(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 511 440**

(51) Int. CI.:

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10724656 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2337781**

(54) Título: **Compuestos antivirales para tratar la infección por el VHC**

(30) Prioridad:

11.06.2009 US 186291 P
16.09.2009 US 242836 P
18.09.2009 US 243596 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2014

(73) Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau, BS

(72) Inventor/es:

RANDOLPH, JOHN T.;
DEGOEY, DAVID A.; KATI, WARREN M.;
HUTCHINS, CHARLES W.; DONNER, PAMELA L.;
KRUEGER, ALLAN C.; MOTTER, CHRISTOPHER E.;
NELSON, LISSA T.; PATEL, SACHIN V.;
MATULENKO, MARK A.; KEDDY, RYAN G.;
JINKERSON, TAMMIE K.; HUTCHINSON, DOUGLAS K.;
FLENTGE, CHARLES A.; WAGNER, ROLF ;
MARING, CLARENCE J.; TUFANO, MICHAEL D.;
BETEBENNER, DAVID A.; ROCKWAY, TODD W.;
LIU, DACHUN; PRATT, JOHN K.;
SARRIS, KATHY; WOLLER, KEVIN R.;
WAGAW, SEBLE H.; CALIFANO, JEAN C.;
LI, WENKE; CASPI, DANIEL.D. y
BELLIZZI, MARY E. y GAO, YI

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antivirales para tratar la infección por el VHC

Campo

La presente invención se refiere a compuestos eficaces para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C ("VHC"). La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos que son útiles para tratar la infección por VHC.

Antecedentes

El VCH es un virus de ARN que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión del VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas específicas de virus conocidas en una sola fase de lectura abierta, ininterrumpida. La fase de lectura abierta comprende aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una sola poliproteína grande de aproximadamente 3000 aminoácidos. La poliproteína comprende una proteína de núcleo, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína unida a membrana p7, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

La infección por VHC está asociada con una patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica puede tratarse con peginterferón-alfa en combinación con ribavirina. Existen limitaciones sustanciales relativas a los efectos y la tolerabilidad, ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios, y la eliminación del virus del organismo frecuentemente es inadecuada. Por lo tanto, existe necesidad de nuevos fármacos para tratar la infección por VHC.

Sumario

La presente invención presenta compuestos de Fórmula I_B, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos y sales pueden inhibir la replicación del VHC y, por tanto, son útiles para tratar la infección por VHC.

La presente invención también presenta composiciones que comprenden los compuestos o sales de la presente invención. Las composiciones también pueden incluir agentes terapéuticos adicionales, tales como inhibidores de la helicasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, proteasa del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, o inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

Los compuestos o sales de la presente invención se pueden utilizar para inhibir la replicación del VHC. Los métodos comprenden poner en contacto células infectadas por el virus VHC con un compuesto o sal de la presente invención, inhibiendo de esta forma la replicación del virus VHC en las células.

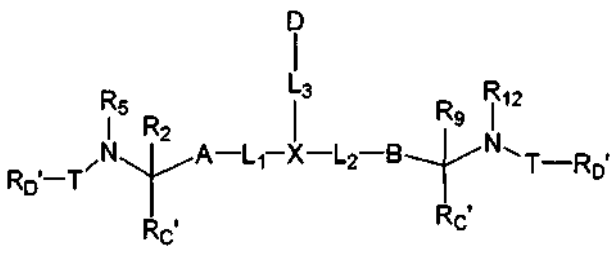
Además, La presente invención presenta los compuestos o sales de la presente invención, o las composiciones que comprenden los mismos, para uso en el tratamiento de una infección por VHC. Un compuesto o sal de la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende los mismos, se puede administrar a un paciente que lo necesita, reduciendo de esta manera el nivel del virus VHC en la sangre o tejido del paciente.

La presente invención también presenta el uso de los compuestos o sales de la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC.

Además, la presente invención presenta los procedimientos de fabricación de los compuestos o sales de la presente invención.

Descripción detallada

La presente invención presenta un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto tiene la Fórmula I_B



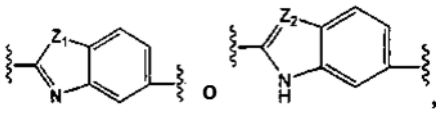
I_B

donde:

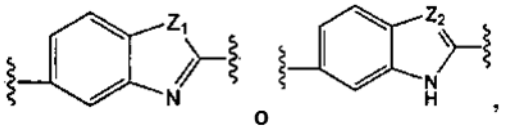
X es carbociclo C_3-C_{12}, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada R_C se selecciona independientemente entre R_c;
cada R_D se selecciona independientemente entre R_d;
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada R_d se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o R_a;
R_6 se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o -L_s-R_e, donde dos R_a adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, y cualesquiera átomos situados entre los átomos a los que están unidos, puede formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo;
R_b se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, o alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_b está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_c se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_c está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_e se selecciona independientemente en cada caso entre -O-R_S, -S-R_s, -C(O)R_s, -OC(O)R_S,-C(O)OR_S, -N($R_s$$R_s$'), -S(O)Rs, -$SO_2$RS, -C(O)N($R_s$$R_s$'), -N($R_s$)C(O)$R_s$',-N($R_s$)C(O)N($R_s$'$R_s$"), -N($R_s$)$SO_2R_s$, -$SO_2$N($R_s$$R_s$'), -N($R_s$)$SO_2$N($R_s$'$R_s$''),-N($R_s$)S(O)N($R_s$'$R_s$''), -OS(O)-$R_s$, -OS$(O)_2$-$R_s$, -S$(O)_2OR_s$, -S(O)O$R_s$, -OC(O)O$R_S$,-N($R_S$)C(O)O$R_S$', -OC(O)N($R_s$$R_s$'), -N($R_s$)S(O)-$R_s$', -S(O)N($R_s$$R_s$') o -C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_l se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, -O-R_s, -S-R_s, -C(O)R_s, -OC(O)R_s, -C(O)OR_s, -N($R_s$$R_s$'), -S(O)$R_s$, -$SO_2R_s$, -C(O)N($R_s$$R_s$') o -N($R_s$)C(O)$R_s$'; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
cada L_s, L_S' y L_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_l; R_s, cada R_s' y R_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_s, R_S' o R_S'' está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
Z_1 se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH_2;
Z_2 se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH,
L_1, L_2, y L_3 son enlaces; y
cuando uno cualquiera de

(i)

A es



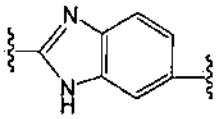
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
B es



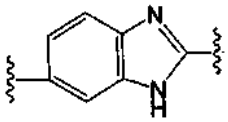
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, o J es $-SF_5$; y
-T-R_d' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D' o -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d', donde L_Y' es alquileno C_1-C_6y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_I; o

(ii)

A es



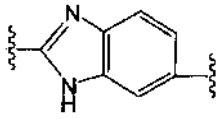
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; B es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; D
es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y
cada -T-R_d' se selecciona independientemente entre -C(O)-L_Y'-R_D', -C(O)O-L_Y'-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D', -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_s''-R_d', -N(R_b)C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_s''-R_d', -N(R_b)C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)L_s''- R_d', o -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D', y donde cada L_Y' es, independiente, L_S'.

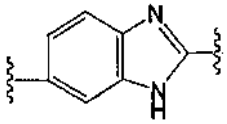
En una realización del compuesto o sal de la invención,

A es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;

B es

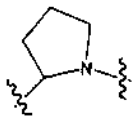


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;

D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;

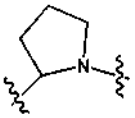
cada -T-R_d' se selecciona independientemente entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D' o -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-R_d';

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman



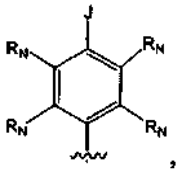
que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y

R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman



que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

En una forma limitada del compuesto o sal de la invención, D es



y cada R_n se selecciona independientemente entre R_d, y J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

La presente invención también presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la invención. La composición farmacéutica puede comprender además otro agente dirigido contra el VHC.

Además, la presente invención presenta un compuesto o sal de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de la infección por VHC, donde dicho compuesto o sal está destinado a un paciente que tiene el VHC.

D se selecciona entre carbociclo C_5-C_6 y heterociclo de 5 a 6 miembros, y está sustituido por J y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferiblemente, D es fenilo, piridinilo, pirimidilo o tiazolilo, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m, donde R_m es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o -L_s-R_e. También preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m, donde R_m es como se ha definido anteriormente.

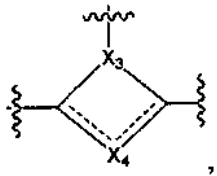
D es también preferentemente pirimidinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferentemente, D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m.

Preferentemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_9, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Más preferiblemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Muy preferiblemente,

R_m es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

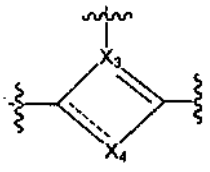
También preferiblemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_m es -L_s-R_e, donde L_s es un enlace o alquileno C_1-C_6, y R_e es-N($R_S$$R_S$'),-O-$R_S$, -C(O)$R_s$, -C(O)O$R_s$, -C(O)N($R_S$$R_S$'), -N($R_S$)C(O)$R_S$', -N($R_S$)C(O)O$R_S$',-N($R_S$)$SO_2$$R_S$', -$SO_2$$R_s$, -S$R_S$, donde R_s y R_S' pueden, por ejemplo, cada uno, seleccionarse independientemente en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_m es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_m es carbociclo C_3-C_6o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Más preferiblemente, R_m es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo, R_m es CF_3, -C(CF_3)$_2$-OH, -C(CH_3)$_2$-CN, -C(CH_3)$_2$-CH_2OH, o -C(CH_3)$_2$-$CH_2$$NH_2$. También, preferentemente, R_m es -L_s-R_e donde L_s es un enlace y R_e es -N($R_s$$R_s$), -O-$R_s$,-N($R_s$)C(O)O$R_s$', -N($R_s$)$SO_2$$R_s$', -$SO_2$$R_s$, o -S$R_S$. Por ejemplo, si L_s es un enlace, R_e es -N(alquilo C_1-C_6)$_2$ (por ejemplo, -NMe_2); -O-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-terc-butilo, -O-n-hexilo); -O-haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, - OCF_3, -OCH_2CF_3); -O-alquileno C_1-C_6-piperidina (por ejemplo, -O-CH_2CH_2-1-piperidilo); -N(alquil C_1-C_6)C(O)O alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, N(CH_3)C(O)O- CH_2CH(CH_3)$_2$), -N(alquil C_1-C_6)SO_2 alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -N(CH_3)$SO_2$$CH_3$); -$SO_2$ alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -SO_2Me); -SO_2 haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -$SO_2$$CF_3$); o -S-haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, SCF_3). También, preferentemente R_m es -L_s-R_e donde L_s es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-, -C(CH_3)$_2$-, -C(CH_3)$_2$-CH_2-) y R_e es -O-R_S, -C(O)OR_s o -N(R_S)C(O)OR_S'. Por ejemplo, R_m es alquenilo C_1-C_6-O-R_S (por ejemplo, -C(CH_3)$_2$-CH_2-OMe); -alquileno C_1-C_6-C(O)OR_S (por ejemplo, -C(CH_3)$_2$-C(O)OMe) o -alquileno C_1-C_6-N(R_S)C(O)OR_S' (por ejemplo, -C(CH_3)$_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3). También, más preferentemente, R_m es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Por ejemplo, R_m es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1- ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin- 1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, Muy preferiblemente, R_m es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF_3).

X es preferentemente carbociclo C_5-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. X también puede ser carbociclo C_5-C_6 que está opcionalmente sustituido por uno o más R_a, donde dos R_a adyacentes en X, tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. También preferiblemente, X es



,

donde X_3 es C(H) o preferentemente N y está directamente unido a -L_3-D; X_4 es alquileno C_2-C_4, alquileno C_2-C_4 o alquinileno C_2-C_4, cada uno de los cuales contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, y dos R_a adyacentes en X, tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos, pueden formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. Además, X puede ser

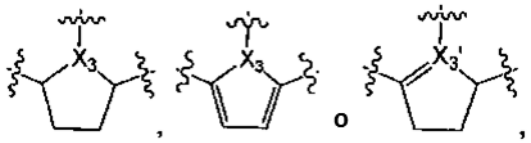


,

donde X_3 es C y está directamente unido a -L_3- D, X_4 es alquileno C_2-C_4, alquileno C_2-C_4 o alquinileno C_2-C_4, y X está

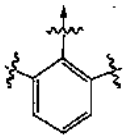
opcionalmente sustituido con uno o más R_a, y dos R_a adyacentes en X, tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

Muy preferiblemente, X es



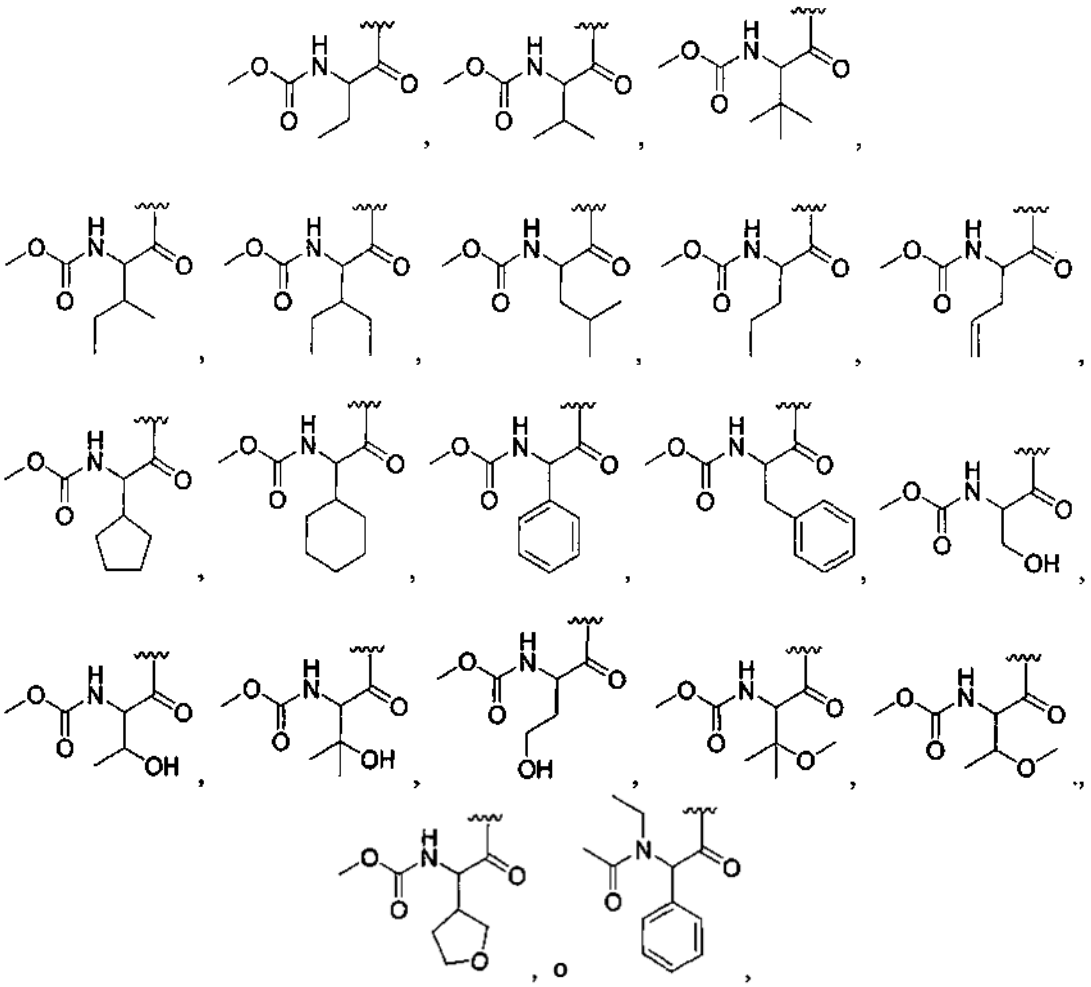
donde X_3 es C(H) y está directamente unido a $-L_3$-D, X_3' es C y está directamente unido a $-L_3$-D, y donde X está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, y dos R_a adyacentes en X, tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

Los ejemplos no limitantes de X incluyen,



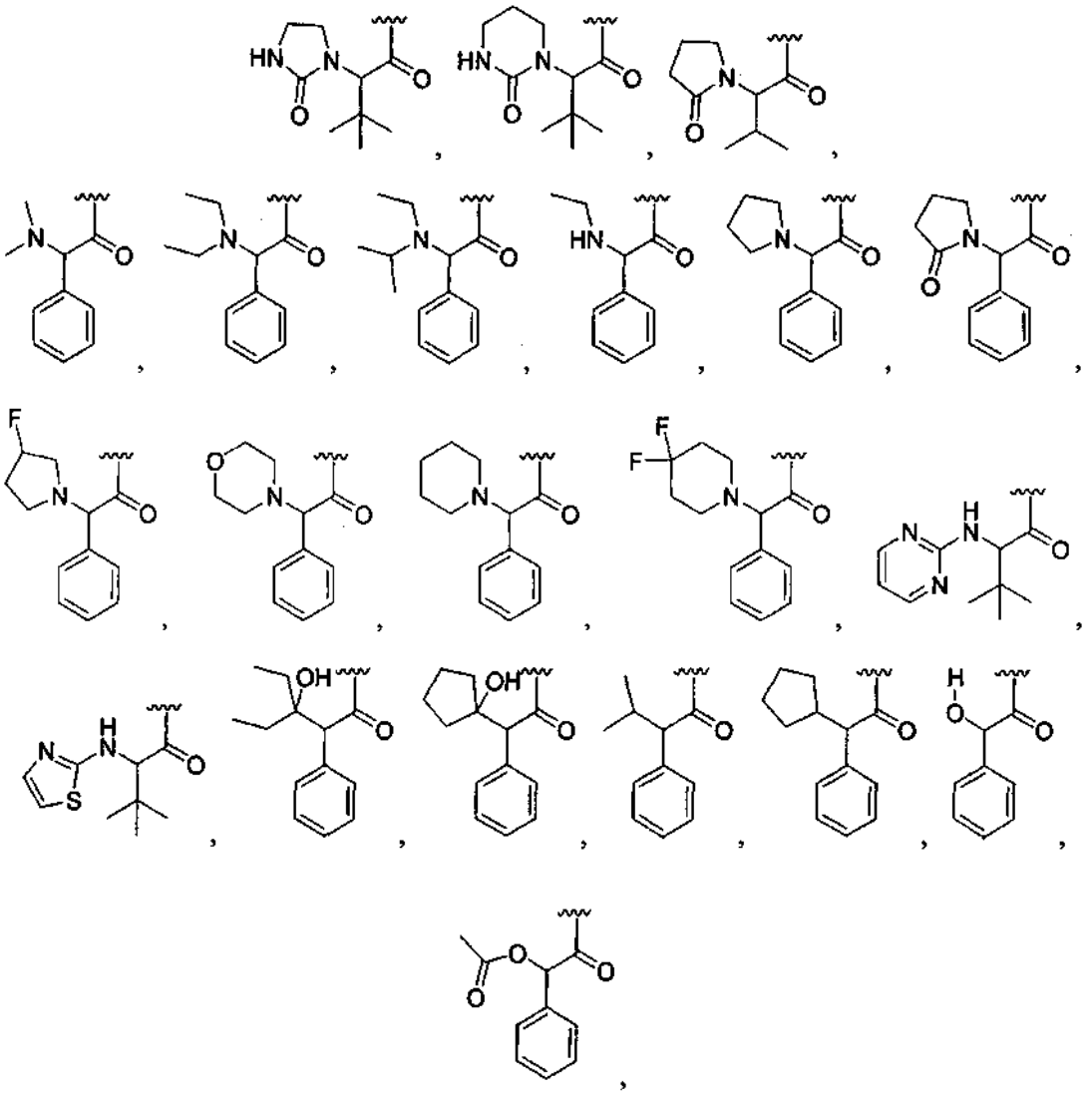
donde "→" indica la unión covalente con $-L_3$-D. Cada X puede estar opcionalmente sustituido por uno o más R_a, y dos R_a adyacentes en X, tomados junto con los átomos del anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

T-R_d' puede ser, sin limitación,



donde la estereoquímica de un carbono incluido en el grupo T-R_D' puede ser tanto (R) como (S).

