a 460 nm después de la excitación a 405 nm. El valor de $CI_{50}$ se determinó a partir de representaciones semilogarítmicas de la inhibición de la enzima frente a la concentración de inhibidor, con una curva generada usando un ajuste de 4 parámetros.

Los compuestos representativos de la presente invención presentan una inhibición de las β-lactamasas de clase B en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-500 se ensayaron en este ensayo y se encontró que tenían valores de $CI_{50}$ que se muestran en la Tabla de Ensayo 1.

Actividad de potenciación de antibiótico: Determinación de la Concentración sinérgica

Las concentraciones de inhibidores de metalo-β-lactamasas necesarias para restablecer la susceptibilidad de diversas cepas de bacterias a concentraciones inactivas de antibióticos se determinaron en un ensayo que evaluó el crecimiento bacteriano midiendo la

densidad óptica a 600 nm ($DO_{600}$). Las cepas bacterianas ensayadas incluían las cepas clínicas *Escherichia coli que* expresa NDM-1 (CLB30005, CLB30016), *Serratia marcescens* que expresa IMP-1 (CL5741) y *Klebsiella pneumoniae* que expresa VIM-1 (IHMA599644). La actividad del inhibidor se midió en presencia y en ausencia de imipenem en una microplaca de 384 pocillos.

Las cepas clínicas CLB30016, CL5741 e IHMA599644 se cultivaron en agar soja tripticasa que contenía un 5 % de sangre de oveja. Las bacterias en placas de agar se incubaron a 35 ºC con humedad durante una noche. Al día siguiente, se escogieron colonias individuales de cada cepa clínica y se volvieron a suspender en 5 ml de solución salina para lograr una $DO_{600}$ de 0,14, 0,11, 0,15 y 0,13, para CLB30016, CL5741 e IHMA599644, respectivamente. Éstas se diluyeron adicionalmente a 1:100 en 1,1× CAMHB y se usaron para inocular los pocillos de ensayo como se describe a continuación.

Se almacenó imipenem en ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico 10 mM (MOPS, pH 7) en alícuotas de un solo uso a -80 ºC. Los inhibidores de ensayo se disolvieron en dimetilsulfóxido y se diluyeron a 1:50 en el ensayo, dando como resultado un intervalo de concentraciones final de 200 µM a 0,195 µM. El día del ensayo, se añadieron 4 µl de antibiótico a 45 µl de bacterias, seguidos de 1 µl de compuesto de ensayo y se mezclaron mediante pipeteo y con un agitador orbital. La concentración de antibiótico utilizada en el ensayo fue de 1 µg/ml. Las microplacas se cubrieron y se incubaron a 35 ºC durante 22 horas a 24 horas. Al final de la incubación, se determinó la absorbancia usando un espectrofotómetro. La concentración sinérgica de MBLI se determinó mediante la identificación de la concentración más baja del compuesto de ensayo en presencia de una concentración dada de antibiótico que se necesitó para inhibir el 95 % del crecimiento de las bacterias. Los resultados para los Ejemplos 1-500 se presentan en la Tabla 1, expresados como la concentración de compuesto que potenció la acción del antibiótico (imipenem) influyendo en la inhibición del 95 % del crecimiento bacteriano (MITC95).

Los compuestos representativos de la presente invención tienen una actividad antibacteriana intrínseca mínima o no tienen ninguna, pero muestran un efecto sinérgico cuando se usan junto con un antibiótico beta-lactámico. Por ejemplo, en general, se determinó que los compuestos de los Ejemplos 1-500 restablecen la sensibilidad al imipenem para uno o más de los organismos de ensayo a concentraciones de 100 µM o menos.

Tabla de Ensayo 1. Inhibición de metalo-β-lactamasas (IMP-1, NDM-1, VIM-1) y potenciación del antibiótico contra bacterias que expresan MBL por los Ejemplos 1-500.