T-R_d' incluye, pero no se limita a:



o

donde la estereoquímica de un carbono incluido en el grupo T-R_D' puede ser tanto (R) como (S).

Para la Fórmula I_b descrita en el presente documento, incluyendo todas y cada una de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, R_a preferentemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6; o -L_a-O-R_s, -L_a-S-R_s, -L_a C(O)R_s, -L_a-OC(O)R_s, -L_a-C(O)OR_s, -L_a-N($R_s$$R_s$'), -$L_a$-S(O)$R_s$, -$L_a$-$SO_2R_S$, -$L_a$-C(O)N($R_s$$R_s$'), -$L_a$-N($R_s$)C(O)$R_s$', -$L_a$-N($R_s$)C(O)N($R_s$'$R_s$''), -$L_a$-N($R_s$)$SO_2R_s$',-La-$SO_2$N($R_s$$R_s$'), -$L_a$-N($R_s$)$SO_2$N($R_s$'$R_s$''), -$L_a$-N($R_s$)S(O)N($R_s$'$R_s$''), -$L_a$-OS(O)-$R_s$, -$L_a$-$OS(O)_lR_s$, -$L_a$-$S(O)_2OR_s$, -$L_a$-S(O)O$R_s$, -$L_a$-OC(O)O$R_s$, -$L_a$-N($R_s$)C(O)O$R_s$', -$L_a$-OC(O)N($R_s$$R_s$'), L_a-N(R_s)S(O)-R_s', -L_a-S(O)N($R_s$$R_b$) o -$L_a$-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$', donde L_a es un enlace, alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6.

Más preferiblemente, R_a es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más

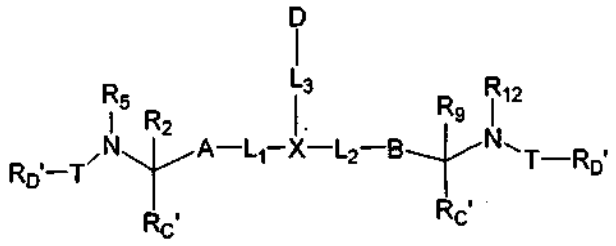
sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6.

Muy preferiblemente, R_a es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

Cada L_s, L_S' y L_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6.

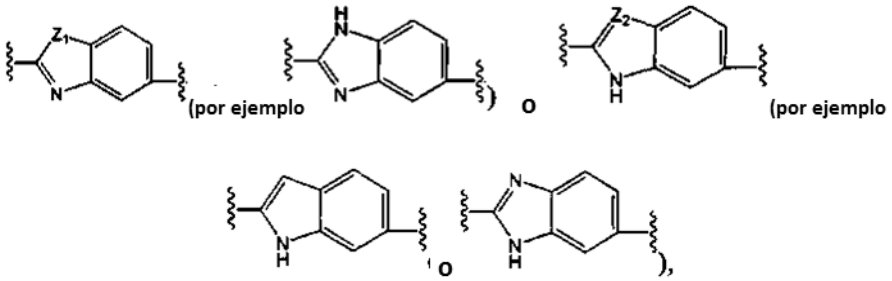
A y B pueden ser iguales o diferentes. Del mismo modo, L_1 y L_2, o -A-L_1- y -B-L_2-, pueden ser iguales o diferentes.

La presente invención presenta compuestos de Fórmula Formula I_b y sus sales farmacéuticamente aceptables tal como se ha definido anteriormente:

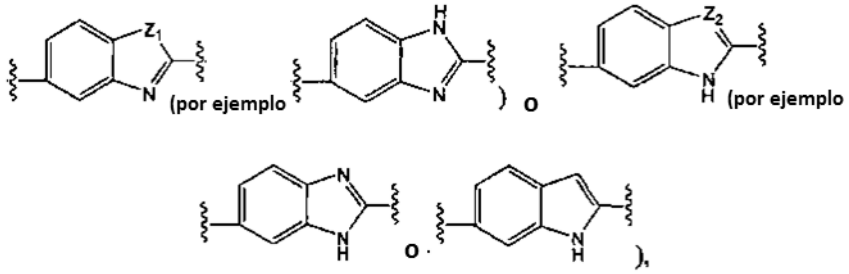


I_B

A se selecciona entre

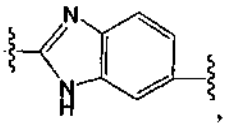


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y B se puede seleccionar entre

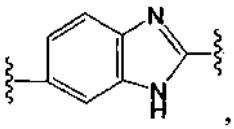


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

También preferiblemente, A es



y B es



y A y B están, de manera independiente, opcionalmente sustituidos por uno o más de R_a.

D se selecciona entre carbociclo C_5-C_6 y heterociclo de 5 a 6 miembros, y está sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferiblemente, D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m, donde R_m es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o -L_s-R_e. También preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m, donde R_m es como se ha definido anteriormente.

D es también preferentemente pirimidinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Más preferentemente, D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido por J y está sustituido con uno o más R_m.

Preferentemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Más preferiblemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi. Muy preferiblemente, R_m es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi.

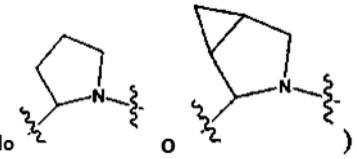
También preferiblemente, R_m es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_m es -L_s-R_e, donde L_s es un enlace o alquileno C_1-C_6, y R_e es -$N(R_sR_s')$, -O-R_S, -C(O)R_s, -C(O)OR_s, -C(O)$N(R_SR_S')$, -$N(R_S)$C(O)R_S', -$N(R_S)$C(O)OR_S',-$N(R_S)SO_2R_S'$, -SO_2R_s, o -SR_S, donde R_s y R_S' pueden, por ejemplo, cada uno, seleccionarse independientemente en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxi, o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_m es alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_m es carbociclo C_3-C_6o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Más preferiblemente, R_m es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxi, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo, R_m es CF_3, -C$(CF_3)_2$-OH, -C$(CH_3)_2$-CN, -C$(CH_3)_2$-CH_2OH, o -C$(CH_3)_2$-CH_2NH_2. También, preferentemente, R_m es -L_s-R_e donde L_s es un enlace y R_e es -$N(R_SR_S)$, -O-R_S,-$N(R_S)$C(O)OR_S', -$N(R_s)SO_2R_s'$, -SO_2R_s, o -SR_S. Por ejemplo, si L_s es un enlace, R_e es -N(alquilo C_1-$C_6)_2$ (por ejemplo, -NMe_2); -O-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-terc-butilo, -O-n-hexilo); -O-haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, - OCF_3, -OCH_2CF_3); -O-alquileno C_1-C_6-piperidina (por ejemplo, -O-CH_2CH_2-1-piperidilo); -N(alquil C_1-C_6)C(O)O alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -$N(CH_3)$C(O)O- $CH_2CH(CH_3)_2$), -N(alquilo C_1-$C_6)SO_2$alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -$N(CH_3)SO_2CH_3$); -SO_2 alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -SO_2Me); -SO_2 haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, -SO_2CF_3); o -S-haloalquilo C_1-C_6 (por ejemplo, SCF_3). También, preferentemente R_m es -L_s-R_e donde L_s es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-, -C$(CH_3)_2$-, -C$(CH_3)_2$-CH_2-) y R_e es -O-R_S, -C(O)OR_s, o -$N(R_S)$C(O)OR_S'. Por ejemplo, R_m es alquileno C_1-C_6-O-R_S (por ejemplo, -C$(CH_3)_2$-CH_2-OMe); -alquileno C_1-C_6-C(O)OR_S (por ejemplo, -C$(CH_3)_2$-C(O)OMe); o -alquileno C_1-C_6-$N(R_S)$C(O)OR_S' (por ejemplo, -C$(CH_3)_2$-CH_2-NHC(O)OCH_3). También, más preferentemente, R_m es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6. Por ejemplo, R_m es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclilo (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-metilpiperidin-1- ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin- 1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, Muy preferiblemente, R_m es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente

sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF_3).

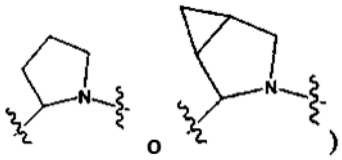
X es preferentemente carbociclo C_5-C_6, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

L_1, L_2 y L_3 son enlaces.

R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman preferentemente un heterociclo de 5 a 6 miembros o un biciclo de 6 a 12 miembros

(por ejemplo  o)

que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman preferentemente un heterociclo de 5 a 6 miembros o un biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

-T-R_d' puede ser, sin limitación, se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-R_D', -C(O)O-L_y'- R_d', -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_s''-R_d', -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d',-N(R_b)C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_s''-R_d', -N(R_b)C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d', o -N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D', donde cada L_y' es, independientemente, L_s' y, preferiblemente, cada uno es independientemente alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_I. Preferentemente, -T-R_d' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D' o -N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'. Más preferiblemente, -T-R_d' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_y'- N(R_b)C(O)-L_s''-R_d' o -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d'. Muy preferentemente,-T-R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-R_d' o -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D', donde cada L_y' es, preferentemente, de forma independiente alquileno C_1-C_9 (por ejemplo, -CH_2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_I.

R_C' es preferentemente hidrógeno, y R_D' preferentemente se selecciona independientemente en cada caso entre R_e. Más preferentemente, R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_9 o alquinilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6,

R_a preferentemente es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_9 o alquinilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6; o -L_a-O-R_s, -L_a-S-R_s, -L_a-C(O)R_s, -L_a-OC(O)R_s, -L_a-C(O)OR_s, -La-N(RsRs), -L_a-S(O)R_s, -$L_a$$SO_2$$R_s$, -$L_a$-C(O)N($R_s$$R_s$), -$L_a$-N($R_s$)C(O)$R_s$', -$L_a$-N($R_s$)C(O)N($R_s$'$R_s$''), -$L_a$-N($R_s$)$SO_2$$R_s$', -$L_a$-$SO_2$N($R_s$$R_s$'), -$L_a$-N($R_s$)$SO_2$N($R_s$$R_s$"), -$L_a$-N($R_s$)S(O)N($R_s$'$R_s$''), -$L_a$-OS(O)-$R_s$, -$L_a$-OS(O)$_2$-$R_s$, -$L_a$-S(O)$_2OR_s$, -$L_a$-S(O)O$R_s$, -$L_a$-OC(O)O$R_s$, -$L_a$-N($R_S$)C(O)O$R_S$', -$L_A$-OC(O)N($R_s$$R_s$'), -$L_a$-N($R_S$)S(O)-$R_S$', -$L_a$-S(O)N($R_S$$R_S$') o -$L_a$-C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$', donde L_a es un enlace, alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_g.

Más preferiblemente, R_a es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_9 o alquinilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en

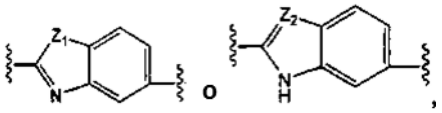
cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6.

Muy preferiblemente, R_a es halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_9 o alquinilo C_2-C_9, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

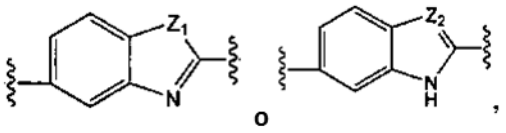
Cada L_s, L_S' y L_S" se selecciona independientemente en cada caso entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_g.

A y B pueden ser iguales o diferentes. Del mismo modo, L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

En una realización de este aspecto, A es

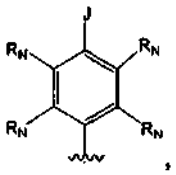


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;



d está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está sustituido por J y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Z_1 se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH_2; y Z_2 se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH. L_1, L_2, y L_3 son enlaces. -T-R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_S''-R_d' o -C(O)-L_y- N(R_b)C(O)O-L_S''-R_d', donde L_y' es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, -CH_2-) y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_I, y L_s'' preferentemente es un enlace.

La presente invención presenta los compuestos de Fórmula I_b tal como se describen en el presente documento (incluyendo cada una de las realizaciones descritas en el presente documento) o sus sales, en las que D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros que está sustituido con J tal como se ha definido anteriormente y opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Preferentemente, D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, y J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Muy preferiblemente, D es fenilo sustituido por J y opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. Los R_A preferidos son como se han descrito anteriormente. En una realización, D es



donde cada R_n se selecciona independientemente entre R_d y preferentemente es hidrógeno, y J es como se ha definido anteriormente y preferentemente es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_a. En otra realización, D es
y J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en forma de sales. Dependiendo del compuesto concreto, una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como una estabilidad farmacéutica mejorada en determinadas condiciones o una solubilidad deseada en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto puede ser útil para el aislamiento o la purificación del compuesto.

Cuando una sal está dirigida a administrarse a un paciente, la sal es preferentemente una sal farmacéuticamente

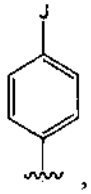
aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido, sales de adición de base, y sales de metales alcalinos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterociclilo, carboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glucolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas y sales orgánicas. Los ejemplos no limitantes de sales metálicas adecuadas incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales metálicas farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse, sin limitación, a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, de potasio, sodio, o cinc. Los ejemplos no limitantes de sales orgánicas adecuadas se pueden preparar a partir de aminas terciarias y aminas cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo (por ejemplo, cloruros/bromuros/yoduros de metilo, etilo, propilo, butilo, decilo, laurilo, miristilo, y estearilo, sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de alquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los compuestos o sales de la presente invención pueden existir en forma de solvatos, tales como con agua (es decir, hidratos), o con disolventes orgánicos (por ejemplo, con metanol, etanol o acetonitrilo para formar, respectivamente, metanolato, etanolato o acetonitrilato).

Los compuestos o sales de la presente invención también se pueden utilizar en forma de profármacos. Algunos profármacos son ésteres alifáticos o aromáticos derivados de grupos ácidos de los compuestos de la invención. Otros son



ésteres alifáticos o aromáticos de grupos hidroxilo o amino de los compuestos de la invención. Los profármacos de fosfato de los grupos hidroxilo son profármacos preferidos.

Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente conocidos como centros quirales. Estos compuestos pueden existir, sin limitación, como estereoisómeros simples (por ejemplo, enantiómeros individuales o diastereómero individual), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros), o mezclas racémicas. Se entiende que los compuestos identificados en el presente documento como estereoisómeros individuales describen compuestos que están presentes en una forma que está prácticamente exenta de otros estereoisómeros (por ejemplo, prácticamente exenta de otros enantiómeros o diastereómeros). Por "prácticamente exento", se entiende que al menos el 80% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito; preferiblemente, al menos el 90% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito; y más preferentemente, al menos el 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del compuesto de una composición es el estereoisómero descrito. Cuando la estereoquímica de un carbono quiral no se especifica en la estructura química de un compuesto, se pretende que la estructura química abarque compuestos que incluyan cualquier estereoisómero del centro quiral.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando una variedad de métodos conocidos en la materia. Estos métodos incluyen, pero no se limitan a, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de los diastereómeros, resolución cromatográfica de los enantiómeros, conversión de los enantiómeros en una mezcla enantiomérica de diastereómeros seguido por separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, y resolución enzimática.

La síntesis estereoespecífica implica de forma típica el uso de materiales adecuados ópticamente puros (enantioméricamente puros) o de una pureza óptica (pureza enantiomérica) sustancial y reacciones sintéticas que no ocasionen la racemización o la inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de compuestos, incluyendo las mezclas racémicas, que sean el resultado de una reacción sintética se pueden separar, por ejemplo, por técnicas cromatográficas como apreciarán los expertos en la materia. La resolución cromatográfica de los enantiómeros se puede llevar a cabo mediante el uso de resinas de cromatografía quiral, muchos de los cuales están comercialmente disponibles. En un ejemplo no limitante, el racemato se solubiliza y se introduce en una columna que contiene una fase estacionaria quiral. A continuación, los enantiómeros se pueden separar mediante HPLC.

la resolución de los enantiómeros también se puede llevar a cabo convirtiendo los enantiómeros en una mezcla de diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes se pueden separar mediante cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos a separar contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que forma una sal o un enlace covalente con el auxiliar quiral. Los ejemplos no limitantes de auxiliares quirales adecuados incluyen los aminoácidos, ácidos orgánicos carboxílicos o ácidos organosulfónicos quiralmente puros. Una vez que los diastereómeros se han separado mediante cromatografía, se pueden regenerar los enantiómeros individuales. Con frecuencia, el auxiliar quiral se puede recuperar y utilizarse de nuevo.

Las enzimas, como las esterasas, fosfatasas o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado éster de un grupo carboxilo en los compuestos a separar se puede tratar con una enzima que hidrolice de forma selectiva solamente uno de los enantiómeros de la mezcla. El ácido resultante enantioméricamente puro se puede separar, a continuación, del éster no hidrolizado.

Como alternativa, se pueden preparar las sales de los enantiómeros de una mezcla usando cualquier método conocido en la técnica, que incluye el tratamiento del ácido carboxílico con una base adecuada ópticamente pura tal como alcaloides o fenetilamina, seguido por la precipitación o la cristalización/recristalización de las sales enantioméricamente puras. Los métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo las mezclas racémicas, se puede encontrar en ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS (Jacques y col., 1981, John Wiley and Sons, Nueva York, NY).

Un compuesto de la presente invención puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Todos los isómeros de doble enlace, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y sus mezclas, están previstos para quedar abarcados en el alcance de un compuesto citado salvo que se especifique otra cosa. Además, cuando un compuesto existe en varias formas tautómeras, un compuesto citado no está limitado a ningún tautómero específico, sino en su lugar está previsto que abarque todas las formas tautómeras.