| Ej, n.º | $CI_{50}$ nM para IMP-1 | $CI_{50}$ nM para NDM-1 | $CI_{50}$ nM para VIM-1 | MITC95 µM para *Serratia marcescens* que expresa IMP-1 (CL5741) | MITC95 µM para *Escherichia coli* que expresa NDM-1 (CLB 30016) | MITC95 µM para *Klebsiella pneumoniae* que expresa VIM-1 (IHMA 599644) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,5805 | 0,08531 | 0,2642 | 0,8542 | 0,5156 | 1,448 |
| 2 | 0,2789 | 0,1625 | 0,4615 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 3 | 0,2334 | 0,1507 | 0,2575 | 1,563 | 3,125 | 6,25 |
| 4 | 0,3538 | 0,1355 | 0,2371 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 5 | 0,3459 | 0,1972 | 0,1456 | 0,8906 | 0,25 | 1,781 |
| 6 | 0,06479 | 0,02689 | 0,09149 | 1,563 | 6,25 | 6,25 |
| 7 | 0,2144 | 0,1005 | 0,1085 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 8 | 0,3609 | 0,1227 | 0,2866 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 9 | 0,1711 | 0,08439 | 0,1328 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 10 | 0,2346 | 0,09015 | 0,1772 | 0,6406 | 0,1875 | 1,531 |
| 11 | 0,1054 | 0,01854 | 0,05017 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 12 | 0,3161 | 0,04291 | 0,1025 | 0,6302 | 0,25 | 0,5703 |
| 13 | 2,139 | 0,07573 | 0,4117 | 12,5 | 12,5 | 25 |
| 14 | 0,1731 | 0,02553 | 0,1761 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 15 | 0,4514 | 0,0926 | 0,3939 | 12,5 | 50 | 25 |
| 16 | 0,4422 | 0,09208 | 0,4609 | 12,5 | 25 | 25 |
| 17 | 0,4305 | 0,08886 | 0,4099 | 6,25 | 12,5 | 12,5 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 0,268 | 0,04877 | 0,2709 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 19 | 0,486 | 0,09527 | 0,3348 | 6,25 | 50 | 25 |
| 20 | 0,8174 | 0,09725 | 0,4936 | 6,25 | 25 | 25 |
| 21 | 0,3828 | 0,06416 | 0,243 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 22 | 0,413 | 0,03484 | 0,2326 | 3,125 | 6,25 | 3,125 |
| 23 | 0,2941 | 0,05108 | 0,224 | 6,25 | 25 | 12,5 |
| 24 | 0,2347 | 0,07315 | 0,2053 | 3,125 | 25 | 12,5 |
| 25 | 2,242 | 3,023 | 4,516 | 6,25 | 25 | 25 |
| 26 | 1,154 | 0,9741 | 1,659 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 27 | 1,59 | 0,8253 | 1,916 | 6,25 | 12,5 | 25 |
| 28 | 0,6464 | 0,6463 | 0,7257 | 6,25 | 25 | 12,5 |
| 29 | 2,085 | 1,354 | 3,059 | 6,25 | 25 | 25 |
| 30 | 0,369 | 0,06858 | 0,3078 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 31 | 2,022 | 2,591 | 8,181 | 2,344 | 9,375 | 6,25 |
| 32 | 0,3395 | 0,06904 | 0,2962 | 1,563 | 6,25 | 3,125 |
| 33 | 0,2752 | 0,0731 | 0,299 | 6,25 | 25 | 25 |
| 34 | 0,4289 | 0,08163 | 0,3294 | 6,25 | 25 | 50 |
| 35 | 0,349 | 0,05085 | 0,2563 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 36 | 0,2466 | 0,03688 | 0,166 | 3,125 | 25 | 12,5 |
| 37 | 0,2871 | 0,00769 | 0,1983 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 38 | 1,431 | 0,4241 | 2,517 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 39 | 0,8785 | 0,5057 | 0,9078 | 6,25 | 12,5 | 12,5 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 40 | 1,859 | 1,704 | 2,657 | 6,25 | 25 | 25 |
| 41 | 0,8105 | 0,9382 | 1,753 | 6,25 | 25 | 25 |
| 42 | 0,7002 | 0,6967 | 0,6695 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 43 | 1,234 | 2,068 | 1,859 | 6,25 | 25 | 100 |
| 44 | 2,217 | 0,8716 | 2,058 | 6,25 | 25 | 25 |
| 45 | 1,651 | 2,395 | 2,39 | 6,25 | 50 | 25 |
| 46 | 0,2889 | 0,05716 | 0,321 | 1,563 | 6,25 | 3,125 |
| 47 | 0,4836 | 0,06578 | 0,3041 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 48 | 0,9514 | 0,2583 | 0,4898 | 3,125 | 6,25 | 3,125 |
| 49 | 0,4127 | 0,06731 | 0,3284 | 12,5 | 25 | 25 |
| 50 | 0,2629 | 0,04077 | 0,2496 | 12,5 | 25 | 25 |
| 51 | 0,3926 | 0,09705 | 0,4408 | 12,5 | 25 | 25 |
| 52 | 5,939 | 15,28 | 25,29 | 3,125 | 12,5 | 50 |
| 53 | 0,2978 | 0,04148 | 0,1919 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 54 | 1,928 | 0,19 | 3,635 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 55 | 0,8595 | 0,5101 | 1,461 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 56 | 0,342 | 0,05187 | 0,2454 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 57 | 0,5542 | 0,08529 | 0,3549 | 6,25 | 3,125 | 3,125 |
| 58 | 0,7589 | 0,06858 | 0,4038 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 59 | 0,5584 | 0,03572 | 0,3086 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 60 | 0,6792 | 0,07653 | 0,2362 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 61 | 1,473 | 0,9756 | 1,44 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 62 | 1,28 | 0,8432 | 1,633 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 63 | 0,3071 | 0,04452 | 0,2571 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 64 | 2,158 | 1,488 | 5,694 | 1,563 | 12,5 | 12,5 |
| 65 | 0,7032 | 0,4639 | 1,433 | 3,125 | 6,25 | 3,125 |
| 66 | 2,263 | 1,089 | 4,015 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 67 | 0,4882 | 0,0407 | 0,2714 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 68 | 1,97 | 1,01 | 3,697 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 69 | 0,1841 | 0,03231 | 0,1846 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 70 | 2,309 | 1,954 | 2,79 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 71 | 0,3554 | 0,06119 | 0,2235 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 72 | 0,27 | 0,02 | 0,26 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 73 | 0,1603 | 0,03323 | 0,1253 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 74 | 0,8404 | 0,6458 | 1,143 | 2,344 | 2,344 | 3,125 |
| 75 | 0,1576 | 0,02071 | 0,1153 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 76 | 0,1948 | 0,02846 | 0,1288 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 77 | 0,1662 | 0,03408 | 0,1332 | 1,563 | 3,125 | 6,25 |
| 78 | 0,2345 | 0,0225 | 0,1834 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 79 | 0,2827 | 0,04273 | 0,1813 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 80 | 0,3356 | 0,0488 | 0,1581 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 81 | 0,1907 | 0,02858 | 0,1349 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 82 | 0,2063 | 0,04932 | 0,1965 | 12,5 | 6,25 | 12,5 |
| 83 | 0,2608 | 0,04826 | 0,2083 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 84 | 0,4033 | 0,06189 | 0,2701 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 85 | 0,2051 | 0,0351 | 0,1473 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 86 | 0,1291 | 0,02748 | 0,07563 | 1,563 | 1,563 | 6,25 |
| 87 | 0,2605 | 0,03672 | 0,1969 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 88 | 0,1722 | 0,02028 | 0,1647 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 89 | 0,5676 | 0,05813 | 0,2296 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 90 | 0,4108 | 0,0795 | 0,2704 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 91 | 0,326 | 0,07691 | 0,3266 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 92 | 1,174 | 0,609 | 1,413 | 12,5 | 12,5 | 12,5 |
| 93 | 5,291 | 6,351 | 12,44 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 94 | 0,7296 | 0,5742 | 0,9732 | 2,083 | 3,646 | 3,125 |
| 95 | 0,1927 | 0,02701 | 0,1732 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 96 | 0,4015 | 0,07571 | 0,2986 | 3,125 | 6,25 | 6,25 |
| 97 | 0,3826 | 0,02142 | 0,2223 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 98 | 0,209 | 0,03651 | 0,1693 | 1,563 | 1,823 | 2,604 |
| 99 | 0,5656 | 0,09939 | 0,4991 | 6,25 | 12,5 | 25 |
| 100 | 3,262 | 3,878 | 12,63 | 25 | 50 | 200 |
| 101 | 1,246 | 0,2883 | 0,7443 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 102 | 0,2634 | 0,0324 | 0,1944 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 103 | 0,2261 | 0,02932 | 0,1961 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 104 | 1,237 | 0,2285 | 1,588 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 105 | 1,182 | 0,2057 | 1,136 | 1,563 | 1,563 | 6,25 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 106 | 0,3794 | 0,07327 | 0,2365 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 107 | 1,401 | 0,1841 | 1,687 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 108 | 0,3364 | 0,05123 | 0,2681 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 109 | 0,4396 | 0,08209 | 0,3223 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 110 | 0,3462 | 0,08153 | 0,3091 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 111 | 0,4291 | 0,07456 | 0,2981 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 112 | 0,3179 | 0,04604 | 0,2187 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 113 | 1,12 | 0,6465 | 0,7727 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 114 | 0,298 | 0,06486 | 0,3064 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 115 | 0,3242 | 0,0602 | 0,3878 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 116 | 0,2665 | 0,02387 | 0,2648 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 117 | 0,243 | 0,01259 | 0,1828 | 3,125 | 6,25 | 3,125 |
| 118 | 0,331 | 0,02604 | 0,2888 | 6,25 | 25 | 12,5 |
| 119 | 0,2228 | 0,04074 | 0,2536 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 120 | 0,2575 | 0,04946 | 0,2018 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 121 | 2,844 | 1,423 | 7,084 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 122 | 0,2823 | 0,03292 | 0,193 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 123 | 0,2194 | 0,03601 | 0,1885 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 124 | 0,2223 | 0,00652 | 0,2535 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 125 | 0,286 | 0,04653 | 0,1956 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 126 | 0,222 | 0,05687 | 0,1803 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 127 | 0,3216 | 0,04212 | 0,2363 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 128 | 0,1767 | 0,04427 | 0,1988 | 6,25 | 3,125 | 12,5 |