Algunos compuestos de la invención pueden existir en formas conformacionales de diferentes estabilidad que se podrían separar. La asimetría de torsión debido a una restricción en las rotaciones alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo las debidas al impedimento estérico o tensiones en el anillo, pueden permitir la separación de los diferentes confórmeros. La invención abarca cada isómero conformacional de dichos compuestos y sus mezclas.

Algunos compuestos de la invención también pueden estar en forma de ion híbrido y la invención abarca cada una de dichas formas de ion híbrido de estos compuestos y sus mezclas.

Los compuestos de la presente invención se describen de una manera general en el presente documento mediante el uso de una nomenclatura normalizada. En el caso de un compuesto citado que tiene centro(s) asimétrico(s), se deberá entender que todos los estereoisómeros del compuesto y sus mezclas quedan abarcados en la presente invención salvo que se especifique otra cosa. Los ejemplos no limitantes de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, e isómeros cis/trans. Cuando un compuesto existe en varias formas tautómeras, está previsto que el compuesto abarque todas las formas tautómeras. Algunos compuestos se han descrito en el presente documento usando fórmulas generales que incluyen variables (por ejemplo, A, B, D, X, L_1, L_2, L_3, Y, Z, T, R_a o R_b). A menos que se especifique lo contrario, cada variable comprendida en dicha fórmula está definida independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparezca más de una vez en una fórmula está definida independientemente en cada caso. Si los restos se describen como seleccionados "independientemente" entre un grupo, cada resto se selecciona independientemente de los demás. Cada resto, por tanto, puede ser idéntico o diferente de los otros restos o restos.

El número de átomos de carbono en un resto hidrocarbilo puede ser indicado mediante el sufijo "Cx-Cy", donde x es el número mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el resto. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C_3-C_6 significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono. Un prefijo unido a un sustituyente multicomponente solo se aplica al primer componente que se encuentra inmediatamente a continuación del prefijo. A modo de ilustración, el término "carbociclilalquilo" contiene dos componentes: carbociclilo y alquilo. Por tanto, por ejemplo, carbociclil C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 se refiere a un carbociclilo C_3-C_6 unidos al resto molecular progenitor a través de un grupo alquilo C_1-C_6.

A menos que se especifique lo contrario, cuando un elemento enlazador enlaza otros dos elementos en una estructura química representada, el componente descrito más a la izquierda del elemento enlazador está unido al elemento de la izquierda en la estructura representada, y el componente descrito más a la derecha del elemento enlazador está unido al elemento de la izquierda en la estructura representada. A modo de ilustración, si la estructura química es -L_S-M-L_S'- y M es -N(R_b)S(O)-, entonces, la estructura química es -L_s-N(R_b)S(O)-L_s'-.

Si un elemento enlazador de la estructura representada es un enlace, entonces el elemento situado a la izquierda del elemento enlazador está unido directamente al elemento situado a la derecha de elemento enlazador *mediante* un enlace covalente. Por ejemplo, si una estructura química está representada como -L_S-M- L_S'- y M se ha seleccionado como un enlace, entonces la estructura química será -L_S-L_S'-. Si dos o más elementos enlazantes adyacentes en una estructura representada son enlaces, entonces el elemento situado a la izquierda de dichos elementos enlazadores está unido directamente al elemento situado a la derecha de dicho elemento enlazador *mediante* un enlace covalente. Por ejemplo, si una estructura química está representada como -L_S-M-L_S'-M'-L_S''-, y M y L_S' se seleccionan como enlaces, entonces la estructura química será -L_S-M'-L_S''-. Del mismo modo, si una estructura química está representada como -L_S-M-L_S'-M'-L_S''-, y M, L_S' y M' son enlaces, entonces la estructura química será -L_S-L_S''-.

Cuando se utiliza una fórmula química para describir un resto, la línea o líneas discontinuas indican la parte del resto que tiene la valencia o valencias libres.

Si se describe que un resto está "opcionalmente sustituido", el resto puede estar tanto no sustituido como sustituido. Si se describe un resto como que está opcionalmente sustituido con hasta un número concreto de radicales distintos de hidrógeno, dicho resto puede estar tanto no sustituido, como sustituido con hasta dicho número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el resto, siempre que sea inferior. Por tanto, por ejemplo, si un resto se describe como un heterociclo opcionalmente sustituido con hasta tres radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heterociclo con menos de tres posiciones sustituibles estará opcionalmente sustituido con únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heterociclo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que únicamente tiene una posición sustituible) estará opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si se describe que un nitrógeno amino que está opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta dos radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente un radical distinto de hidrógeno.

El término "alquenilo" significa una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que incluye uno o más dobles enlaces. Cada doble enlace carbono-carbono puede tener geometría bien cis o bien trans dentro del resto alquenilo, con respecto a los grupos sustituidos en los carbonos del doble enlace. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-butenilo.

El término "alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarbilo insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Como ejemplos no limitantes de grupos alquenileno, se incluyen -C(H)=C(H)-, -C(H)=C(H)-CH_2-, -C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-, -CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-, -C(H)=C(H)-CH(CH_3)- y -CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-.

El término "alquilo" significa una cadena de hidrocarbilo saturado lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-amilo, y hexilo.

El término "alquileno" denota una cadena de hidrocarbilo saturado divalente que puede estar lineal o ramificada. Como ejemplos representativos de alquileno, se incluyen, pero no se limitan a, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, y -CH_2CH(CH_3)CH_2-.

El término "alquinilo" significa una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que incluye uno o más triples enlaces. Los ejemplos no limitantes de alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, dezinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y 3- butinilo.

El término "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado divalente que puede ser lineal o ramificado y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, a modo de ejemplo, -C=C-, -C=C-CH_2-, -C=C-CH_2-CH_2-, -CH_2-C=C-CH_2-, -C=C-CH(CH_3)-, y -CH_2-C=C-CH(CH_2CH_3)-.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" se refieren a un sistema de anillo saturado (por ejemplo, "cicloalquil"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "aril") que contiene cero heteroátomos en el anillo. "Átomos de anillo" o "miembros del anillo" son los átomos enlazados entre sí que constituyen el anillo o anillos. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos condensados, o anillos con puentes o espiroanillos. Un carbociclilo substituido puede tener una geometría cis o trans. Los ejemplos representativos de grupos carbocíclico incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ci

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidronaftenilo, octahidroindenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo, y norpinanilo. Un grupo carbocíclico puede estar unido al resto molecular progenitor a través de cualquier átomo de carbono substituible del anillo. Si un grupo carbociclo es un resto divalente que une otros dos elementos en una estructura química representada (tal como A en la Fórmula I), el grupo carbocíclico puede estar unido a los otros dos elementos a través de cualquier dos átomos sustituibles del anillo. Del mismo modo, si un grupo carbociclo es un resto trivalente que une otros tres elementos en una estructura química representada (tal como X en la Fórmula I), el grupo carbocíclico puede estar unido a los otros tres elementos a través de cualesquiera tres átomos sustituibles del anillo, respectivamente.

El término "carbociclilalquilo" se refiere a un grupo carbociclilo unido al resto molecular progenitor a través de un grupo alquileno. Por ejemplo, carbociclil C_3-C_6 alquilo C_1-C_6 se refiere a un grupo carbociclilo C_3-C_6 unido al resto molecular progenitor a través de un alquileno C_1-C_6.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un resto carbociclilo no aromático parcialmente insaturado que tiene cero heteroátomos como miembros del anillo. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y octahidronaftalenilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un resto carbociclilo saturado que incluye cero heteroátomos como miembros del anillo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que se une el prefijo está substituido con uno o más radicales halógeno independientemente seleccionados. Por ejemplo, "haloalquilo C_1-C_6" significa un sustituyente alquilo C_1-C_6 donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con radicales halógeno seleccionados independientemente. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo C_1-C_6 incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con uno o más radicales halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El término "heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo (por ejemplo, "heterocicloalquilo") parcialmente insaturado (por ejemplo, "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "heteroarilo") donde al menos uno de los átomos del es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos condensados, o anillos con puentes o espiroanillos. Un grupo heterociclo puede unirse al resto molecular parental por medio de cualquier átomo(s) de carbono o de nitrógeno substituible(s) en el grupo, Si un grupo heterociclo es un resto divalente que une otros dos elementos en una estructura química representada (tal como A en la Fórmula I), el grupo heterociclo puede estar unido a los otros dos elementos a través de cualquier dos átomos sustituibles del anillo. Del mismo modo, si un grupo heterociclo es un resto trivalente que une otros tres elementos en una estructura química representada (tal como X en la Fórmula I), el grupo heterociclo puede estar unido a los otros tres elementos a través de cualesquiera tres átomos sustituibles del anillo, respectivamente.

Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un monociclo que incluye un único anillo. Los ejemplos no limitantes de monociclos incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxatiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furazanilo"), y 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo y 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, y 1,3,4-dioxazolilo), oxatiolanilo, piranilo (incluyendo 1,2-piranilo y 1,4-piranilo), dihidropiranilo, piridinilo, piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo"), y pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), piperazinilo, triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), as-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, y 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxattiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, tiomorfolinilo, y diazepinilo.

Un heterociclilo puede también ser, sin limitación, un biciclo que incluye dos anillos condensados, tales como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8] naftiridinilo, y [1,6] naftiridinil), tiazolpirimidinilo, tienopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, piridopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, indolizinilo, pirindinilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizinilo, purinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, y pirido[4,3-b]-piridinilo), piridopirimidina, y pteridinilo. Otros ejemplos no limitantes de heterociclos de anillo condensado incluyen heterociclilos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo, indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo" o indazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") y isoquinolinil (también conocido como "2-benzazinilo")), bencimidazolilo, ftalazinilo,

quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") y quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzopiranilo (incluyendo "cromenilo" e "isocromenilo"), benzotiopiranilo (también conocido como "tiocromenilo"), benzoxazolilo, indoxazinilo (también conocido como "bencisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "cumaronilo"), isobenzofuranilo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofenilo", "tionaftenilo", y "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofenilo", "isotionaftenilo", e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, y 3,1,4-benzoxazinilo), bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo y 1,4-bencisoxazinilo), y tetrahidroisoquinolinilo.

Un heterociclilo puede también ser, sin limitación, un sistema de anillo de tipo espiro, tales como, por ejemplo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo.

Un heterociclilo puede incluir uno o más átomos de azufre como miembros del anillo, y, en algunos casos, l/los átomo(s) de azufre está(n) oxidado(s) a SO o SO_2. El/los heteroátomo(s) de nitrógeno puede(n) o no estar cuaternizado(s), y puede(n) o no oxidarse a N-óxido. Además, el/los heteroátomo(s) de nitrógeno puede(n) o no estar N-protegido(s).

------ en una fórmula química se refiere a una enlace simple o doble.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para referirse a que el nombre modificado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico.

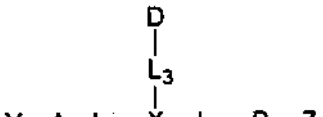
La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de cada principio activo que es suficiente para mostrar un beneficio significativo para el paciente, por ejemplo, una reducción en la carga vírica.

El término "profármaco" se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos que se pueden escindir por vía química o metabólica y convertirse, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas, en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos in vivo. Un profármaco de un compuesto se puede formar de manera convencional por reacción entre un grupo funcional del compuesto (tal como un grupo amino, hidroxi o carboxi). Los profármacos, frecuentemente, ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos, o liberación retrasada en mamíferos (véase, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos de los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, los ésteres preparados por reacción del compuesto ácido progenitor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido progenitor con una amina adecuada. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato, benzoato u otros derivados acilados de los grupos funcionales de alcohol o amina contenidos en los compuestos de la invención.

El término "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física con frecuencia incluye uniones de hidrógeno. En algunos casos, el solvato podrá conseguir el aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto los solvatos en disolución como los que se pueden aislar. Los solvatos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, y metanolatos.

El término "grupo protector de N" o "N-protegido" se refiere a aquellos grupos que pueden proteger un grupo amino de las reacciones indeseables. Los grupos protectores de N utilizados de manera habitual se describen en Greene y Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3ª ed., John Wiley & Sons, NY (1999). Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de N incluyen los grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, o 4-nitrobenzoilo; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo o p-toluenosulfonilo; grupos sulfenilo tales como fenilsulfenilo (fenil-S-) o trifenilmetilsulfenilo (tritil-S-); grupos sulfinilo tales como p-metilfenilsulfinilo (p-metilfenil-S(O)-) o t-butilsulfinilo (t-Bu-S(O)-); grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5- dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, dimetil- 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-etoxi-carbonilo, fenoxicarbonilo, 4- nitrofenoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, o feniltiocarbonilo; grupos alquilo tales como bencilo, p-metoxibencilo, trifenilmetilo, o benciloximetilo; p-metoxifenilo; y grupos sililo tales como trimetilsililo. Los grupos protectores preferidos de N incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

Los siguientes esquemas de reacción proporcionan detalles relativos a métodos sintéticos para preparar algunos de los compuestos abarcados por la Fórmula I. Los compuestos de Fórmula I son



I

donde:

X es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada uno de L_1 y L_2 se selecciona independientemente entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_l;
L_3 es enlace o -L_S-K-L_S'-, donde K se selecciona entre enlace, -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(O)-,-S($O)_2$-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS($O)_2$-, -S($O)_2$O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-,-OC(O)O-, -C(O)N(R_b)-, -N(R_b)C(O)-, -N(R_b)C(O)O-, -OC(O)N(R_b)-, -N(R_b)S(O)-, -N(R_b)S($O)_2$-, -S(O)N(R_b)-, -S(O)N(R_b)-, -C(O)N(R_b)C(O)-, -N(R_b)C(O)N(R_b')-,-N(R_b)SO_2N(R_b')-, o -N(R_b)S(O)N(R_b')-;
A y B son, cada uno independientemente, carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y cada uno de ellos está, de manera independiente, opcionalmente sustituido con uno o más R_a,
D es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, que puede estar sustituido por J y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a. donde J es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, o J es -SF_5; o D es hidrógeno o R_a;
Y se selecciona entre -T-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_d, -T-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_d, -L_k-T-R_d, o -L_K-E;
R_1 y R_2 son cada uno independientemente R_C, y R_5 es R_b; o R_1 es R_C, y R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
R_3, R_4, R_6, y R_7 son cada uno independientemente R_c; o R_3 y R_6 son cada uno independientemente R_C, y R_4 y R_7, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
Z se selecciona de -T-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_d, -T-C($R_{10}R_{11}$)C($R_{13}R_{14}$)-T-R_d, -L_k-T-R_d, o -L_k-E;
R_8 y R_9 son cada uno independientemente R_C, y R_{12} es R_b; o R_8 es R_C, y R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; R_{10}, R_{11}, R_{13}, y R14 son cada uno independientemente R_c; o R_{10} y R_{13} son cada uno independientemente P_C, y R_{11} y R_{14}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;

cada T y T' se selecciona independientemente en cada caso entre enlace, -L_s-, -L_s-M-L_s-, o -L_s-M-L_s'-M'-L_s"-, donde cada M y M' se selecciona independientemente en cada caso entre enlace, -O-, -S-, -N(R_b)-, -C(O)-, -S($O)_2$-, -S(O)-, -OS(O)-, - OS($O)_2$-, -S($O)_2$O-, -S(O)O-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -C(O)N(R_b)-, N(R_b)C(O)-, -N(R_b)C(O)O-, -OC(O)N(R_b)-, -N(R_b)S(O)-, -N(R_b)S($O)_2$-, -S(O)N(R_b)-, -S($O)_2$N(R_b)-, -C(O)N(R_b)C(O)-, -N(R_b)C(O)N(R_b')-,-N(R_b)SO_2N(R_b')-, -N(R_b)S(O)N(R_b')-, carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y donde dicho carbociclo C_3-C_{12} y heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de ellos de forma independiente, están opcionalmente sustituidos en cada caso con uno o más R_a;
L_k se selecciona independientemente en cada caso entre enlace, -L_S-N(R_B)C(O)-L_S'- o -L_s-C(O)N(R_b)-L_s'-; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_l; o carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_a;
E se selecciona independientemente en cada caso entre carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_a;
cada R_d se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o R_a;
R_6 se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o -L_s-R_e, donde dos R_a adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, y cualesquiera átomos situados entre los átomos a los que están unidos, puede formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo;
cada R_b' y R_B'' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_b o R_B está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_c se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo,

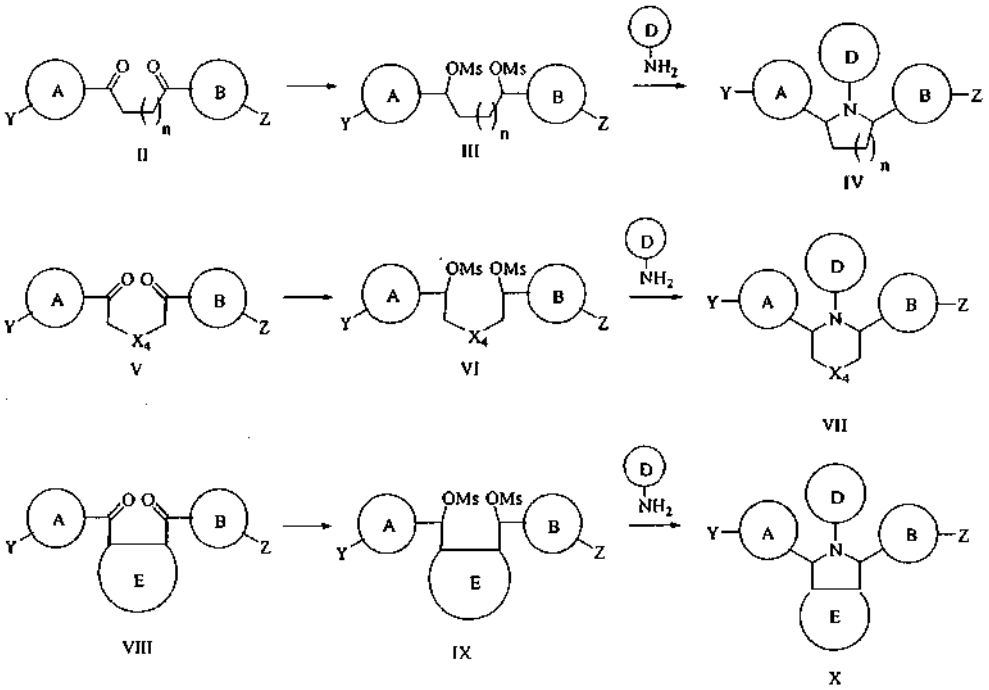
formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_c está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;

R_e se selecciona independientemente en cada caso entre -O-R_S, -S-R_s, -C(O)R_s, -OC(O)R_s, -C(O)OR_s, -N($R_s$$R_s$'), -S(O)Rs, -$SO_2$RS, -C(O)N($R_s$$R_g$), -N($R_s$)C(O)$R_s$', - N($R_s$)C(O)N($R_s$'$R_s$"), -N($R_s$)$SO_2$$R_s$', -$SO_2$N($R_s$$R_s$'), -N($R_s$)$SO_2$N($R_s$'$R_s$"), - N($R_s$)S(O)N($R_s$'$R_s$"), -OS(O)-$R_s$, -OS$(O)_2$-$R_s$, -S$(O)_2OR_s$, -S(O)O$R_s$, -OC(O)O$R_S$, -N($R_S$)C(O)O$R_S$', -OC(O)N($R_s$$R_s$'), -N($R_s$)S(O)-$R_s$', -S(O)N($R_s$$R_s$') o -C(O)N($R_S$)C(O)-$R_S$'; o alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;

-O-R_s, -S-R_s, -C(O)R_s, -OC(O)R_s, -C(O)OR_s, -N($R_s$$R_s$'), - S(O)$R_s$, -$SO_2$$R_s$, -C(O)N($R_s$$R_s$') o -N($R_s$)C(O)$R_s$'; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6; donde dos R_I adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, y cualesquiera átomos situados entre los átomos a los que están unidos, puede formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo; cada L_S, L_s' y L_S" se selecciona independientemente en cada caso entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_I; y R_S, cada R_s' y R_S" se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_s, R_s' o R_S" está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6, o haloalquinilo C_2-C_6.