| 129 | 9,075 | 0,2785 | 0,969 | 6,25 | 6,25 | 12,5 |
| 130 | 0,6842 | 0,05295 | 0,1514 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 131 | 1,827 | 0,2747 | 0,1198 | 3,125 | 1,563 | 1,563 |
| 132 | 1,401 | 0,1139 | 0,1237 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 133 | 0,8158 | 0,3414 | 0,1183 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 134 | 2,072 | 0,3012 | 0,1401 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 135 | 0,2294 | 0,1361 | 0,1071 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 136 | 0,0755 | 0,03684 | 0,1055 | 3,125 | 1,563 | 1,563 |
| 137 | 0,2653 | 0,126 | 0,1572 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 138 | 0,2748 | 0,1238 | 0,1501 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 139 | 0,4096 | 0,05818 | 0,1405 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 140 | 0,7792 | 0,08674 | 0,1111 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 141 | 0,04083 | 0,01864 | 0,06229 | 6,25 | 3,125 | 6,25 |
| 142 | 0,6363 | 0,1851 | 0,5585 | 1,563 | 3,906 | 3,125 |
| 143 | 0,2662 | 0,08486 | 0,2203 | 1,563 | 3,125 | 12,5 |
| 144 | 0,2884 | 0,08981 | 0,1619 | 3,125 | 12,5 | 12,5 |
| 145 | 0,2208 | 0,03427 | 0,1818 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 146 | 0,3557 | 0,03717 | 0,2236 | 0,7813 | 3,125 | 1,563 |
| 147 | 0,4936 | 0,5501 | 0,5589 | 6,25 | 25 | 12,5 |
| 148 | 0,4905 | 0,2134 | 0,7486 | 3,125 | 12,5 | 6,25 |
| 149 | 0,9927 | 0,2159 | 0,7386 | 6,25 | 12,5 | 6,25 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 151 | 2,428 | 5,943 | 9,218 | 6,25 | 12,5 | 50 |
| 152 | 0,2639 | 0,07201 | 0,1954 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 153 | 0,7036 | 0,2799 | 1,053 | 25 | 50 | 100 |
| 154 | 0,1547 | 0,06702 | 0,2803 | 6,25 | 50 | 25 |
| 155 | 0,6583 | 1,637 | 0,8044 | 0,6406 | 0,0625 | 2,563 |
| 156 | 0,8978 | 0,2898 | 1,738 | 12,5 | 6,25 | 25 |
| 157 | 3,087 | 0,3198 | 0,8269 | 0,8906 | 0,125 | 1,281 |
| 158 | 1,707 | 0,6013 | 1,267 | 0,8906 | 0,25 | 1,781 |
| 159 | 1,294 | 0,1948 | 0,5099 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 160 | 1,389 | 0,599 | 1,067 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 161 | 0,4012 | 0,03138 | 0,1057 | 0,5295 | 0,2995 | 0,8542 |
| 162 | 0,7334 | 0,06075 | 0,1542 | 0,5573 | 0,3203 | 0,9844 |
| 163 | 0,4503 | 0,06048 | 0,1184 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 164 | 0,2718 | 0,03776 | 0,1055 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 165 | 24,38 | 17,69 | 1,17 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 166 | 0,82 | 0,05809 | 0,2331 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 167 | 0,346 | 0,05911 | 0,169 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 168 | 0,5436 | 0,05152 | 0,1605 | 0,668 | 0,375 | 0,8906 |
| 169 | 2,081 | 0,1367 | 0,5805 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 170 | 1,116 | 0,08032 | 0,2565 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 171 | 1,393 | 0,1247 | 0,506 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 172 | 0,5093 | 0,05003 | 0,1587 | 0,7813 | 0,5859 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 173 | 0,9335 | 0,09484 | 0,2844 | 0,7813 | 0,7813 | 3,125 |
| 174 | 1,66 | 0,1167 | 0,3895 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 175 | 1,003 | 0,1269 | 0,334 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 176 | 0,7279 | 0,0524 | 0,1915 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 177 | 0,8615 | 0,0669 | 0,2457 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 178 | 0,8696 | 0,06395 | 0,2663 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 179 | 2,997 | 0,2189 | 0,9041 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 180 | 0,3869 | 0,04716 | 0,1614 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 181 | 0,2726 | 0,03718 | 0,133 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 182 | 0,4531 | 0,03934 | 0,09036 | 0,5573 | 0,2578 | 0,6875 |
| 183 | 0,3384 | 0,05395 | 0,1102 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 184 | 0,6733 | 0,03465 | 0,1893 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 185 | 0,5239 | 0,04762 | 0,1896 | 0,7688 | 0,2135 | 1,025 |
| 186 | 4,094 | 0,3664 | 0,9014 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 187 | 0,2304 | 0,02124 | 0,09821 | 0,7813 | 0,5859 | 1,172 |
| 188 | 0,6127 | 0,07557 | 0,2127 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 189 | 0,6154 | 0,0718 | 0,2158 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 190 | 0,6235 | 0,05898 | 0,2811 | 0,3906 | 0,3906 | 0,7813 |
| 191 | 0,4334 | 0,04688 | 0,1728 | 0,8906 | 0,25 | 0,8906 |
| 192 | 0,6993 | 0,2738 | 0,126 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 193 | 0,2112 | 0,03916 | 0,1126 | 1,563 | 1,563 | 2,344 |
| 194 | 0,2418 | 0,1053 | 0,1235 | 0,5573 | 0,3203 | 2,229 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 195 | 0,5234 | 0,1689 | 0,1824 | 0,5859 | 0,5859 | 1,563 |
| 196 | 0,4795 | 0,3283 | 0,2179 | 0,2969 | 0,03125 | 1,336 |
| 197 | 0,3951 | 0,07636 | 0,1446 | 1,172 | 2,344 | 3,125 |
| 198 | 0,2929 | 0,05916 | 0,1346 | 1,172 | 1,172 | 2,344 |
| 199 | 0,102 | 0,02569 | 0,04709 | 1,042 | 1,042 | 2,865 |
| 200 | 0,2755 | 0,05275 | 0,1138 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 201 | 0,109 | 0,01987 | 0,1253 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 202 | 0,7129 | 0,1241 | 0,3284 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 203 | 0,1987 | 0,05004 | 0,1853 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 204 | 2,56 | 0,5202 | 0,2263 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 205 | 5,886 | 1,204 | 3,628 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 206 | 0,4978 | 0,07293 | 0,2108 | 1,563 | 0,3906 | 1,563 |
| 207 | 0,9988 | 0,2735 | 0,6897 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 208 | 3,117 | 0,4487 | 1,228 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 209 | 3,103 | 0,1483 | 0,1769 | 0,7813 | 0,293 | 1,563 |
| 210 | 1,499 | 0,1262 | 0,1967 | 0,7813 | 0,1953 | 3,125 |
| 211 | 2,247 | 0,1556 | 0,1818 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 212 | 1,067 | 0,07068 | 0,1543 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 213 | 1,544 | 0,07586 | 0,1134 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 214 | 8,489 | 0,5663 | 0,7324 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 215 | 2,125 | 0,1746 | 0,2224 | 0,3906 | 0,1953 | 3,125 |
| 216 | 1,834 | 0,2371 | 0,2694 | 0,7813 | 0,1953 | 3,125 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 217 | 0,5049 | 0,4471 | 0,487 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 218 | 0,6936 | 0,7858 | 0,5492 | 0,7813 | 0,1953 | 3,125 |
| 219 | 1,931 | 0,3657 | 0,2094 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 220 | 35,8 | 1,575 | 0,4419 | 3,125 | 1,563 | 1,563 |
| 221 | 0,6884 | 0,281 | 0,1522 | 1,563 | 1,563 | 6,25 |
| 222 | 1,193 | 0,3108 | 0,4448 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 223 | 4,513 | 1,746 | 1,407 | 0,3906 | 0,09766 | 0,3906 |
| 224 | 0,4119 | 0,1424 | 0,187 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 225 | 0,1098 | 0,02561 | 0,0561 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 226 | 3,24 | 0,7467 | 0,9477 | 3,125 | 6,25 | 12,5 |
| 227 | 0,1645 | 0,04799 | 0,1373 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 228 | 0,562 | 0,08643 | 0,1503 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 229 | 0,1726 | 0,03078 | 0,1199 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 230 | 0,3568 | 0,05927 | 0,1988 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 231 | 0,3764 | 0,02884 | 0,1145 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 232 | 0,6094 | 0,05054 | 0,1603 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 233 | 0,3052 | 0,02253 | 0,08969 | 0,3906 | 0,3906 | 1,563 |
| 234 | 0,14 | 0,01573 | 0,08291 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 235 | 0,4403 | 0,03077 | 0,1049 | 0,7813 | 1,563 | 3,125 |
| 236 | 0,5439 | 0,06471 | 0,1299 | 0,7813 | 3,125 | 1,563 |
| 237 | 0,1201 | 0,01335 | 0,05519 | 1,563 | 3,125 | 1,563 |
| 238 | 0,8005 | 0,1106 | 0,0653 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 239 | 1,056 | 0,4389 | 0,1126 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 240 | 0,7453 | 0,05686 | 0,1686 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 241 | 0,7381 | 0,05357 | 0,1817 | 1,042 | 0,5208 | 1,302 |
| 242 | 0,157 | 0,06112 | 0,08408 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 243 | 0,3125 | 0,2756 | 0,1935 | 0,3906 | 0,3906 | 1,563 |
| 244 | 6,584 | 1,304 | 6,755 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 245 | 1,141 | 0,04935 | 0,3426 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 246 | 0,8525 | 0,04052 | 0,1201 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 247 | 0,5042 | 0,03308 | 0,1486 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 248 | 0,147 | 0,01053 | 0,0345 | 1,563 | 0,3906 | 0,7813 |
| 249 | 0,3419 | 0,01529 | 0,06079 | 1,563 | 0,3906 | 1,563 |
| 250 | 0,5127 | 0,03352 | 0,1999 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 251 | 0,7554 | 0,0567 | 0,1938 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 252 | 0,6538 | 0,04264 | 0,1492 | 0,7383 | 0,4271 | 0,8359 |