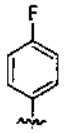
Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar mediante una variedad de métodos. Como ejemplo no limitante, los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de acuerdo con el Esquema I partiendo de los compuestos de Fórmula II (por ejemplo, n = 0 a 8), Fórmula V (X_4 puede ser, por ejemplo, O, o NR_a, donde R_a es como se ha descrito anteriormente en el presente documento y es preferentemente H o R_e tal como se ha definido anteriormente tal como alquilo C_1-C_6, carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros, -C(O)R_s, -C(O)OR_s, -C(O)N($R_s$$R_s$'), -$SO_2$N($R_s$$R_s$'), -S$(O)_2OR_s$, -S(O)O$R_s$, -S(O)N($R_s$$R_s$'), o un grupo protector adecuado tal como Boc o Fmoc), o Fórmula VIII (E puede ser, por ejemplo, carbociclo o heterociclo de 3 a 7 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a), donde A, B, D, Y, Z y R_a son como se ha descrito anteriormente.

Las 1,4-dicetonas II, V, y VIII se pueden reducir a los 1,4-dioles usando los métodos descritos más adelante, y los 1,4-dioes resultantes racémicos, enantioméricamente enriquecidos, se pueden convertir en los dimesilatos III, VI, o IX, o alternativamente a ditriflatos, ditosilatos, o dihaluros mediante los métodos descritos más adelante. Los dimesilatos III, VI, y IX, ditriflatos, ditosilatos, o dihaluros se pueden hacer reaccionar con una amina, incluyendo, pero sin limitación, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, o alilamina, en las condiciones descritas a continuación para obtener los productos. L_1 y L_2 se pueden introducir fácilmente con las Fórmulas II, V y VIII, tal como apreciarán los experto en la materia junto con la presente divulgación. Del mismo modo, D-L_3-NH_2 se puede usar en lugar de D-NH_2, como apreciarán los expertos en la técnica.



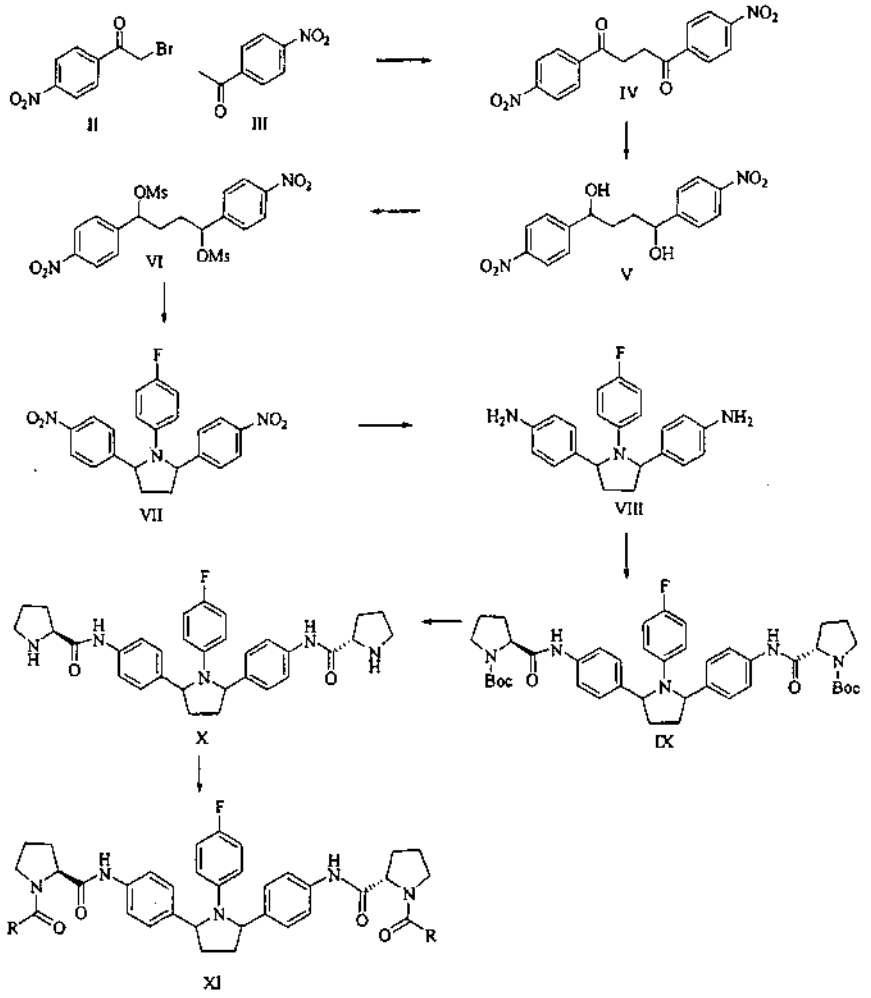
Esquema I

Como otro ejemplo no limitante, los compuestos de la presente divulgación se puede preparar partiendo de compuestos de Fórmula II y de Fórmula III, tal como se muestra en el Esquema II. Las 1,4-dicetonas tal como la Fórmula IV se puede preparar usando métodos conocidos (véase Nevar, *y col.*, Synthesis: 1259-1262 (2000), tal como la reacción de α-bromocetonas tales como Fórmula II con metilcetonas tales como la Fórmula III en presencia de un ácido de Lewis adecuado tal como $ZnCl_2$ o $Ti(0iPr)_4$. Las 1,4-dicetonas IV se pueden reducir a los 1,4-dioles tal como V por la acción de $NaBH_4$, $LiAlH_4$, o DIBAL. Como alternativa, la reducción enantioselectiva de las 1,4-dicetonas como la Fórmula IV se puede llevar a cabo análogamente a los métodos notificados (véase Chong, *y col.*, Tetrahedron: Asymmetry 6:409-418 (1995), Li, *y col.*, Tetrahedron 63:8046-8053 (2007), Aldous, *y col.*, Tetrahedron: Asymmetry 11:2455-2462 (2000), Masui, *y col.*, Synlett:273-274 (1997), Jing, *y col.*, Adv. Synth. Catal. 347:1193-1197 (2005), Sato, *y col.*, Synthesis:1434-1438 (2004)), tal como la reducción con (-) o (+)-diisopinocamheilcloroborano (DIP-cloruro), con catalizador de borano y oxazaborolidina, o mediante hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador de rutenio (II) adecuado, tal como [RuCl2{(R)-BINAP}{(R,R)-DPEN}] (BINAP=2,2'-bis(diarilfosfino)-1, 1 '-binaftilo; DPEN=1,2-difeniletilendiamina). La mezcla racémica enantioméricamente enriquecida de 1,4-dioles V se puede hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el dimesilato Fórmula VI. Alternativamente, la Fórmula V se puede convertir en ditriflato o ditosilato mediante la acción de cloruro de p-tolueno sulfonilo o anhídrido tríflico, o en un dihaluro tal como un dibromuro o un dicloruro mediante la acción de PPh_3 en presencia de CCl_4 o CBr_4, o por la acción de $SOCl_2$, $POCl_3$, o PBr_3. El dimesilato, ditriflato, ditosilato, o dihaluro se puede hacer reaccionar con una amina, tal como 4- fluoroanilina (como se muestra en la ilustración del Esquema II), con o sin un codisolvente tal como DMF a temperatura ambiente a 100 °C, para obtener pirrolidinas como la Formula VII. Además de la 4-fluoroanilina, aminas alternativas se pueden hacer reaccionar con el dimesilato de Fórmula VI, incluyendo pero sin limitarse a anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, o alilamina. El dinitro de Fórmula VII se puede reducir al diamino de Fórmula VIII usando Fe en presencia de NH_4Cl, HCl, o ácido acético, o por tratamiento con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de metal de transición, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2, o $CoCl_2$) en un disolvente tal como etanol o THF. Como alternativa, la Fórmula VII se puede reducir a la Fórmula VIII mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o de platino o níquel Raney. La diamina de Fórmula VIII se puede hacer reaccionar con una prolina ácida protegida adecuadamente (se muestra Boc, aunque se podrían utilizar Cbz, Troc, o Fmoc) en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, o DEBPT, en un disolvente tal como THF, DMF, diclorometano, o DMSO, con o sin la adición de una base aminada como la base de Hünig, piridina, 2,6-lutidina, o trietilamina, para obtener la Fórmula IX. La eliminación de los grupos protectores Boc para obtener X se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl, o ácido fórmico. Los compuestos de la presente divulgación se puede preparar mediante acoplamiento de la Fórmula X con un ácido de elección usando reactivos convencionales de acoplamiento de péptidos y las condiciones anteriormente descritas. Alternativamente, la diamina VIII se puede hacer reaccionar con una prolina N-sustituida en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptido tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T_3P, o DEBPT, en un disolvente tal como THF, DMF, diclorometano, o DMSO, con o sin la adición de una base aminada como la base de Hünig, piridina, 2,6-lutidina, o trietilamina, o directamente obtener el producto (Fórmula XI).



En cada Fórmula del Esquema II se puede sustituir por

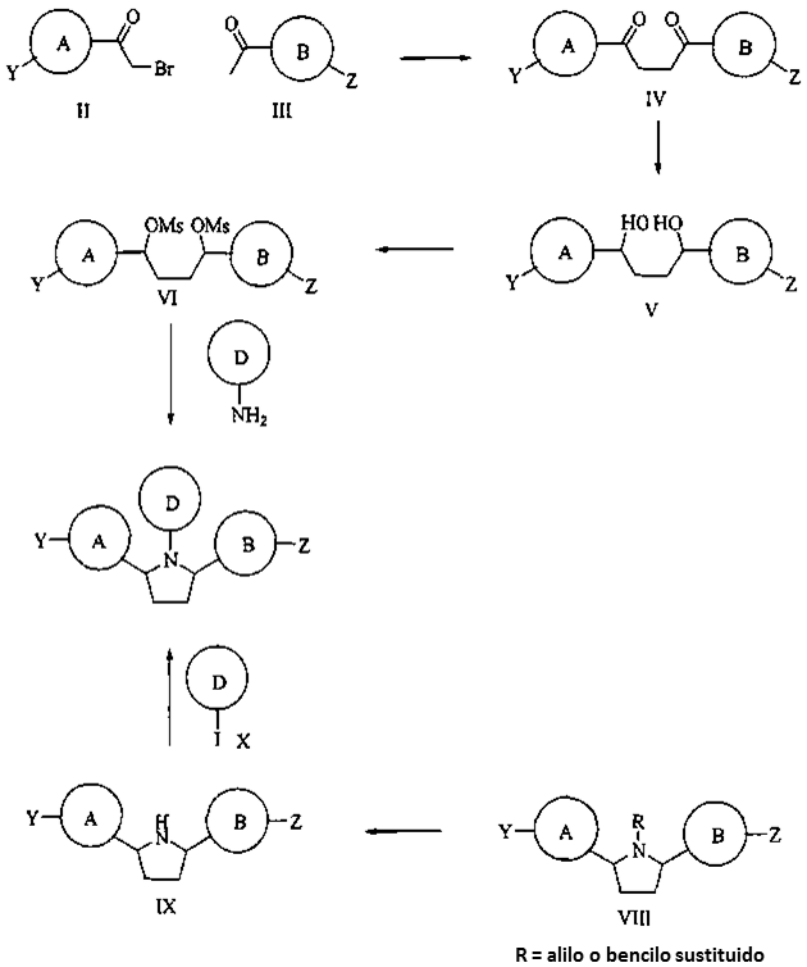
donde D es como se ha definido anteriormente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema II (incluyendo la preparación del compuesto IX directamente a partir del compuesto VIII).



Esquema II

Como otro ejemplo no limitante adicional, los compuestos de la presente divulgación se puede preparar partiendo de compuestos de Fórmula II y de Fórmula III, tal como se muestra en el Esquema III. donde A, B, D, Y, y Z son como se ha descrito anteriormente, usando condiciones similares a las descritas anteriormente para la preparación de IV en el Esquema II. Análogamente, la 1,4-dicetona V resultante se puede reducir a los 1,4-dioles V usando los métodos descritos anteriormente en el Esquema II. La mezcla racémica resultante, enantioméricamente enriquecida, de meso 1,4-dioles V se puede convertir al dimesilato VI o, de manera alternativa, en un ditriflato, ditosilato, o dihaluro mediante los métodos descritos anteriormente. El dimesilato VI, ditriflato, ditosilato, o dihaluro se puede hacer reaccionar con

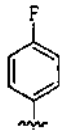
una amina, incluyendo, pero sin limitación, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, o alilamina, en las condiciones descritas anteriormente para obtener los compuestos. Como alternativa, los compuestos tales como VIII, donde R es un grupo como alilo, 4-metoxibencilo, o 2,4-dimetoxibencilo, se pueden tratar con reactivos útiles para la eliminación del grupo R (catalizador de rodio tal como $Rh(Ph_3P)_3Cl$ para R = alilo, tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenolisis con un catalizador de Pd para R = bencilo sustituido) para generar compuestos tales como IX. La amina IX se puede hacer reaccionar con un haluro o triflato de arilo tal como X (se muestra el yoduro como ilustración) que utiliza la reacción de Buchwald-Hartwig en presencia de un catalizador de paladio (tal como $Pd(OAc)_2$ o $Pd_2(dba)_3$) y un ligando fosfina (tal como trifenilfosfina o XantPhos) y una base (tal como bis(trimetilsilil)amida de sodio, terc-butóxido de potasio, o K_3PO_4) para obtener los productos. Como alternativa, los compuestos se pueden obtener por reacción de IX con un aldehído o cetona mediante aminación reductora en presencia de un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio (con o sin la adición de un ácido, tal como ácido acético) en un disolvente tal como etanol, tolueno, THF, o diclorometano. Alternativamente, la aminación reductora se puede llevar a cabo mediante el uso de hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o de platino o níquel Raney. Como alternativa, la amina IX puede reaccionar con reactivos electrófilos, tales como haluros de alquilo, o con arilos electrófilos (haluros y triflatos de arilo y heteroarilo adecuados deficientes en electrones) mediante reacciones de sustitución aromática nucleofílica para obtener los compuestos del producto.



Esquema III

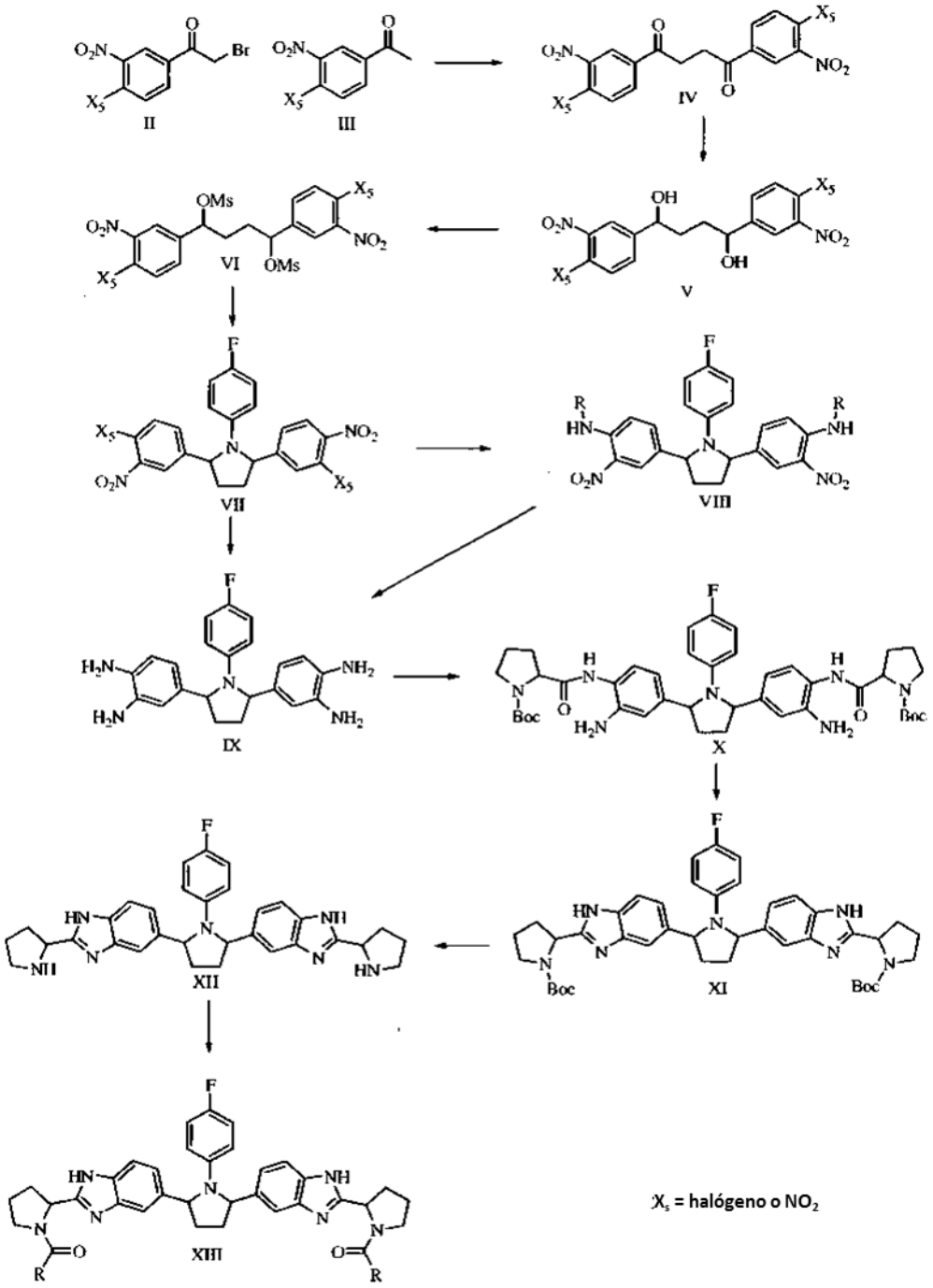
Como ejemplo no limitativo adicional, los compuestos se puede preparar partiendo de compuestos de Fórmula II y de Fórmula III, tal como se muestra en el Esquema IV. donde X_5 de la Fórmula II y la Fórmula III representa un halógeno (por ejemplo, Cl, Br, o F) o un grupo nitro. Las 1,4-dicetonas tales como IV se pueden preparar usando métodos conocidos descritos anteriormente para la preparación de IV en el Esquema II. Las 1,4-dicetonas IV se pueden reducir a los 1,4-dioles tal como V por la acción de $NaBH_4$, $LiAlH_4$, o DIBAL. Como alternativa, la reducción enantioselectiva de una 1,4-dicetona tal como IV se puede llevar a cabo según los métodos descritos anteriormente para la preparación de V en el Esquema II. La mezcla racémica resultante, enantioméricamente enriquecida, de meso 1,4- dioles V se puede hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el dimesilato VI. Alternativamente, V se puede