| 253 | 2,681 | 0,8845 | 1,531 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 254 | 2,134 | 0,4532 | 1,547 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 255 | 2,844 | 0,1127 | 0,9363 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 256 | 0,6088 | 0,04165 | 0,1676 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 257 | 0,6425 | 0,033 | 0,1567 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 258 | 0,6907 | 0,05354 | 0,1562 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 259 | 0,8359 | 0,05554 | 0,229 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 260 | 0,648 | 0,04312 | 0,1507 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 261 | 0,6484 | 0,0691 | 0,224 | 0,7813 | 0,1953 | 0,7813 |
| 262 | 0,9246 | 0,07679 | 0,2952 | 0,7813 | 0,1953 | 0,7813 |
| 263 | 0,8636 | 0,04611 | 0,2047 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 264 | 5,931 | 0,1998 | 0,4701 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 265 | 0,2918 | 0,02413 | 0,09272 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 266 | 0,4775 | 0,02816 | 0,1152 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 267 | 1,633 | 0,179 | 0,2786 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 268 | 1,097 | 0,06117 | 0,1497 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 269 | 4,033 | 1,173 | 0,392 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 270 | 2,316 | 0,2439 | 0,2017 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 271 | 0,271 | 0,01958 | 0,09888 | 0,7813 | 1,563 | 3,125 |
| 272 | 1,361 | 0,0667 | 0,1096 | 1,563 | 3,125 | 1,563 |
| 273 | 1,411 | 0,05652 | 0,1244 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 274 | 0,4864 | 0,08334 | 0,1025 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 275 | 0,1706 | 0,06333 | 0,09024 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 276 | 0,5417 | 0,05605 | 0,08805 | 0,7813 | 1,172 | 0,7813 |
| 277 | 1,27 | 0,1481 | 0,1291 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 278 | 0,6402 | 0,05665 | 0,1442 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 279 | 3,033 | 0,2319 | 0,1327 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 280 | 0,6103 | 0,04075 | 0,1584 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 281 | 0,7501 | 0,0166 | 0,05154 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 282 | 1,128 | 0,04457 | 0,1332 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 283 | 1,201 | 0,07209 | 0,1242 | 0,6836 | 0,7813 | 1,172 |
| 284 | 0,4112 | 0,1793 | 0,183 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 285 | 0,318 | 0,02952 | 0,09161 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 286 | 0,1221 | 0,02068 | 0,08769 | 0,7813 | 1,953 | 1,172 |
| 287 | 0,6166 | 0,04217 | 0,1651 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 288 | 0,4618 | 0,09854 | 0,07805 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 289 | 1,218 | 0,2487 | 0,104 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 290 | 0,4476 | 0,08732 | 0,1041 | 0,7813 | 0,1953 | 0,7813 |
| 291 | 0,1687 | 0,05051 | 0,06936 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 292 | 0,6716 | 0,04533 | 0,1465 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 293 | 1,296 | 0,2853 | 0,187 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 294 | 1,722 | 0,1967 | 0,7423 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 295 | 0,7746 | 0,05608 | 0,1724 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 296 | 0,1977 | 0,04089 | 0,1837 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 297 | 0,5692 | 0,3313 | 0,4229 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 298 | 0,671 | 0,05727 | 0,1348 | 0,4531 | 0,2786 | 1,031 |
| 299 | 2,647 | 0,2647 | 0,1541 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 300 | 0,3184 | 0,07028 | 0,06785 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 301 | 0,1285 | 0,01635 | 0,05281 | 0,3906 | 1,563 | 3,125 |
| 302 | 0,3413 | 0,04491 | 0,1411 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 303 | 0,5363 | 0,2549 | 0,169 | 0,5859 | 0,2197 | 1,953 |
| 304 | 0,6169 | 0,06081 | 0,2077 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 305 | 2,065 | 0,1363 | 0,1751 | 1,172 | 1,172 | 1,563 |
| 306 | 0,2933 | 0,05872 | 0,05636 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 307 | 0,2575 | 0,03389 | 0,1134 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 308 | 0,4028 | 0,06192 | 0,1789 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 309 | 0,5009 | 0,1974 | 0,2 | 0,5208 | 0,2279 | 1,563 |
| 310 | 0,6674 | 0,05211 | 0,1693 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 311 | 1,27 | 0,0986 | 0,1095 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 312 | 0,5858 | 0,2158 | 0,2804 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |
| 313 | 1,301 | 0,0817 | 0,1488 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |
| 314 | 0,4849 | 0,03263 | 0,1142 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 315 | 0,4594 | 0,169 | 0,2106 | 0,7813 | 0,3906 | 6,25 |
| 316 | 2,333 | 0,1749 | 0,2115 | 0,7813 | 0,3906 | 6,25 |
| 317 | 0,4949 | 0,1698 | 0,1327 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 318 | 0,7042 | 0,1581 | 0,1425 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 319 | 0,2649 | 0,04833 | 0,2057 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 320 | 1,209 | 0,09024 | 0,2958 | 0,7813 | 0,7813 | 3,125 |
| 321 | 1,248 | 0,3759 | 0,958 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 322 | 0,7381 | 0,05357 | 0,1817 | 1,042 | 0,5208 | 1,302 |
| 323 | 3,387 | 0,2191 | 0,3212 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 324 | 0,2127 | 0,03874 | 0,1301 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 325 | 1,22 | 0,7241 | 0,8965 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 326 | 0,6505 | 0,05022 | 0,1147 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 327 | 1,411 | 0,2594 | 0,6494 | 3,125 | 3,125 | 1,563 |
| 328 | 0,3401 | 0,1396 | 0,1651 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 329 | 0,1284 | 0,01526 | 0,04297 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 330 | 2,759 | 0,2945 | 0,3078 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 331 | 2,279 | 0,2275 | 0,1802 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 332 | 3,001 | 0,6609 | 0,2296 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 333 | 3,209 | 1,011 | 0,4718 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 334 | 4,602 | 1,316 | 0,2468 | 0,7813 | 0,3906 | 0,7813 |
| 335 | 4,777 | 0,4588 | 0,2866 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 336 | 2,899 | 0,3251 | 0,2325 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 337 | 2,228 | 0,208 | 0,2004 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 338 | 91,05 | 37,63 | 6,424 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 339 | 34,11 | 11,92 | 2,102 | 1,563 | 0,7813 | 0,7813 |
| 340 | 46,74 | 6,291 | 2,894 | 1,563 | 0,3906 | 0,7813 |
| 341 | 4,134 | 1,706 | 0,4736 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 342 | 88,68 | 32,72 | 5,309 | 3,125 | 1,563 | 1,563 |
| 343 | 1,369 | 0,195 | 0,2067 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 344 | 4,257 | 1,393 | 0,52 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 345 | 0,6757 | 0,1928 | 0,1293 | 0,7813 | 0,5859 | 0,7813 |
| 346 | 3,648 | 1,488 | 0,4673 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 347 | 3,974 | 2,038 | 0,5358 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 348 | 3,326 | 1,474 | 0,5356 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 349 | 5,651 | 1,62 | 0,4332 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 350 | 4,396 | 1,722 | 0,4122 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 351 | 3,549 | 1,361 | 0,4526 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 352 | 4,395 | 1,414 | 0,3787 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 353 | 1,154 | 0,2594 | 0,5709 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 354 | 0,4531 | 0,8168 | 0,1081 | 1,563 | 0,3906 | 0,7813 |
| 355 | 0,2001 | 0,05094 | 0,1415 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 356 | 1,406 | 1,821 | 0,2438 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 357 | 1,213 | 1,256 | 0,2242 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 358 | 4,055 | 0,3189 | 0,2045 | 0,3906 | 0,2441 | 1,563 |
| 359 | 1,613 | 0,1545 | 0,2535 | 0,3906 | 0,09766 | 1,563 |
| 360 | 0,3807 | 0,04854 | 0,1348 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 361 | 0,1471 | 0,1429 | 0,09533 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 362 | 9,507 | 3,083 | 1,879 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 363 | 3,672 | 0,6486 | 0,5911 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 364 | 14,59 | 3,248 | 3,239 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 365 | 0,5899 | 0,2593 | 0,2463 | 0,3906 | 0,1953 | 3,125 |
| 366 | 0,07528 | 0,02251 | 0,1047 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 367 | 0,0766 | 0,01932 | 0,09753 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 368 | 0,3036 | 0,2026 | 0,2527 | 0,7813 | 0,7813 | 3,125 |
| 369 | 0,508 | 0,2758 | 0,3018 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |
| 370 | 0,6632 | 0,04589 | 0,2087 | 1,172 | 0,3906 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 371 | 0,2886 | 0,0807 | 0,1878 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 372 | 1,275 | 0,5745 | 0,9145 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 373 | 0,4954 | 0,05162 | 0,1207 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 374 | 0,2777 | 0,1574 | 0,121 | 3,125 | 0,7813 | 6,25 |