convertir en ditriflato o ditosilato de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. El dimesilato, ditriflato, ditosilato, o dihaluro se puede hacer reaccionar con una amina incluyendo pero sin limitación anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, o alilamina para obtener VII. Cuando X_5 de la Fórmula VII es nitro, los grupos nitro se pueden reducir al producto tetraamino IX usando Fe en presencia de NH_4Cl, HCl, o ácido acético, o con un agente reductor de hidruro, tal como borohidruro de sodio (con o sin la adición de una sal de metal de transición, tal como $BiCl_3$, $SbCl_3$, $NiCl_2$, Cu_2Cl_2, o $CoCl_2$) en un disolvente tal como etanol o THF. Como alternativa, VII (X_5 = nitro) se puede reducir al producto IX mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o de platino o níquel Raney. Como alternativa, los compuestos VII donde X_5 = halógeno se pueden hacer reaccionar con amoniaco (R = H) o una amina que soporta un grupo protector adecuado (R = bencilo sustituido tal como 4-metoxibencilo o 2,4 dimetoxibencilo o R = alilo). Los productos resultantes VIII se pueden tratar con un reactivo útil para la eliminación del grupo protector R (catalizador de rodio tal como $Rh(Ph_3P)_3Cl$ para R = alilo, tratamiento con un ácido tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenolisis con un catalizador de Pd para R = bencilo sustituido) para obtener el producto IX. La Fórmula IX se puede hacer reaccionar con una prolina ácida protegida adecuadamente (se muestra Boc, aunque se podrían utilizar Cbz, Troc, o Fmoc) en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptido, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, o DEBPT, en un disolvente tal como THF, DMF, diclorometano, o DMSO, con o sin la adición de una base aminada, como la base de Hünig, piridina, 2,6-lutidina, o trietilamina, para obtener X como una mezcla de productos de amida. La conversión del compuesto bencimidazol XI se puede llevar a cabo calentando X en ácido acético (50-100 °C). Como alternativa, XI se puede preparar mediante la reacción de IX con un aldehído, seguido por tratamiento con un oxidante, tal como $Cu(OAc)_2$ o MnO_2 (véase Penning, *y col.*, Bioorg. Med. Chem. 16:6965-6975 (2008). Tras eliminación de los grupos protectores Boc de X (realizado mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl, o ácido fórmico), los compuestos se pueden preparar mediante acoplamiento de la diamina XII resultante con un ácido de elección usando reactivos convencionales de acoplamiento de péptidos y las condiciones anteriormente descritas para el Esquema II.



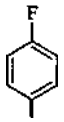
En cada Fórmula del Esquema IV se puede sustituir por

donde D es como se ha definido anteriormente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IV.



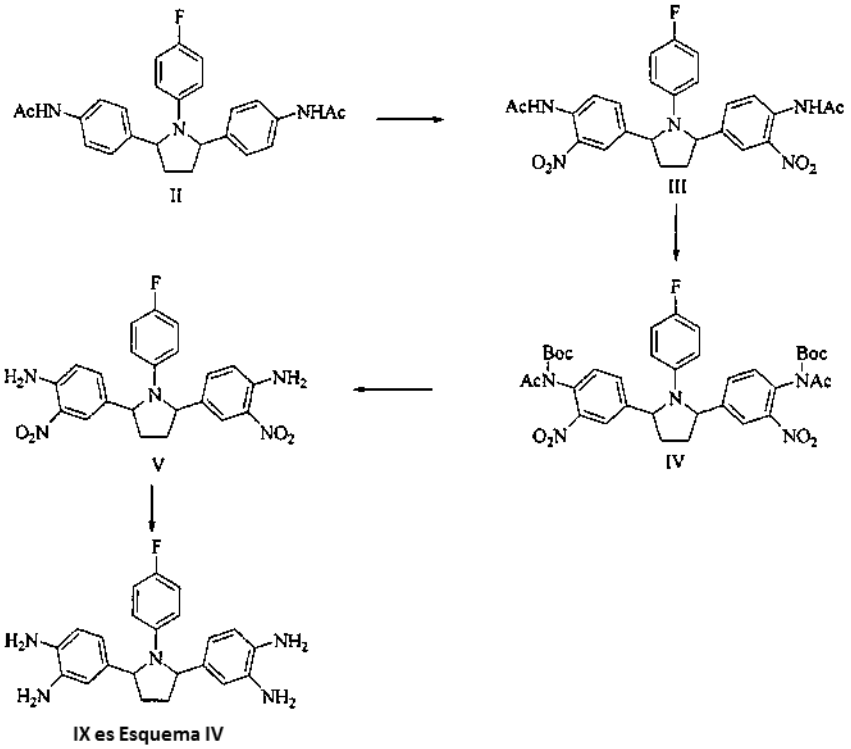
Esquema IV

Alternativamente, IX del Esquema IV se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula II tal como se muestra en el Esquema V. El compuesto VIII del Esquema II se puede tratar con un agente acilante tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético para obtener el compuesto II (Esquema V). La nitración del compuesto II para proporcionar III se puede llevar a cabo usando métodos conocidos, tal como el tratamiento con ácido nítrico o nitrato de potasio en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico o por tratamiento con NO_2BF_4. La eliminación del grupo protector acetamida se puede llevar a cabo mediante tratamiento con Boc anhídrido en presencia de DMAP para obtener IV, seguido por el tratamiento secuencial de IV con hidróxido (tal como NaOH, KOH, o LiOH) para eliminar el grupo acetilo y un ácido fuerte tal como TFA o HCl para eliminar el grupo protector Boc. Los grupos nitro de V se pueden reducir a grupos amino usando los métodos descritos anteriormente para el Esquema IV,



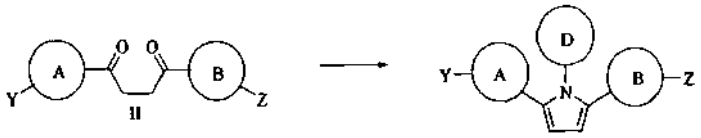
en cada Fórmula del Esquema V se puede sustituir por

donde D es como se ha definido anteriormente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema V.



Esquema IV

Como otro ejemplo no limitante más, los compuestos se puede preparar partiendo de compuestos de Fórmula II tal como se muestra en el Esquema VI, donde A, B, D, Y, y Z son como se ha descrito anteriormente. Un compuesto 1,4-dicetona de Fórmula II (preparada tal como se describe en el Esquema III) se puede hacer reaccionar con una amina, incluyendo, pero sin limitación, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 4-fluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas, o alilamina, en condiciones de catalizador ácido, tal como ácido acético, TFA, ácido fórmico o HCl, para obtener compuestos del producto.



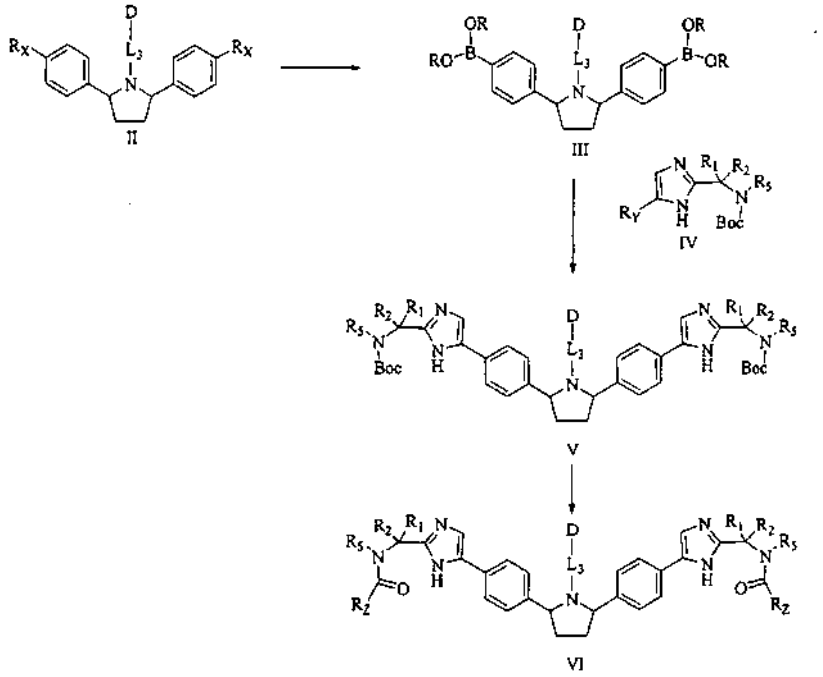
Esquema VI

Como ejemplo no limitativo adicional, los compuestos se puede preparar a partir de un compuesto de Fórmula II tal como se muestra en el Esquema VII. Un compuesto de Fórmula II, donde R_x es un halógeno, tal como bromo, cloro, o yodo, o un triflato o un nonaflato se pueden convertir en un ácido o éster borónico tal como la Fórmula III, donde R es hidrógeno, metilo, etilo, o un éster de pinacolato cíclico. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II se puede

transformar en un compuesto de III por tratamiento con un pinacol-borano en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinaacetona)paladio (0), y un ligando tal como, por ejemplo, tri-t-butilfosfina, en disolventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, o tolueno a temperaturas comprendidas entre temperatura ambiente y aproximadamente 130°C. Alternativamente, el compuesto 11 se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Combiphos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, EE.UU.), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano, o acetato de paladio en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio en disolventes tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 60 a aproximadamente 130°C para obtener el compuesto III. Como alternativa, un compuesto de Fórmula II se puede hacer reaccionar con un reactivo de organolitio, tal como n-BuLi, sec-BuLi, o t-BuLi, seguido por reacción con borato de trimetilo o borato de trietilo, para obtener un compuesto de Fórmula III.

Un compuesto de Fórmula III del Esquema VII se puede acoplar con un compuesto de Fórmula IV, donde R_y es un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, en condiciones de la reacción de Suzuki para proporcionar un compuesto de Fórmula V. Dichas condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinaacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) diclorometano; base tal como, por ejemplo, carbonato potásico, fosfato de potasio, t-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o fluoruro de cesio; y disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua, o tetrahidrofurano, o sus mezclas calentada en un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130°C.

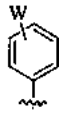
La eliminación de los grupos protectores Boc de V se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl, o ácido fórmico. Los compuestos tales como VI se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos aminados resultantes con un ácido de elección usando los reactivos habituales de acoplamiento de péptidos, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, o DEBPT, en un disolvente tal como THF, DMF, diclorometano, o DMSO, con o sin la adición de una base aminada como la base de Hünig, piridina, 2,6-lutidina, o trietilamina. Cada R_z es independientemente $-L_Y'-M'-R_D$ (por ejemplo, $-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$), y D, L_3, R_1, R_2, R_5, L_y, R_b'', L_s, R_e, L_y', M' y R_d son tal como se ha definido anteriormente.



Esquema VII

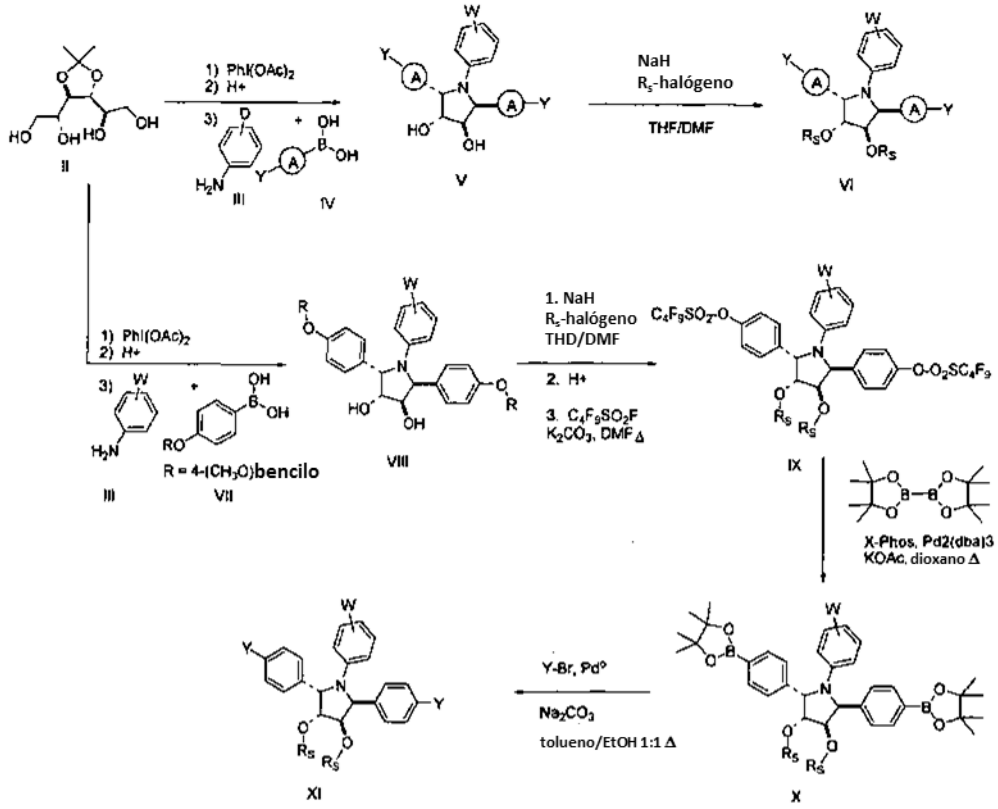
Como otro ejemplo no limitante, los compuestos se pueden preparar de acuerdo con el Esquema VIII partiendo del compuesto de Fórmula II, diol de forma oxidativa seguido por la posterior hidrólisis ácida de acetonida. Este compuesto intermedio de dialdehido se trata a continuación con un boronato de arilo o ácido arilborónico (compuesto IV donde A y Y son como se ha descrito anteriormente, o compuesto VII) y anilina III (donde W es R_m o J, y R_m y J son como se ha definido anteriormente) dando como resultado la formación de la Fórmula V o la Fórmula VIII, respectivamente. La Fórmula V se puede derivatizar desprotonando los grupos hidroxilo con una base fuerte tal como hidruro de sodio, butil litio, o hidruro de potasio, seguido por alquilación con R_S-halógeno. Alternativamente, la Fórmula VIII se puede desprotonar con una base fuerte (por ejemplo, hidruro de sodio) y alquilarse con R_S-halógeno también, seguido por hidrólisis ácida de los grupos protectores de fenol. La sulfonilación de los fenoles con fluoruro de

nonafluorobutilsulfonilo en presencia de un agente neutralizante tal como carbonato de potasio en un disolvente polar aprótico tal como DMF, seguido por calentamiento proporciona un compuesto de Fórmula IX. El boronato de Fórmula X se produce calentando la Fórmula IX con bis(pinacolato)diboro en presencia de X-phos y un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ y una base tal como acetato de potasio en un disolvente orgánico tal como dioxano. La Fórmula X se derivatiza adicionalmente para conseguir el producto final calentando un haluro de heteroarilo adecuadamente sustituido en presencia de un catalizador de paladio tal como $PdCl_2(dppf)$ en presencia de una base tal como carbonato de sodio en una mezcla de tolueno y etanol. R_s es como se ha definido anteriormente.



En cada Fórmula del Esquema VIII se puede sustituir por

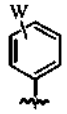
donde D es como se ha definido anteriormente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema VIII.



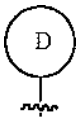
Esquema VIII

Como otro ejemplo no limitante adicional, los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar de acuerdo con el Esquema IX partiendo de los compuestos de Fórmula II y Fórmula III. El ácido carboxílico de Fórmula III se activa hacia el acoplamiento utilizando reactivos tales como isobutilcloroformiato, DCC, EDAC, o HATU en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Tras su activación, la dianilina de Fórmula II se añade a la reacción, con el aislamiento de una amida intermedia, que se calentó en ácido acético, preferentemente a 60 °C, para dar el compuesto de Fórmula IV. El bencimidazol de Fórmula IV se trata con SEM-Cl en presencia de una base en un disolvente aprótico tal como THF, proporcionando dos regioisómeros protegidos con bencimidazol V. Los ésteres de boronato VI se producen por calentamiento de la Fórmula V con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2(dppf)$, X-Phos, y una base tal como acetato de potasio en un disolvente orgánico tal como dioxano. El calentamiento proporcionó ambos regioisómeros de bencimidazol VI. El diol VII se escinde de forma

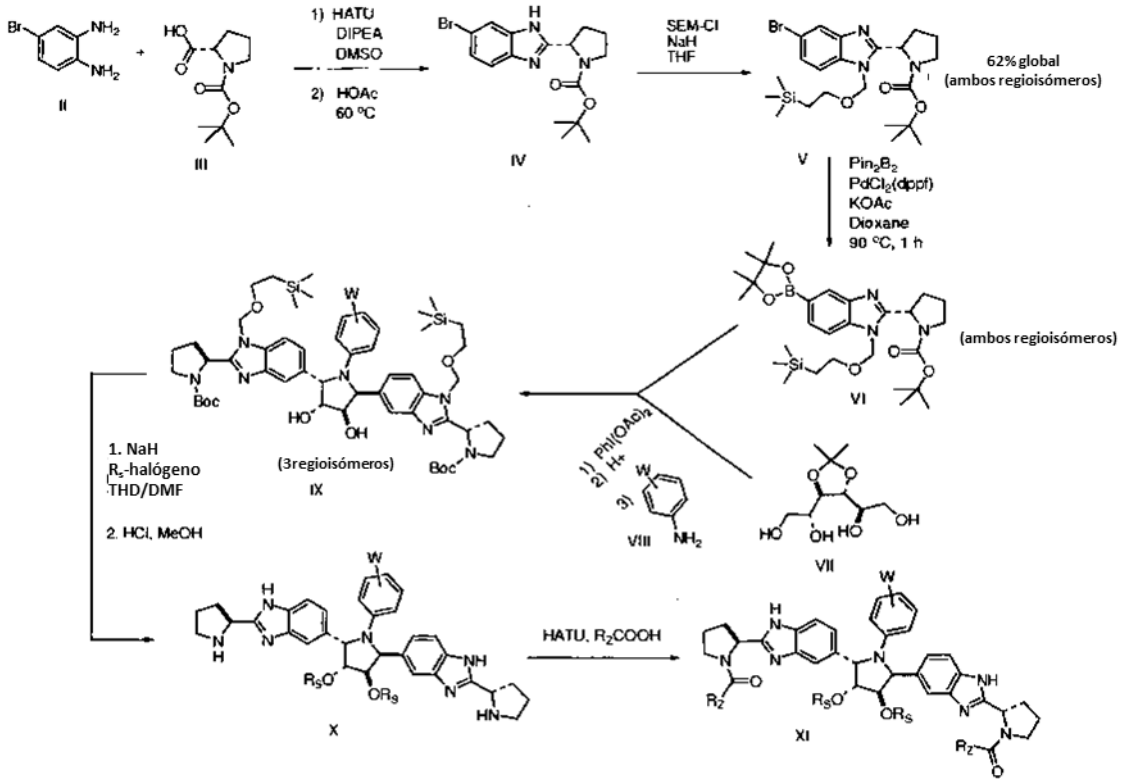
oxidativa seguido por la posterior hidrólisis ácida de acetonida. Este intermedio dialdehido se trata a continuación con un boronato de arilo VI y anilina VIII (donde W es R_m o J, y R_m y J son como se ha definido anteriormente) dando como resultado la formación de los regioisómeros de 3-bincimidazol de la Fórmula IX. La Fórmula V se produce desprotonando los grupos hidroxilo con una base fuerte tal como hidruro de sodio, butil litio, o hidruro de potasio, seguido por alquilación con R_S-halógeno, seguido por hidrólisis ácida de los grupos protectores de pirrolidina y bencimidazol, preferentemente por tratamiento con ácido mineral, tal como ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico tal como metanol. El ácido carboxílico R_z-COOH se activa hacia el acoplamiento utilizando reactivos tales como isobutilcloroformiato, DCC, EDAC, o HATU en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Tras su activación, la Fórmula X se añade a la reacción, con el aislamiento de la Fórmula XI.



En cada Fórmula del Esquema IX se puede sustituir por



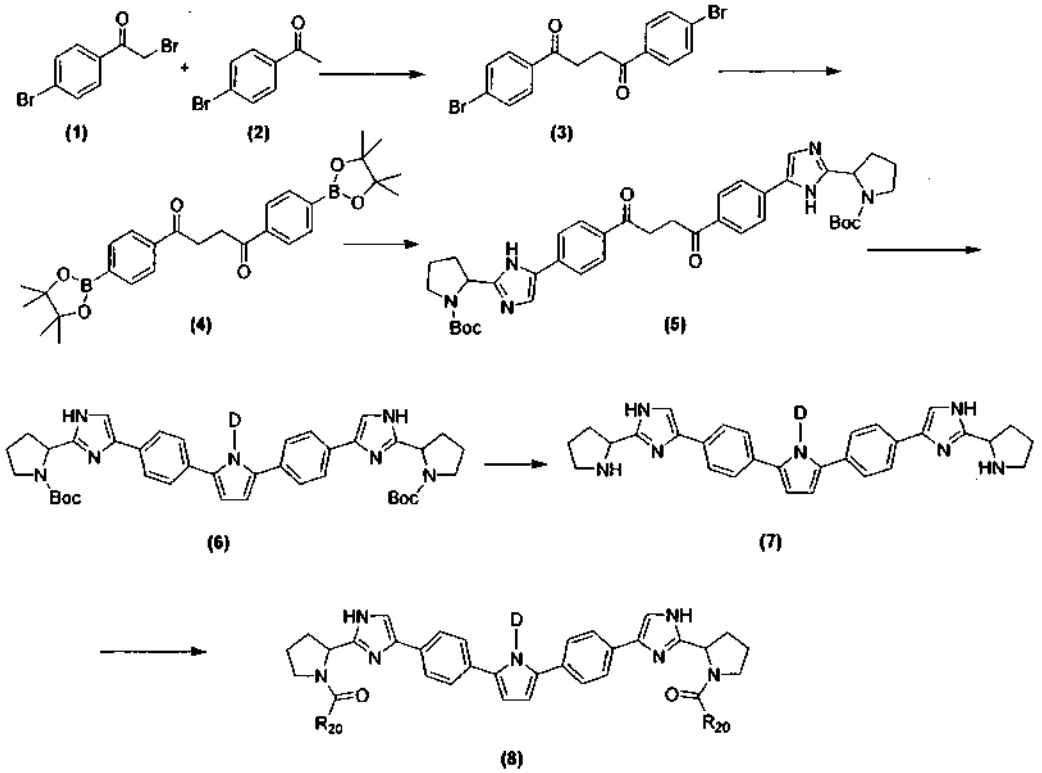
donde D es como se ha definido anteriormente, y dichos compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema IX.



Esquema IX

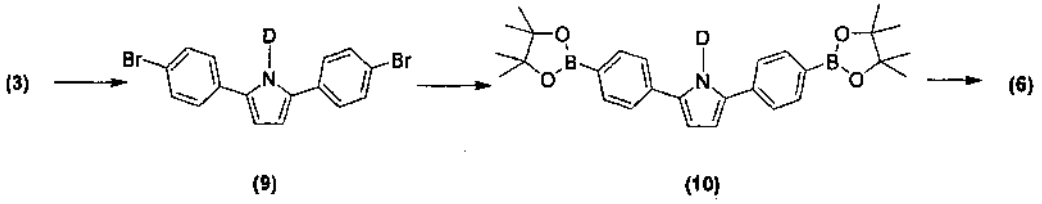
Los compuestos de la fórmula general (8), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema X. La bromoalquilcetona (1) se puede hacer reaccionar con una alquilcetona (2) usando las condiciones mediadas por ácido de Lewis, descritos anteriormente en el Esquema II, para obtener la diarildicetona (3). La dicetona (3) se puede convertir en el bisboronato (4) por reacción con bis(pinacolato)diborano en presencia de una base tal como acetato de potasio, un catalizador tal como $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, en un disolvente tal como DMSO, dimetoxietano o dioxano con calentamiento entre 60-100 °C. El bisboronato (4) se puede convertir en el intermedio (5) mediante una reacción de Suzuki utilizando, de manera análoga, las condiciones de Suzuki descritas en el Esquema VII. El compuesto intermedio (5) se puede convertir en (6) por reacción con una amina D-NH_2 en condiciones análogas se describen en el Esquema VI. Por ejemplo, la reacción de (5) con D-NH_2 en presencia de un ácido tal como, pero sin limitación, TFA, en un disolvente tal como, pero sin

limitación, tolueno y con calentamiento hasta 110 °C puede proporcionar los compuestos intermedios con la estructura general (6). Los compuestos (6) se pueden convertir en los compuestos de las fórmulas generales (7) y posteriormente (8) utilizando, de manera análoga, los métodos descritos en el Esquema VII.



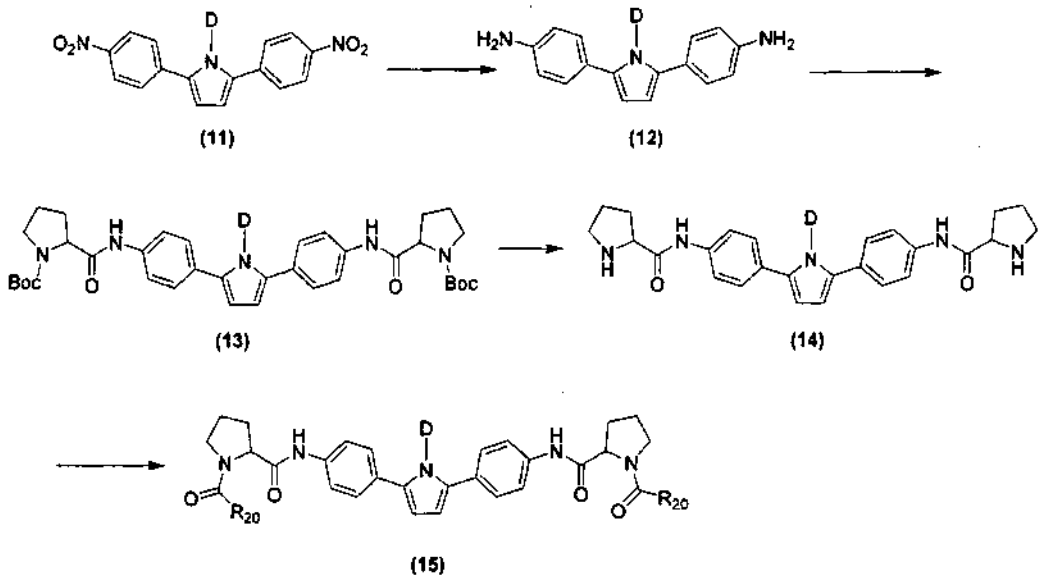
Esquema X

Los compuestos intermedios 6) también se pueden preparar usando la ruta representada gráficamente en el Esquema XI. El compuesto intermedio (3) se puede hacer reaccionar con una amina D-NH_2 usando, de manera análoga, las condiciones descritas en los Esquemas VI y X para proporcionar los compuestos intermedios (9), que se pueden convertir en (10) usando, de manera análoga, condiciones como se han descrito anteriormente en el Esquema X; y (10), a su vez, se puede convertir en los compuestos (6) usando las condiciones de reacción de Suzuki descritas en el Esquema VII.



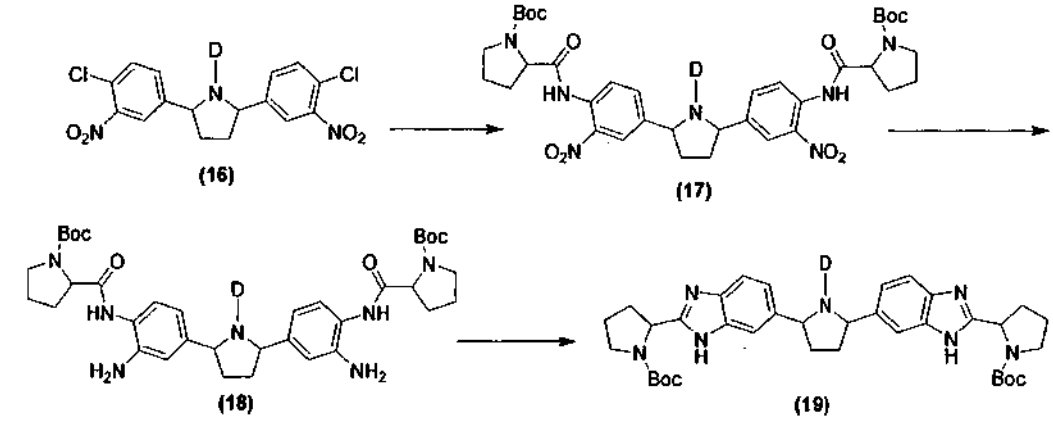
Esquema XI

Los compuestos de la fórmula general (15), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XII. Los compuestos (11) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos para convertir (3) en (9), usando condiciones generales como las descritas en el Esquema VI, tal como haciendo reaccionar una nitrofenildicetona adecuada con una amina D-NH_2 con calentamiento en ácido acético hasta una temperatura de aproximadamente 70 °C. Los compuestos (11) se pueden convertir en (12) usando las condiciones de reducción descritas en el Esquema II. Los compuestos (12) se pueden convertir secuencialmente en los compuestos de las fórmulas generales (13), (14) y (15) usando, de manera análoga, los métodos descritos anteriormente en el Esquema II.



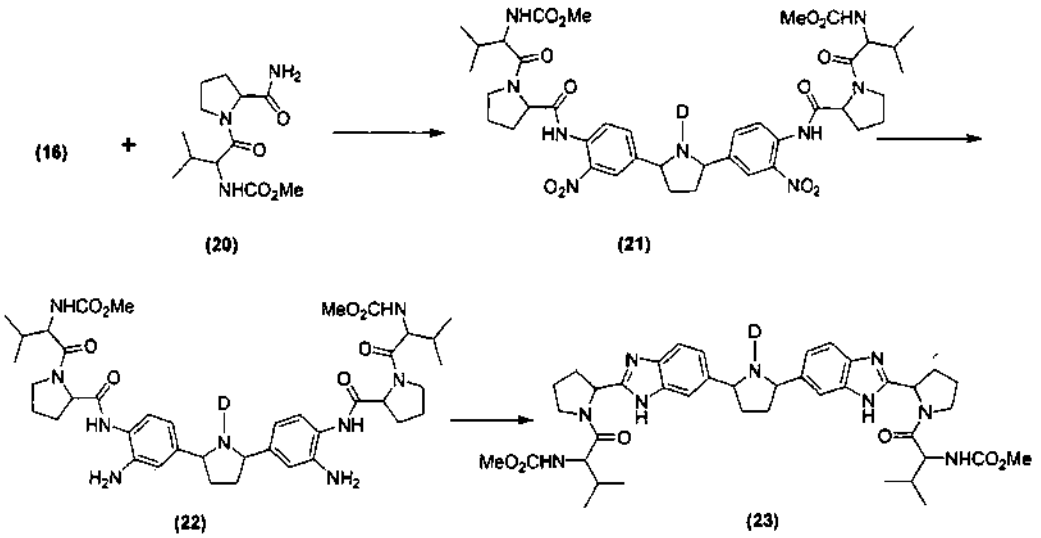
Esquema XII

Los compuestos de la fórmula general (19), donde D es como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XIII. Los compuestos de la fórmula general (16) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula general (17) usando una reacción de Buchwald con 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Esta reacción de Buchwald se puede llevar a cabo en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio), un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)), un ligando fosfina (por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) en un disolvente tal como dioxano con calentamiento hasta aproximadamente 80-120 °C. El compuesto intermedio (17) se puede reducir a (18) y ciclarse a (19) usando, de manera análoga, las condiciones descritas de manera general en el Esquema IV. Los compuestos (19) se pueden hacer reaccionar adicionalmente como se ilustra en el Esquema IV para proporcionar los compuestos de producto.



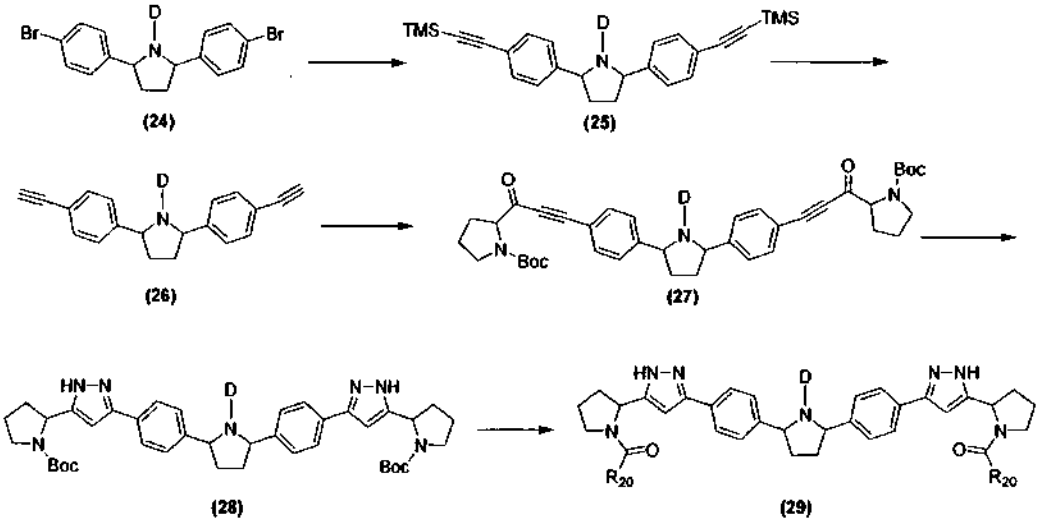
Esquema XIII

Los compuestos de la fórmula general (23), donde D es como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XIV. Los compuestos (16) se pueden hacer reaccionar con el compuesto (20) usando una reacción de Buchwald como se describe de manera general en el Esquema XIII para proporcionar compuestos (21). Los compuestos (21) se pueden reducir a los compuestos (22) y ciclarse a (23) usando, de manera análoga, las condiciones descritas de manera general en los esquemas anteriores.



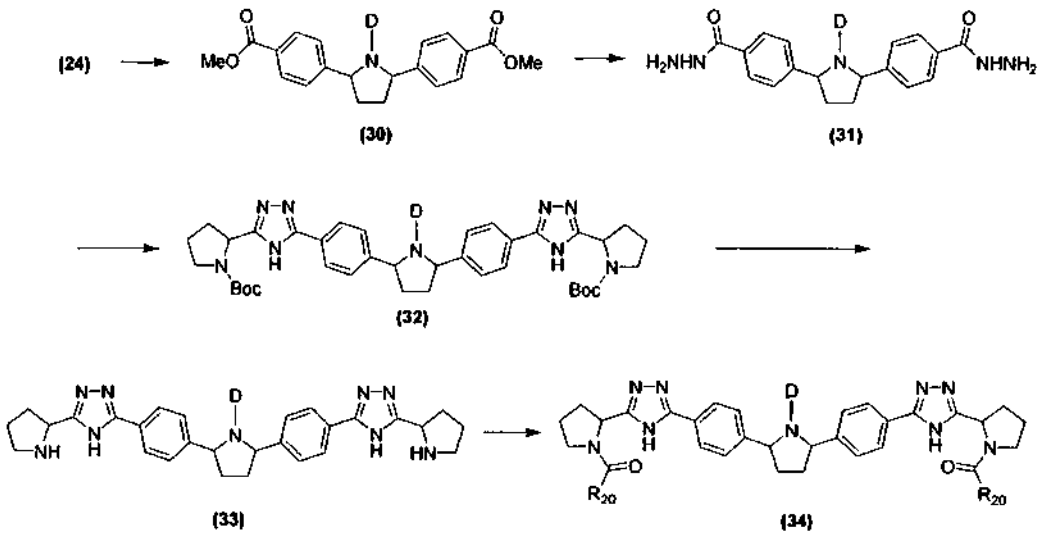
Esquema XIV

Los compuestos de la fórmula general (29), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XV. Los compuestos de la fórmula (24) se pueden convertir en los compuestos de la fórmula (25) (reacción de Sonofashira) por reacción con trimetilsililacetileno, un catalizador de paladio (por ejemplo, bis(trifenilfosfina)paladio(II)cloruro), un catalizador de cobre (por ejemplo, cobre(I)yoduro), y una base (por ejemplo, trietilamina) donde también se puede utilizar una base aminada como disolvente. Los compuestos (25) se pueden destilar para dar los compuestos (26) por reacción con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio) en un disolvente tal como THF. Los compuestos (26) se pueden convertir en los compuestos (27) por formación del dianión de (26) con n-butil litio y reacción posterior con una amida Weinreb (por ejemplo, N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina-N'-metoxi-N'metilamida). Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado tal como THF o dimetoxietano. Los compuestos (27) se pueden convertir en los compuestos (28) por reacción con hidrazina en un disolvente tal como etanol. Los compuestos (28) se pueden convertir en los compuestos (29) usando los métodos descritos de manera general en los anteriores Esquemas.