| 375 | 0,5997 | 0,05877 | 0,233 | 1,563 | 0,3906 | 1,563 |
| 376 | 0,2725 | 0,05515 | 0,2744 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 377 | 1,179 | 0,5728 | 0,8851 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 378 | 0,3538 | 0,0511 | 0,09847 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 379 | 0,6265 | 0,09558 | 0,1354 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 380 | 0,5444 | 0,1783 | 0,1786 | 0,7813 | 0,4883 | 1,563 |
| 381 | 0,2411 | 0,06023 | 0,1174 | 1,172 | 0,7813 | 2,344 |
| 382 | 0,6514 | 0,2197 | 0,2708 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 383 | 0,5364 | 0,05685 | 0,1017 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 384 | 0,05385 | 0,02335 | 0,05392 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 385 | 0,7818 | 0,111 | 0,1303 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 386 | 0,1408 | 0,1334 | 0,1682 | 1,563 | 0,9766 | 3,125 |
| 387 | 0,2445 | 0,06461 | 0,339 | 1,563 | 1,563 | 6,25 |
| 388 | 0,324 | 0,08838 | 0,3747 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 389 | 1,806 | 0,2894 | 0,744 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 390 | 0,3408 | 0,06052 | 0,3299 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 391 | 0,2093 | 0,02799 | 0,09653 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 392 | 0,2214 | 0,03181 | 0,101 | 3,125 | 3,125 | 12,5 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 393 | 0,0629 | 0,02189 | 0,04542 | 1,042 | 0,651 | 2,083 |
| 394 | 1,996 | 1,893 | 1,244 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 395 | 0,1558 | 0,03153 | 0,1077 | 1,563 | 0,3906 | 1,563 |
| 396 | 0,2205 | 0,02687 | 0,1693 | 0,3906 | 0,7813 | 3,125 |
| 397 | 1,601 | 0,161 | 0,532 | 0,7813 | 3,125 | 3,125 |
| 398 | 7,449 | 2,544 | 0,9388 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 399 | 0,5331 | 0,08224 | 0,1122 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 400 | 1,423 | 0,5983 | 0,2437 | 0,3906 | 0,1953 | 1,563 |
| 401 | 0,483 | 0,197 | 0,08968 | 0,3906 | 0,7813 | 1,563 |
| 402 | 0,3184 | 0,05238 | 0,1587 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 403 | 0,531 | 0,06326 | 0,175 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 404 | 0,3545 | 0,2319 | 0,2969 | 0,5859 | 0,293 | 1,172 |
| 405 | 17,92 | 7,687 | 5,938 | 6,25 | 3,125 | 25 |
| 406 | 0,5918 | 0,1641 | 0,1719 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |
| 407 | 1,347 | 0,1404 | 0,3352 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 408 | 0,6841 | 0,4209 | 0,3937 | 0,7813 | 0,09766 | 3,125 |
| 409 | 0,1702 | 0,1123 | 0,1836 | 1,563 | 0,1953 | 3,125 |
| 410 | 0,6815 | 0,322 | 0,3741 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 411 | 0,4079 | 0,1171 | 0,1774 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 412 | 2,572 | 0,1081 | 0,3208 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 413 | 0,8005 | 0,2484 | 0,3 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 414 | 0,7862 | 0,3292 | 0,3473 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 415 | 0,8006 | 0,3612 | 0,4246 | 1,172 | 0,1953 | 3,125 |
| 416 | 1,342 | 0,9175 | 0,6803 | 1,563 | 0,3906 | 6,25 |
| 417 | 1,282 | 0,3854 | 0,234 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 418 | 0,8337 | 0,1518 | 0,1135 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 419 | 1,513 | 0,4964 | 0,207 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 420 | 0,974 | 0,2296 | 0,1248 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 421 | 1,138 | 0,1958 | 0,2477 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 422 | 0,9819 | 0,3857 | 0,279 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 423 | 1,154 | 0,3029 | 0,1805 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 424 | 0,8135 | 0,08695 | 0,3012 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 425 | 0,8859 | 0,04186 | 0,1603 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 426 | 0,2734 | 0,03217 | 0,1675 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 427 | 2,608 | 0,2212 | 0,5475 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 428 | 0,4072 | 0,04729 | 0,1329 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 429 | 0,489 | 0,0819 | 0,2278 | 1,563 | 0,5208 | 1,563 |
| 430 | 0,1017 | 0,03252 | 0,1029 | 1,563 | 1,172 | 1,563 |
| 431 | 0,1326 | 0,07387 | 0,169 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 432 | 1,515 | 0,3961 | 0,3873 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 433 | 1,329 | 0,5105 | 0,4044 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 434 | 1,529 | 0,1995 | 0,3368 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 435 | 1,784 | 0,4598 | 1,207 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 436 | 0,1033 | 0,02464 | 0,1157 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 437 | 2,412 | 1,175 | 0,9522 | 3,125 | 0,7813 | 3,125 |
| 438 | 17,95 | 2,043 | 3,906 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 439 | 6,719 | 0,254 | 0,6293 | 1,563 | 3,125 | 1,563 |
| 440 | 3,955 | 0,3331 | 0,5706 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 441 | 1,227 | 0,08106 | 0,15 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 442 | 1,331 | 0,4315 | 0,2489 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 443 | 0,79 | 0,08142 | 0,127 | 1,563 | 0,7813 | 1,172 |
| 444 | 1,586 | 0,2358 | 0,2352 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 445 | 0,3705 | 0,04458 | 0,1139 | 3,125 | 3,125 | 3,125 |
| 446 | 0,4457 | 0,05694 | 0,1531 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 447 | 1,6 | 0,6457 | 0,1799 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 448 | 0,9877 | 0,1506 | 0,5566 | 1,563 | 0,7813 | 6,25 |
| 449 | 11,81 | 7,733 | 27,76 | 1,563 | 0,7813 | 12,5 |
| 450 | 3,418 | 0,5193 | 0,2757 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 451 | 4,023 | 1,698 | 0,5573 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 452 | 6,206 | 1,718 | 0,9936 | 3,125 | 3,125 | 6,25 |
| 453 | 3,516 | 0,87 | 0,2437 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 454 | 3,456 | 0,7573 | 0,2623 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 455 | 0,5298 | 0,216 | 0,1625 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 456 | 3,769 | 1,56 | 0,5448 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 457 | 5,295 | 3,678 | 0,4898 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 458 | 3,772 | 0,5323 | 0,1315 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 459 | 12,5 | 1,174 | 0,1717 | 1,563 | 0,3906 | 1,563 |
| 460 | 4,63 | 0,6034 | 0,1476 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 461 | 50,43 | 42,1 | 4,766 | 3,125 | 1,563 | 6,25 |
| 462 | 1,289 | 0,09535 | 0,2266 | 1,563 | 1,563 | 1,563 |
| 463 | 0,3254 | 0,1449 | 0,09096 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 464 | 1,836 | 0,2736 | 0,1975 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 465 | 1,154 | 0,2228 | 0,1329 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 466 | 0,9665 | 0,3586 | 0,1383 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 467 | 0,4367 | 0,04263 | 0,1197 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 468 | 0,5686 | 0,133 | 0,08688 | 0,7813 | 0,3906 | 3,125 |
| 469 | 0,554 | 0,1527 | 0,08684 | 3,125 | 1,563 | 3,125 |
| 470 | 0,1342 | 0,04957 | 0,1101 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 471 | 0,1114 | 0,03032 | 0,07337 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 472 | 0,8471 | 0,1143 | 0,189 | 0,7813 | 0,7813 | 0,7813 |
| 473 | 0,3285 | 0,1357 | 0,1092 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 474 | 0,5219 | 0,1045 | 0,1408 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 475 | 0,1297 | 0,06045 | 0,08695 | 1,563 | 0,7813 | 1,563 |
| 476 | 0,2809 | 0,2695 | 0,1214 | 0,7813 | 1,563 | 1,563 |
| 477 | 0,8424 | 0,2795 | 0,1321 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 478 | 0,6766 | 0,1594 | 0,09144 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 479 | 0,6641 | 0,2241 | 0,2994 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 480 | 0,3195 | 0,2272 | 0,2488 | 0,3906 | 0,1953 | 1,563 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 481 | 0,2505 | 0,04553 | 0,1191 | 1,563 | 3,125 | 3,125 |
| 482 | 1,139 | 0,5373 | 0,3333 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 483 | 0,3297 | 0,09267 | 0,1153 | 0,7813 | 1,758 | 1,563 |
| 484 | 0,2484 | 0,1023 | 0,1313 | 0,3906 | 0,1953 | 3,125 |
| 485 | 3,585 | 2,217 | 2,303 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 486 | 0,4218 | 0,1757 | 0,3214 | 0,7813 | 0,7813 | 1,563 |
| 487 | 0,8033 | 0,2744 | 0,5273 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 488 | 0,3552 | 0,2059 | 0,2104 | 0,1953 | 0,1953 | 1,563 |
| 489 | 0,5655 | 0,2459 | 0,2667 | 0,3906 | 0,3906 | 1,563 |
| 490 | 0,1759 | 0,0439 | 0,101 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 491 | 0,2711 | 0,09392 | 0,1324 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 492 | 0,5199 | 0,3048 | 0,2401 | 1,563 | 0,3906 | 3,125 |
| 493 | 0,4032 | 0,1885 | 0,1786 | 0,3906 | 0,3906 | 1,563 |
| 494 | 0,8078 | 0,2756 | 0,4829 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 495 | 0,3277 | 0,2152 | 0,3014 | 0,7813 | 0,1953 | 1,563 |
| 496 | 0,5762 | 0,1997 | 0,1749 | 0,7813 | 0,09766 | 1,563 |
| 497 | 0,6451 | 0,1314 | 0,2194 | 0,7813 | 0,3906 | 1,563 |
| 498 | 0,07629 | 0,01464 | 0,05117 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |
| 499 | 1,023 | 0,5552 | 0,2915 | 1,563 | 0,7813 | 3,125 |
| 500 | 0,1643 | 0,03472 | 0,07099 | 1,563 | 1,563 | 3,125 |