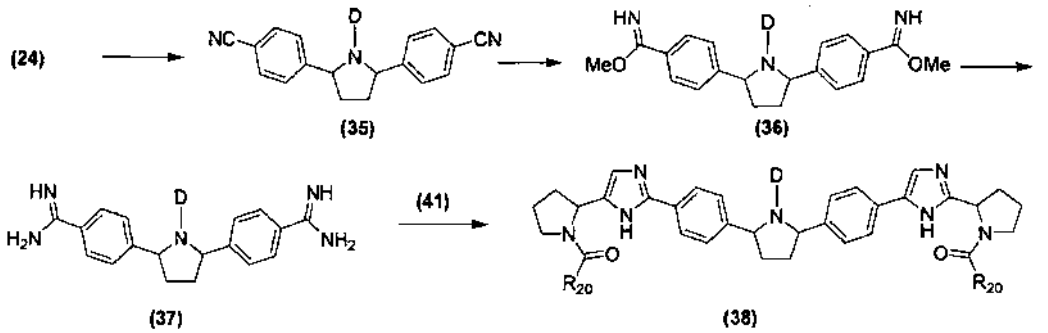
Esquema XV

Los compuestos de la fórmula general (34), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XVI. Los compuestos (24) se pueden convertir en los compuestos (30) por reacción de (24) con CO(g) bajo presión (ca. 60 psi, 413,14 kPa) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2$(dppf)) en metanol como disolvente y con calentamiento hasta aproximadamente 100 °C. Los compuestos (30) se pueden convertir en los compuestos (31) por reacción con hidrazina en un disolvente tal como metanol con calentamiento hasta aproximadamente 60-80 °C. Los compuestos (31) se pueden convertir en los compuestos (32) por reacción con N-Boc-2-ciano-pirrolidina en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente tal como butanol y con calentamiento hasta aproximadamente 150 °C con irradiación en un horno de microondas. Los compuestos (32) se pueden proteger para obtener los compuestos (33) y acilarse a (34) usando, de manera análoga, las condiciones descritas de manera general en los esquemas anteriores.



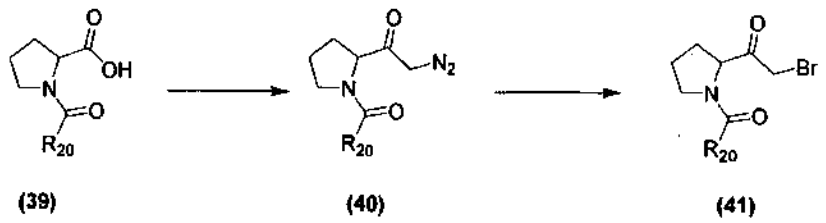
Esquema XVI

Los compuestos de la fórmula general (38), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XVII. Los compuestos de fórmula (24) se pueden convertir en los compuestos (35) por reacción con CuCN en un disolvente tal como DMF y con calentamiento a aproximadamente 160 °C con irradiación de microondas. Los compuestos (35) se pueden convertir en los compuestos (36) por reacción con HCl(g) en metanol anhidro a 0 °C con calentamiento a temperatura ambiente. Los compuestos (36) se pueden convertir en los compuestos (37) por reacción con NH_3(g) en metanol anhidro a 0 °C con calentamiento a temperatura ambiente. Los compuestos (37) se pueden convertir en los compuestos (38) por reacción con (41) en THF en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico).



Esquema XVII

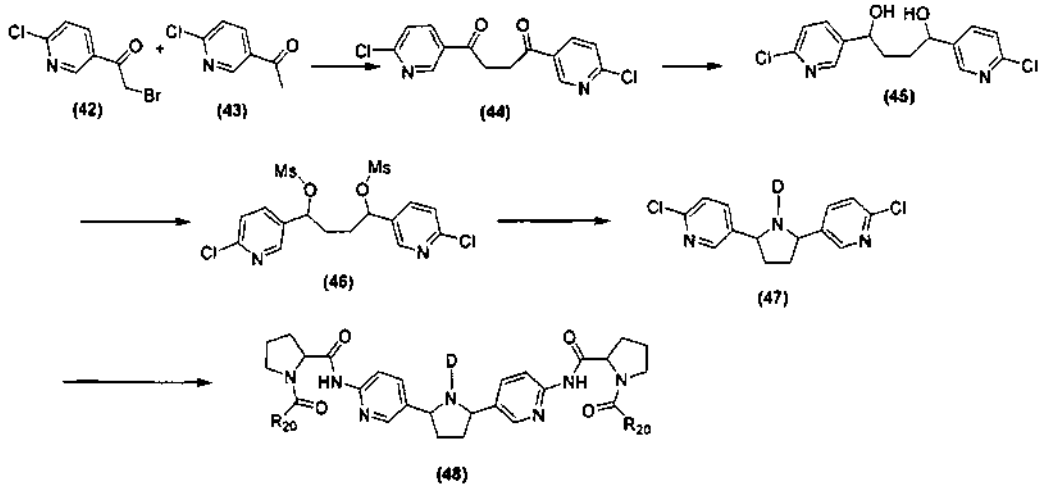
Los compuestos de Fórmula (41), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D, se pueden preparar usando los métodos del Esquema XVIII. Los compuestos (39) se pueden convertir en los compuestos (40) por reacción secuencial de (39) con cloroformiato de isobutilo en THF a 0 °C seguido por diazometano. Los compuestos (40) se pueden convertir en los compuestos (41) por reacción con HBr en ácido acético.



Esquema XVIII

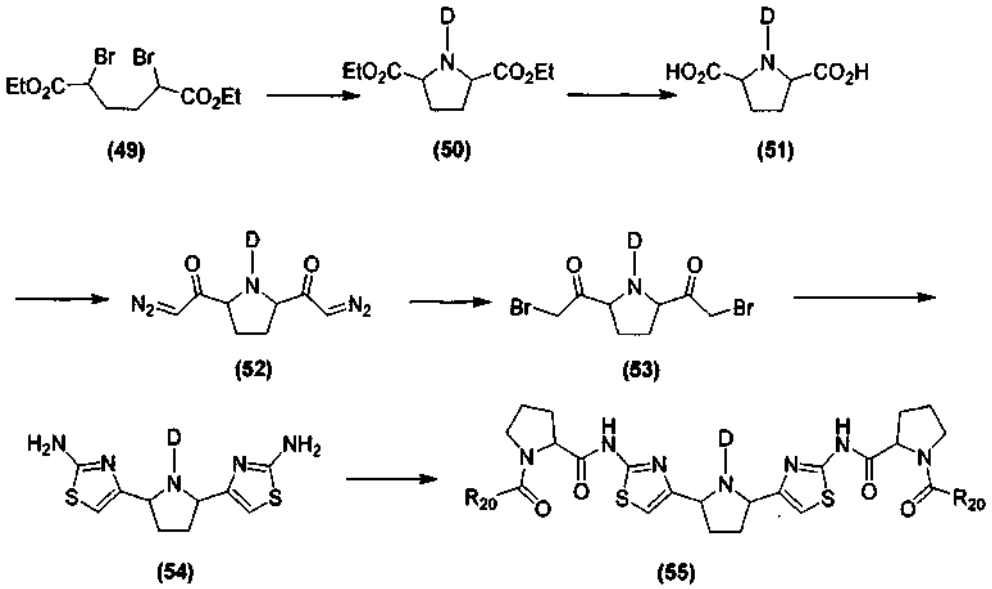
Los compuestos de la fórmula general (48), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XIX. El compuesto (42) se puede hacer reaccionar con compuesto (43) usando, de manera análoga, las condiciones mediadas por ácido de Lewis descritas anteriormente en el Esquema II para proporcionar el compuesto (44). El compuesto (44) se puede convertir secuencialmente en el diol (45), el mesilato (46) y el compuesto intermedio cíclico (47) usando, de manera análoga, las condiciones del Esquema II. Los compuestos (47) se pueden convertir en los compuestos (48) por reacción con (20) en condiciones de Buchwald

tales como las citadas en el Esquema XIV y descritas en el Esquema XIII.



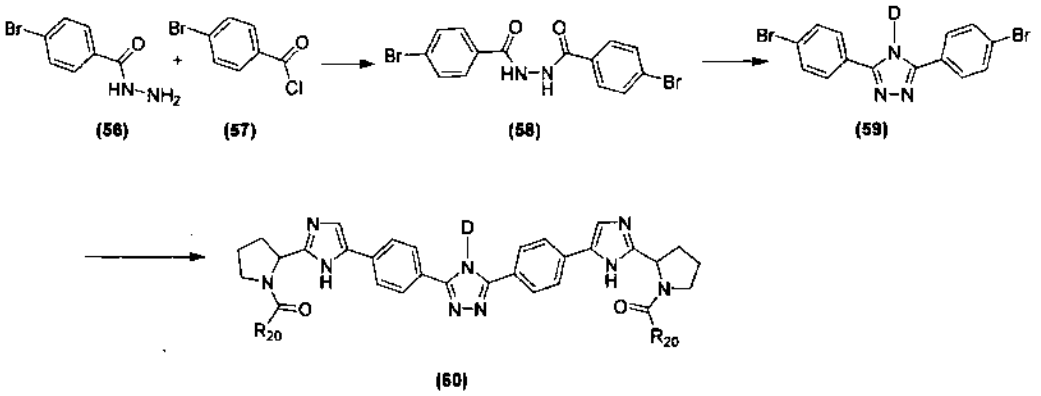
Esquema XIX

Los compuestos de la fórmula general (55), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XX. Meso-2,5-dibromoadipato de dietilo (49) se pueden hacer reaccionar con amina D-NH_2 en un disolvente tal como THF, dioxano, o dimetoxietano con calentamiento a 50-100 °C para obtener los compuestos (50). Los compuestos (50) se pueden convertir en (51) mediante hidrólisis alcalina con una base (por ejemplo, NaOH, KOH) en un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) y la mezcla de agua como disolvente. Los compuestos (51) se pueden convertir en (52) mediante hidrólisis alcalina con cloruro de oxalilo, y tratamiento del cloruro de ácido intermedio con diazometano a 0 °C. Los compuestos (52) se pueden convertir en (53) por reacción con HBr acuoso. Los compuestos (53) se pueden convertir en los compuestos (54) por reacción con tiourea en etanol o un disolvente similar. Los compuestos (54) se pueden convertir en los compuestos (55) usando, de manera análoga, las condiciones descritas anteriormente en el Esquema II.



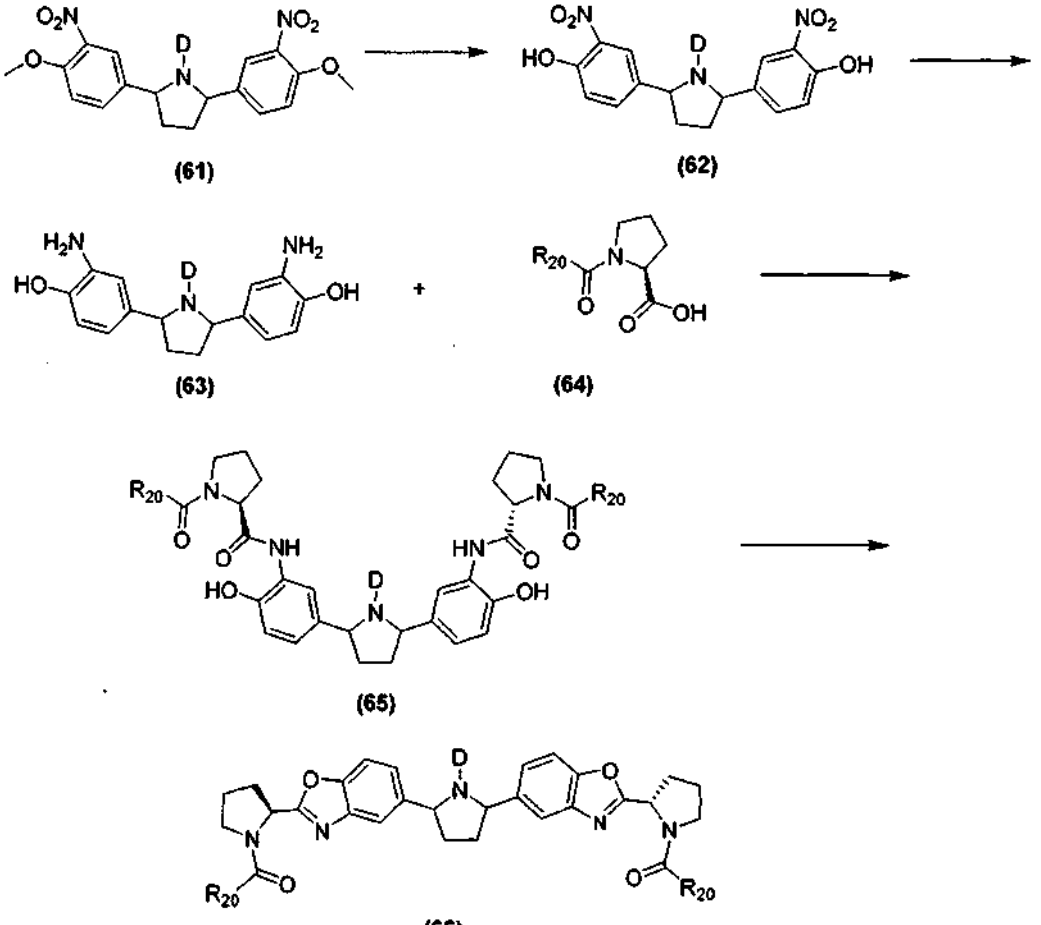
Esquema XX

Los compuestos de la fórmula general (60), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XXI. El compuesto (56) se puede hacer reaccionar con el compuesto (57) en piridina con calentamiento hasta aproximadamente 135 °C para formar el compuesto (58). El compuesto (58) se puede convertir en los compuestos (59) por reacción de una amina D-NH_2 con $POCl_3$ seguido de la adición de (58) y calentamiento a aproximadamente 200 °C en 1,2-diclorobenceno. Los compuestos (59) se pueden convertir en los compuestos (60) usando, de manera análoga, las condiciones descritas anteriormente en el Esquema VII.



Esquema XXI

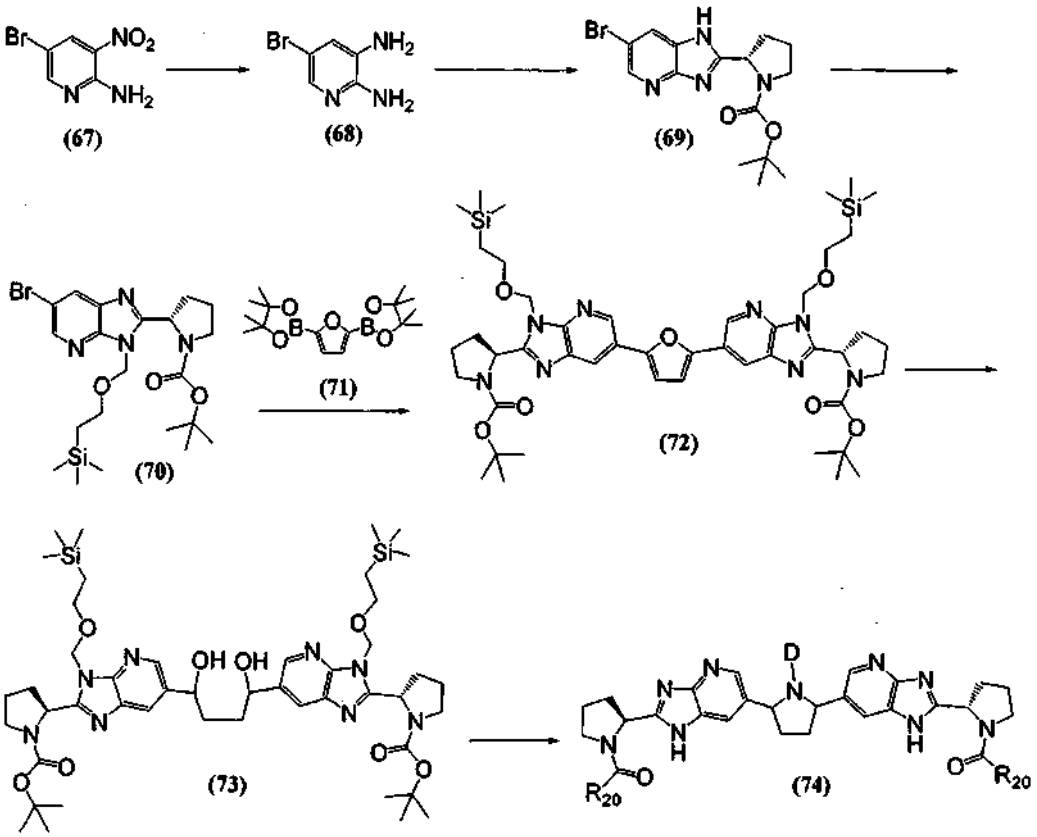
Los compuestos de la fórmula general (66), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D son como se ha descrito anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XXII. Los compuestos de fórmula general (61) se pueden hacer reaccionar con tribromuro de boro en diclorometano a 0 °C para obtener compuestos (62), que se pueden someter a condiciones de hidrogenación usando óxido de platino(II) para obtener los compuestos (63). El acoplamiento entre los compuestos (63) y los derivados de prolina (64) se puede llevar a cabo usando condiciones de acoplamiento normalizadas anteriormente descritas para obtener compuestos (65), que se pueden convertir en (66) por acción de dietilazodicarboxilato y trifenilfosfina en THF.