Flujo de salida

Con el fin de evaluar la contribución del flujo de salida a la falta de inhibición de células enteras de los inhibidores de metalo-beta-lactamasas de Fórmula I, se construyeron cepas a modo de herramientas. La cepa de base fue *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. Se usaron una

cepa de tipo silvestre (MB5919) y una isogénica en la que múltiples bombas de flujo de salida se habían interrumpido genéticamente. La MBL imipenem beta-lactamasa-1 (IMP-1), obtenida a partir de un aislado clínico se introdujo en el par de cepas mediante el siguiente proceso:

Se extrajo ADN plasmídico (que codificaba IMP-1) de CL 5673 (IMP-1, cepa clínica de *P. aeruginosa*) mediante técnicas convencionales. El ADN plasmídico se transformó en cepas isogénicas MB5919 (oprD+, flujo de salida+, AmpC inducible) y MB5890 (oprD+, flujo de salida-, AmpC inducible) parentales mediante electroporación. Estas cepas transformadas se sembraron en placas de agar Muller-Hinton con ajuste de cationes que contenían ceftazidima a 32 □g/ml (MB5919) y 16 □g/ml (MB5890) para seleccionar las células en las que el plásmido que expresaba IMP-1 se introdujo satisfactoriamente, dando como resultado la resistencia a la ceftazidima. Se usó electroforesis en gel de agarosa del producto de la PCR para la IMP-1 de los transformantes satisfactorios para comparar con el control y con la cepa original de la que se obtuvo el plásmido, confirmando la transferencia del gen de IMP-1 (no se muestran datos).

Se realizaron concentraciones mínimas inhibitorias de antibióticos centinela para controlar la calidad de las nuevas cepas. La MIC (concentración mínima inhibitoria) del imipenem subió drásticamente, como se esperaba, debido a la presencia de la IMP-1, también la del meropenem (MEM) y la ceftazidima (CAZ). El conjunto de flujo de salida+/- se comportó de forma similar con antibióticos no BL a cómo debe hacerlo con la cepa de flujo de salida- que presenta una sensibilidad aumentada al cloranfenicol (CAM) y el ciprofloxacino (Cipro).

| | MIC[ug/ml] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | plásmido CL 5673 (IMP-1) | | plásmido pFlp-Vim1 | | plásmido pFlp-Vim2 | |
| | MB 5919 | MB 5890 | MB 9798 | MB 9799 | MB 9861 | MB 9862 | | |
| OprD | OprD+ | OprD+ | OprD+ | OprD+ | OprD+ | OprD+ | OprD+ | OprD+ |
| flujo de salida | flujo de salida+ | flujo de salida- | flujo de salida+ | flujo de salida- | flujo de salida+ | flujo de salida- | flujo de salida+ | flujo de salida- |
| | MB 5919 | MB 5890 | plásmido MB 5919 Trans IMP1 | plásmido MB 5890 Trans IMP1 | plásmido MB 5919 Trans pFlp-Vim1 | MB 5890 Trans pFlp-Vim1 | plásmido MB 5919 Trans pFlp-Vim2 | plásmido MB 5890 Trans pFlp-Vim2 |
| Imipenem | 4 | 2 | 64 | 32 | >64 | 64 | >64 | 32 |
| Meropenem | 2 | 0,5 | >64 | 64 | >64 | 64 | >64 | 32 |
| Pipercilina | 2 | 1 | 4 | 4 | >256 | 128 | >256 | 128 |
| Cloranfenicol | >64 | 1 | >64 | 1 | >64 | 2 | >64 | 1 |
| Ciprofloxacino | 0,5 | 0,008 | 0,5 | 0,008 | 1 | 0,008 | 1 | 0,008 |
| CAZ | 1 | 0,5 | 256 | 256 | >256 | >256 | 128 | 64 |
| Azitromicina | 16 | 1 | 16 | 2 | 32 | 1 | 32 | 1 |

Después, el conjunto de cepas se usó como un par para determinar el efecto de los inhibidores de metalo-β-lactamasas de Fórmula I sobre la MIC del imipenem y/o la ceftazidima. Una concentración fija de antibiótico se incluyó en ensayos de MIC de microdilución en caldo convencionales, por lo general a la concentración del valor crítico del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). También se incluyó una cantidad fija de

un inhibidor de beta-lactamasas de clase A/C para inhibir la enzima AmpC de *Pseudomonas* residente. Se incluyó una titulación en serie del inhibidor de metalo-β-lactamasas y se registró la concentración de inhibidor de metalo-β-lactamasas que restablece la susceptibilidad de la cepa a los antibióticos incluidos. Después, se comparó esa concentración de inhibidor de metalo-β-lactamasas entre las dos cepas para determinar la diferencia en veces entre las cepas de flujo de salida+ (MB9798) y de flujo de salida- (MB9799). Esto se tomó como una indicación del grado en que el MBLi está sujeto al flujo de salida.

Tabla de Ensayo 2: Concentración de inhibidores de metalo-β-lactamasas de Fórmula I que restablece la susceptibilidad de las cepas de flujo de salida+ (MB9798) y de flujo de salida- (MB9799) al imipenem a 2µg/ml en presencia de un inhibidor de serina de β-lactamasa de clase A, C, D estrechamente relacionado con relebactam. En la Tabla a continuación, la relación de flujo de salida es la relación MITC95 PA_9798/MITC95 PA_9799

| Ej. n.º | MITC95 µM para *P. aeruginosa* que expresa IMP-1, flujo de salida+ (MB9798) | MITC95 µM para *P. aeruginosa* que expresa IMP-1, flujo de salida– (MB9799) | Relación de flujo de salida | Ej. n.º | MITC95 µM para *P. aeruginosa* que expresa IMP-1, flujo de salida+ (MB9798) | MITC95 µM para *P. aeruginosa* que expresa IMP-1, flujo de salida– (MB9799) | Relación de flujo de salida |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,5573 | 0,8542 | 0,65 | 251 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 2 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 252 | 0,418 | 0,6133 | 0,68 |
| 3 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 253 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 4 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 254 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 5 | 1,781 | 0,8906 | 2,00 | 255 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 6 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 256 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 7 | 25 | 1,563 | 15,99 | 257 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 8 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 258 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 9 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 259 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 10 | 0,7656 | 0,7656 | 1,00 | 260 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 0,3906 | 0,3906 | 1,00 | 261 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 12 | 0,375 | 0,5 | 0,75 | 262 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 13 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 263 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 14 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 264 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |
| 15 | 12,5 | 12,5 | 1,00 | 265 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 16 | 100 | 6,25 | 16,00 | 266 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |
| 17 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 267 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 18 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 268 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 19 | 6,25 | 6,25 | 1,00 | 269 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 20 | 6,25 | 6,25 | 1,00 | 270 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 21 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 271 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 22 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 272 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 23 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 273 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 24 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 274 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 25 | 50 | 3,125 | 16,00 | 275 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 26 | 6,25 | 3,125 | 2,00 | 276 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 27 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 277 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 28 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 278 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 29 | 50 | 3,125 | 16,00 | 279 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 30 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 280 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |
| 31 | 2,344 | 1,563 | 1,50 | 281 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 32 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 282 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 283 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 34 | 25 | 6,25 | 4,00 | 284 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 35 | 6,25 | 3,125 | 2,00 | 285 | 0,3906 | 0,3906 | 1,00 |
| 36 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 286 | 0,9766 | 0,7813 | 1,25 |
| 37 | 6,25 | 6,25 | 1,00 | 287 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 38 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 288 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 39 | 50 | 3,125 | 16,00 | 289 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 40 | 50 | 3,125 | 16,00 | 290 | 0,7813 | 0,3906 | 2,00 |
| 41 | 25 | 3,125 | 8,00 | 291 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 42 | 25 | 1,563 | 15,99 | 292 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 43 | 100 | 1,563 | 63,98 | 293 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 44 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 294 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 45 | 25 | 3,125 | 8,00 | 295 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 46 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 296 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 47 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 297 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 48 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 298 | 0,3555 | 0,5156 | 0,69 |
| 49 | 50 | 6,25 | 8,00 | 299 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 50 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 300 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 51 | 25 | 6,25 | 4,00 | 301 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 52 | 6,25 | 3,125 | 2,00 | 302 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 53 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 303 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 54 | 6,25 | 3,125 | 2,00 | 304 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 55 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 305 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 56 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 306 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 57 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 307 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 58 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 308 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 59 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 309 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 60 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 310 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 61 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 311 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 62 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 312 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 63 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 313 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 64 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 314 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 65 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 315 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 66 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 316 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 67 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 317 | 1,563 | 3,125 | 0,50 |
| 68 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 318 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 69 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 319 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 70 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 320 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 71 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 321 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 72 | | | | 322 | 0,651 | 0,7813 | 0,83 |
| 73 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 323 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 74 | 1,172 | 1,172 | 1,00 | 324 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 75 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 325 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 76 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 326 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 77 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 327 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 78 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 328 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 79 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 329 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 80 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 330 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 81 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 331 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 82 | 3,125 | 6,25 | 0,50 | 332 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 83 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 333 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 84 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 334 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 85 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 335 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 86 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 336 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 87 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 337 | 0,7813 | 0,3906 | 2,00 |
| 88 | 1,563 | 3,125 | 0,50 | 338 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 89 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 339 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 90 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 340 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 91 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 341 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 92 | 25 | 6,25 | 4,00 | 342 | 25 | 6,25 | 4,00 |
| 93 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 343 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 94 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 344 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 95 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 345 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 96 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 346 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 97 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 347 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 98 | 0,7813 | 1,042 | 0,75 | 348 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 99 | 25 | 3,125 | 8,00 | 349 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 100 | 200 | 6,25 | 32,00 | 350 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 101 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 351 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 102 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 352 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 103 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 353 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 104 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 354 | 1,563 | 0,3906 | 4,00 |
| 105 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 355 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 106 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 356 | 0,7813 | 0,3906 | 2,00 |
| 107 | 6,25 | 1,563 | 4,00 | 357 | 0,7813 | 0,3906 | 2,00 |
| 108 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 358 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 109 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 359 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 110 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 360 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 111 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 361 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 112 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 362 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 113 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 363 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |
| 114 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 364 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 115 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 365 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 116 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 366 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 117 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 367 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 118 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 368 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 119 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 369 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 120 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 370 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 121 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 371 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 122 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 372 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 123 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 373 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 124 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 374 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 125 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 375 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 126 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 376 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 127 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 377 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 128 | 6,25 | 6,25 | 1,00 | 378 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 129 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 379 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 130 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 380 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 131 | 12,5 | 0,7813 | 16,00 | 381 | 1,172 | 0,7813 | 1,50 |
| 132 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 | 382 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 133 | 6,25 | 0,7813 | 8,00 | 383 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 134 | 25 | 1,563 | 15,99 | 384 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 135 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 385 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 136 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 386 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 137 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 387 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 138 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 388 | 1,563 | 3,125 | 0,50 |
| 139 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 389 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 140 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 390 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 141 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 391 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 142 | 1,563 | 1,172 | 1,33 | 392 | 1,563 | 3,125 | 0,50 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 143 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 393 | 0,7813 | 1,042 | 0,75 |
| 144 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 394 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 145 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 395 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 146 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 396 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 147 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 397 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 148 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 398 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 149 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 399 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| | | | | 400 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 151 | 50 | 3,125 | 16,00 | 401 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 152 | 12,5 | 1,563 | 8,00 | 402 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 153 | 12,5 | 12,5 | 1,00 | 403 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 154 | 3,125 | 6,25 | 0,50 | 404 | 1,172 | 0,9766 | 1,20 |
| 155 | 6,25 | 1,281 | 4,88 | 405 | 25 | 12,5 | 2,00 |
| 156 | 12,5 | 6,25 | 2,00 | 406 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 157 | 1,781 | 0,4453 | 4,00 | 407 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 158 | 3,125 | 0,8906 | 3,51 | 408 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 159 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 409 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 160 | 6,25 | 1,563 | 4,00 | 410 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 161 | 0,3993 | 0,5139 | 0,78 | 411 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 162 | 0,4271 | 0,4922 | 0,87 | 412 | 1,563 | 3,125 | 0,50 |
| 163 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 413 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 164 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 414 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 165 | 6,25 | 1,563 | 4,00 | 415 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 166 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 416 | 3,125 | 3,125 | 1,00 |
| 167 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 417 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 168 | 0,3828 | 0,543 | 0,70 | 418 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 169 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 419 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 170 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 420 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 171 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 421 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 172 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 422 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 173 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 423 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |
| 174 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 424 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 175 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 425 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 176 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 426 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |
| 177 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 427 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 178 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 428 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 179 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 429 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 180 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 430 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 181 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 431 | 12,5 | 1,563 | 8,00 |
| 182 | 0,3438 | 0,4271 | 0,80 | 432 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 183 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 433 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 184 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 434 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 185 | 0,3844 | 0,5906 | 0,65 | 435 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 186 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 436 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 187 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 437 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 188 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 438 | 6,25 | 3,125 | 2,00 |
| 189 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 439 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 190 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 | 440 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 191 | 0,4453 | 0,4453 | 1,00 | 441 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 192 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 442 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 |
| 193 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 443 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 194 | 0,6875 | 0,8542 | 0,80 | 444 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 195 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 445 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 196 | 0,7656 | 0,7656 | 1,00 | 446 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 197 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 447 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 198 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 448 | 1,563 | 3,125 | 0,50 |
| 199 | 0,7813 | 1,432 | 0,55 | 449 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 200 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 450 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 201 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 451 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 202 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 452 | 6,25 | 1,563 | 4,00 |
| 203 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 453 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 204 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 454 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 205 | 12,5 | 1,563 | 8,00 | 455 | 12,5 | 1,563 | 8,00 |
| 206 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 456 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 207 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 457 | 50 | 1,563 | 31,99 |
| 208 | 3,125 | 3,125 | 1,00 | 458 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 209 | 1,563 | 1,172 | 1,33 | 459 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 210 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 460 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 211 | 12,5 | 3,125 | 4,00 | 461 | 12,5 | 3,125 | 4,00 |
| 212 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 462 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 213 | 3,125 | 1,563 | 2,00 | 463 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 214 | 12,5 | 1,563 | 8,00 | 464 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 215 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 465 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 216 | 6,25 | 1,563 | 4,00 | 466 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 217 | 12,5 | 1,563 | 8,00 | 467 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |
| 218 | 25 | 1,563 | 15,99 | 468 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 219 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 469 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 220 | 6,25 | 1,563 | 4,00 | 470 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 221 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 471 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 |
| 222 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 472 | 1,563 | 0,3906 | 4,00 |
| 223 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 473 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 224 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 474 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 225 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 475 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 226 | 6,25 | 3,125 | 2,00 | 476 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 227 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 477 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 228 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 478 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 229 | 1,563 | 3,125 | 0,50 | 479 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 230 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 480 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 231 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 481 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 232 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 482 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 233 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 483 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 234 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 484 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 235 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 485 | 6,25 | 0,7813 | 8,00 |
| 236 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 486 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 237 | 0,7813 | 1,563 | 0,50 | 487 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 238 | 3,125 | 0,7813 | 4,00 | 488 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 239 | 6,25 | 0,7813 | 8,00 | 489 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 |
| 240 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 490 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 241 | 0,651 | 0,7813 | 0,83 | 491 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 242 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 492 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |
| 243 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 493 | 0,3906 | 0,7813 | 0,50 |
| 244 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 494 | 3,125 | 1,563 | 2,00 |
| 245 | 1,563 | 1,563 | 1,00 | 495 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 246 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 496 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 247 | 1,563 | 0,7813 | 2,00 | 497 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 248 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 498 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 249 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 499 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 |
| 250 | 0,7813 | 0,7813 | 1,00 | 500 | 1,563 | 1,563 | 1,00 |

Los compuestos representativos de Fórmula I de la presente invención generalmente tienen una relación de flujo de salida de *Pseudomonas* inferior a los compuestos en los que el átomo o engarce de la posición C-6 es un carbono o hidrógeno en lugar de $-SO_2^-$.