Esquema XXII

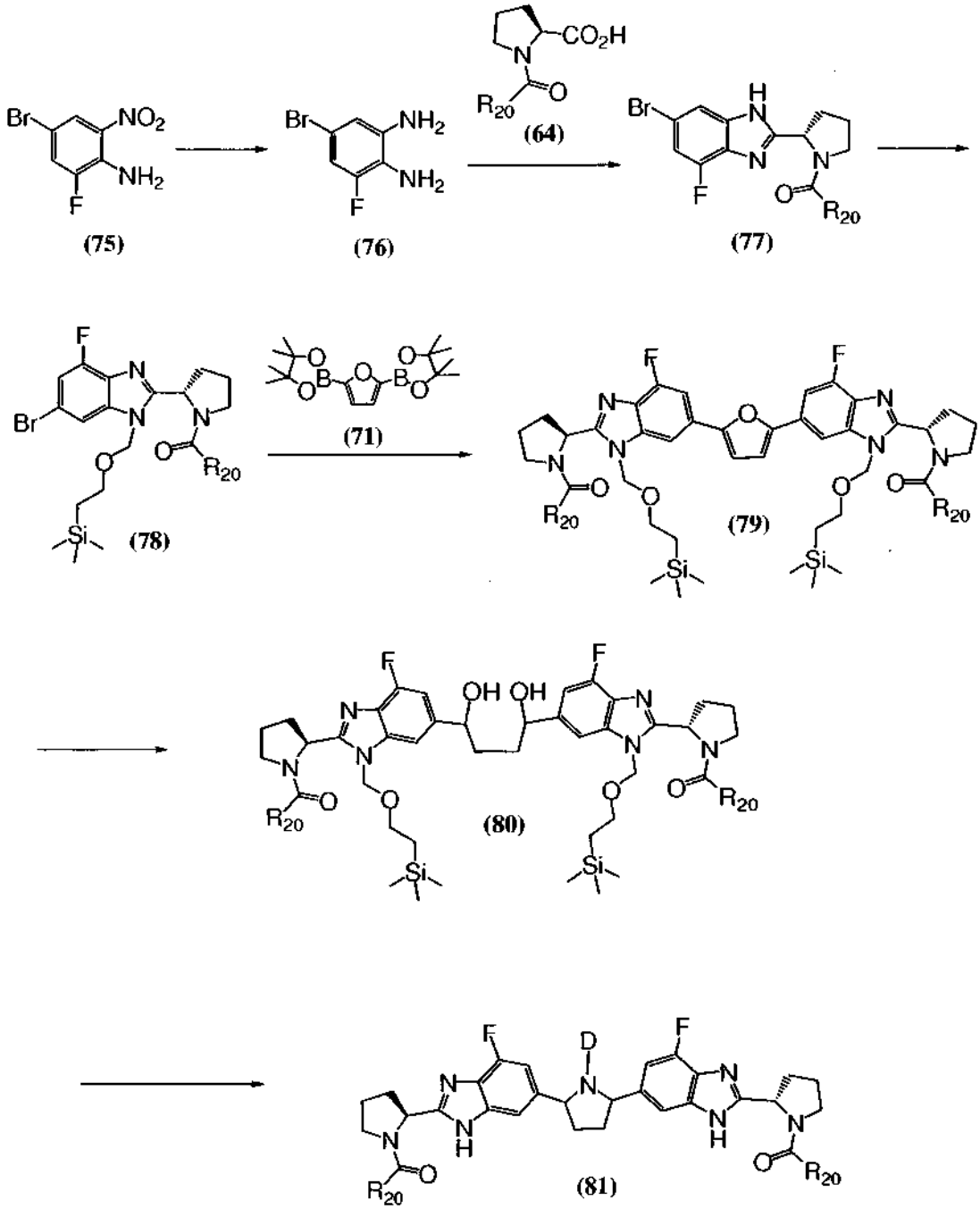
Los compuestos de la fórmula general (74), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XXIII. El compuesto (67) se puede convertir en (68) por reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño(II) en etanol. El compuesto (69) se puede preparar a partir de (68) mediante acoplamiento de péptido con Boc-prolina, seguido por calentamiento de la amida resultante en ácido acético a 80 °C. El compuesto (69) se puede hacer reaccionar con SEM-Cl y diisopropiletilamina en diclorometano para

obtener (70), que se puede acoplar con (71) usando un catalizador de paladio tal como PXPd usando una base tal como fluoruro de cesio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a 100 °C para obtener (72). El compuesto (72) se puede convertir en (73) por reacción con Selectfluor® en una mezcla de THF y agua, seguido por hidrogenación usando Pt al 3% sobre carbono en acetato de etilo y a continuación reducción usando borohidruro de sodio en metanol. El compuesto (73) se puede hacer reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano a -10 °C, seguido por adición de una amina (H_2N-D) para obtener un compuesto intermedio que se puede convertir en (74) mediante desprotección usando HCl 4N en 1,4-dioxano y posterior acoplamiento con $R_{20}CO_2H$ usando los procedimientos de acoplamiento de péptido anteriormente descritos.



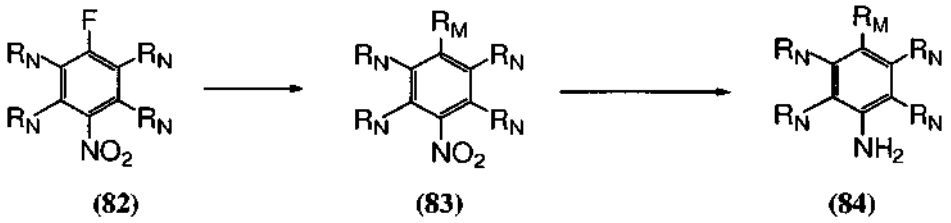
Esquema XXIII

Los compuestos de la fórmula general (81), donde R_{20} es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente., se pueden preparar de acuerdo con los métodos del Esquema XXIV. El compuesto (75) se puede convertir en (76) usando $SnCl_2$ en etanol. El acoplamiento de (76) con (64) usando los procedimientos de acoplamiento de péptido anteriormente descritos para obtener una amida que se puede calentar en ácido acético a 100 °C para obtener (77). El compuesto (77) se puede hacer reaccionar con SEM-Cl y diisopropiletilamina en diclorometano para obtener (78), que se puede hacer reaccionar con (71) como se ha descrito anteriormente para obtener (79). El compuesto (79) se puede convertir en (80) usando Selectfluor® en una mezcla de THF y agua, seguido por hidrogenación usando Pt sobre carbono en acetato de etilo y reducción con borohidruro de sodio en metanol. El compuesto (80) se puede convertir en los compuestos (81) por mesilación con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina a temperaturas inferiores a 0 °C, seguido por reacción con la amina primaria H_2N-D y desprotección con HCl 4N en 1,4-dioxano.



Esquema XXIV

Algunas aminas, D-NH_2, de los siguientes Esquemas están representadas por la fórmula (84), y se pueden preparar de acuerdo con el método general mostrado en el Esquema XXV, donde R_n es como se ha definido anteriormente (por ejemplo, halógeno, alquilo, haloalquilo) y R_m es -N(R_SR_S.) (por ejemplo, -NEt_2), heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.), o -OR_s (por ejemplo, -O-t-butilo, -O- isopropilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) se pueden hacer reaccionar con una amina adecuada en presencia de fosfato de potasio dibásico en un disolvente tal como DMSO de manera opcional con calentamiento para obtener los compuestos intermedios (83), donde R_m es -N(R_SR_S.) (por ejemplo, -NEt_2) o heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) también se pueden hacer reaccionar con alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, terc-butóxido de potasio) para obtener los compuestos intermedios (83), donde R_m es -OR_S (por ejemplo, -O-t-butilo, -O-iso- propilo, etc.). Los compuestos intermedios (83) se pueden convertir en (84) usando condiciones de nitrorreducción bien conocidas. Por ejemplo, (83) se puede convertir en (84) mediante hidrogenación catalítica usando paladio sobre carbono. Como alternativa, (83) se puede convertir en (84) por reacción con hierro/cloruro de amonio en THF/metanol/agua como disolvente. Otras condiciones para realizar la nitrorreducción incluyen las descritas en los anteriores esquemas y los conocidos de manera general por los expertos en la materia.



Esquema XXV

En los esquemas anteriores, se muestran compuestos donde un anillo aromático (por ejemplo, fenilo) está sustituido con grupos en una regioquímica particular (por ejemplo, para). Un material de partida o compuesto intermedio con sustitución para proporciona un producto filan con sustitución en para en los anteriores Esquemas. Un experto en la materia entiende que la sustitución en los anteriores esquemas de un material de partida o compuesto intermedio con una regioquímica diferente (por ejemplo, meta) proporcionará un producto final con una regioquímica diferente. Por ejemplo, la sustitución de un material de partida o compuesto intermedio sustituido en para en los Esquemas anteriores por un material de partida sustituido en meta llevaría a un producto metasustituido.

Si un resto descrito en el presente documento (por ejemplo, $-NH_2$ o -OH) no es compatible con los métodos sintéticos, el resto se puede proteger con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción utilizadas en los métodos. El grupo protector se puede eliminar en un punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto diana deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger o desproteger restos son bien conocidos en la materia, cuyos ejemplos se pueden encontrar en Greene y Wuts, más arriba. Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos de cada etapa individual puede variar dependiendo de los reactivos particulares utilizados y los sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. Los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción se pueden seleccionar fácilmente por una persona normalmente experta en la materia basándose en la presente invención.

Otros compuestos se pueden preparar de manera análoga de acuerdo con los esquemas anteriormente descritos así como según los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos, como apreciarán los expertos en la técnica. Debe entenderse que las realizaciones y esquemas anteriormente descritos así como los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del ámbito de la presente invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la técnica a partir de la presente descripción.

Los compuestos de ejemplo siguientes se nombraron bien usando ChemDraw versión 9.0 o ACD versión 12 (ACD v12). Los compuestos finales de los Ejemplos 1-50 se nombraron con ChemDraw salvo que se indique por otra parte que se han nombrado mediante ACD v12. Los compuestos finales posteriores al Ejemplo 50 se nombraron con ACD v12. Los compuestos intermedios se nombraron con ChemDraw, salvo que se indique por otra parte que se han nombrado con ACD v12.

Algunos compuestos de los Ejemplos siguientes se purificaron usando HPLC en fase inversa. La purificación se llevó a cabo usando una columna C18 o bien una columna C8 en fase invertida. Los compuestos se eluyeron con un gradiente de aproximadamente 10-100% acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1%; aproximadamente 60-100% metanol en acetato de amonio acuoso 10 mM; o aproximadamente 10-95% metanol en acetato de amonio acuoso 10 mM. Para purificaciones realizadas con TFA, el producto así obtenido puede estar en forma de una sal de TFA. Los compuestos se pueden caracterizar como la sal de TFA o como la base libre después de la neutralización, extracción y aislamiento.

Algunos compuestos de los Ejemplos siguientes se purificaron usando cromatografía normal en fase de gel de sílice, incluyendo la cromatografía instantánea tradicional o bien un sistema de purificación automatizado (por ejemplo, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) usando columnas de gel de sílice pre-empaquetada (gel de sílice de 55 o 35 mm, columnas Isco gold)

Los disolventes típicos en la cromatografía en gel de sílice incluyen: acetato de etilo en hexanos, dietil éter en hexanos, THF en hexanos, acetato de etilo en cloruro de metileno, metanol en cloruro de metileno, metanol en cloruro de metileno con NH_4OH, acetona en hexanos, y cloruro de metileno en hexanos.

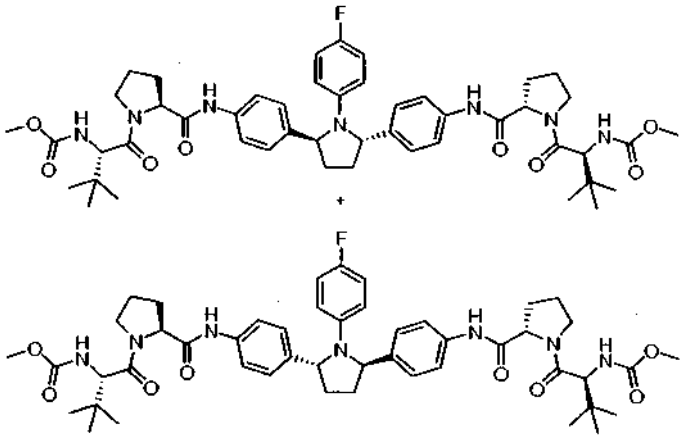
Los compuestos de los Ejemplos 1-308 no son compuestos de la invención. Sin embargo, los ejemplos ilustran los esquemas de reacción.

Ejemplo 1

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dibutilo



Ejemplo 1A

1,4-Bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diona

Cloruro de cinc(II) anhidro (2,73 g, 20,00 mmol) se agitó en benceno seco (15 ml) mientras se añaden dietilamina (1,558 ml, 15,00 mmol) y t-butanol (1,435 ml, 15,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min para obtener una disolución turbia. A esta mezcla se añadió 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (2,44 g, 10,00 mmol) y 1-(4-nitrofenil)etanona (2,477 g, 15,00 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con diclorometano para obtener un sólido de color naranja que se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 61%).

Ejemplo 1B

1,4-Bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diol

A una disolución de producto del Ejemplo 1A (1,0 g, 3,05 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (0,357 g, 9,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla enfriada se vertió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El sólido resultante se trituró con diclorometano para obtener un sólido de color castaño que se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0,82 g, rendimiento del 81 %).

Ejemplo 1C

Dimetanosulfonato de 1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo

A una disolución de producto del Ejemplo 1B (0,80 g, 2,407 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 ml) a 0°C se añadió trietilamina (1,007 ml, 7,22 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,469 ml, 6,02 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min, durante dicho periodo de tiempo, el material de partida lentamente entró en disolución. Tras agitar durante 1 h más a 0°C, comenzó a formarse un precipitado. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (4 ml), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), y la capa orgánica se trató con hexanos (10 ml) para obtener un sólido de color naranja que se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (0,75 g, rendimiento del 64%).

Ejemplo 1D

1-(4-Fluorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 1C (0,6 g, 1,228 mmol) y 4-fluoroanilina (2,0 ml, 20,82 mmol) se combinaron y agitaron a 50°C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre HCl 0,2 N (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml), y el combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-40% de acetato de etilo en hexano para obtener

el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans (0,5 g, rendimiento del 100%).

Ejemplo 1E

4,4'-(1-(4-Fluorofenil)pirrolidina- 2,5-diil)dianilina

A una disolución de producto del Ejemplo 1D (0,501 g, 1,23 mmol) en etanol (5 ml) y THF (5,00 ml) se añadió polvo de hierro (0,412 g, 7,38 mmol) y una disolución de cloruro de amonio (0,197 g, 3,69 mmol) en agua (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 45 min. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite, se lavaron con etanol, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-100% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como una mezcla de isómeros cis y trans (0,135 g, 32%).

Ejemplo 1F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 1E (0,13 g, 0,374 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,201 g, 0,935 mmol) y HATU (0,356 g, 0,935 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió base de Hünig (0,196 ml, 1,123 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío* para obtener un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 5-100% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0,28 g, 100%).

Ejemplo1G

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Al producto del Ejemplo 1F (0,28 g, 0,377 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre una mezcla 3:1 de CH_2Cl_2:2-PrOH y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (0,195 g, rendimiento del 95%).

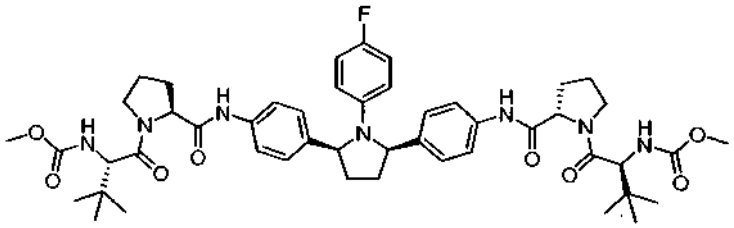
Ejemplo 1H

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,03 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,0262 g, 0,138 mmol) y HATU (0,0526 g, 0,138 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió base de Hünig (0,029 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió sobre agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml),. y el combinado de capas orgánicas se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en trans fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (0,014 g, rendimiento del 29%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, J = 4,99 Hz, 18 H) 1,62 - 1,68 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 6 H) 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 4,18 - 4,24 (m, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,81-5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,05, 4,39 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,09 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,12 (d, 4 H) 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%. El ensayo con el replicón 1b-Con1 se describe más adelante.

Ejemplo 2

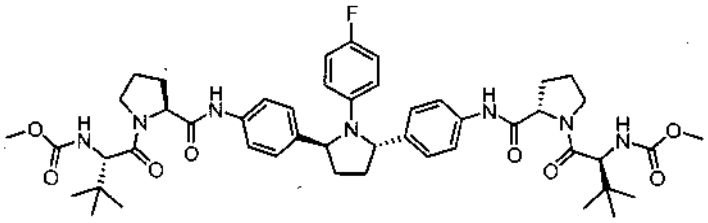
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,03 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,0262 g, 0,138 mmol) y HATU (0,0526 g, 0,138 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió base de Hünig (0,029 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió sobre agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml),. y el combinado de capas orgánicas se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en cis fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (0,018 g, rendimiento del 37%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, J = 3,04 Hz, 18 H) 1,75 - 1,94 (m, 6 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 2,31 - 2,35 (m, 1 H) 3,54 (s, 6 H) 3,61 - 3,70 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 2 H) 4,22 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 4,46 (dd, J = 8,02, 5,42 Hz, 2 H) 4,65 (t, 2 H) 6,34 (dd, 2 H) 6,86 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,08 (d, 2 H) 7,43 (d, J = 7,81 Hz, 4 H) 7,60 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 10,05 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 3

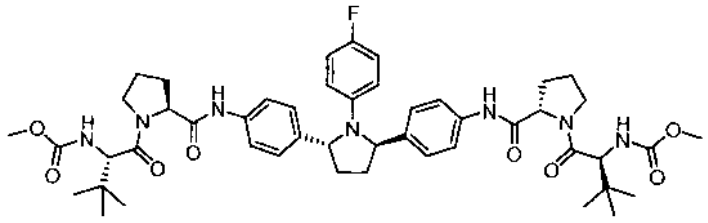
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 1H se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos :(IPA:EtOH 2:1). El compuesto del título fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,97 (s, 18 H) 1,61 - 1,67 (m, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,79 - 1,92 (m, 6 H) 1,93 - 2,04 (m, J = 5,86 Hz, 2 H) 2,07 - 2,20 (m, J = 6,51 Hz, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 2 H) 4,21 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,97, 5,37 Hz, 2 H) 5,15 (d, J = 6,51 Hz, 2 H) 6,20 (dd, 2 H) 6,78 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 4

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dibutilo



El producto del Ejemplo 1H se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos :(IPA:EtOH 2:1). El compuesto del título fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,64 (d, J = 5,53 Hz, 2 H) 1,78 - 1,93 (m, 6 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59-3,69 (m, 2 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 4,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,95 Hz,

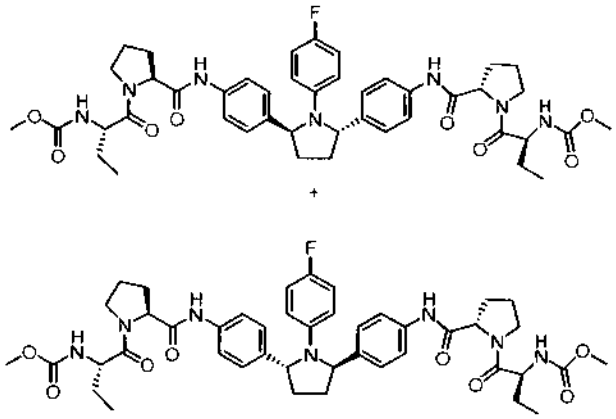
2 H) 7,12 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 5

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

y

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 5A

4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina y 4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 1E se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo en hexanos 0-100%. El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 diastereómeros y se obtuvo como una mezcla racémica de diastereómeros trans. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,57 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 2,36 - 2,42 (m, 2 H) 4,86 - 4,91 (m, 4 H) 4,96 (d, J = 6,61 Hz, 2 H) 6,17 - 6,25 (m, 2 H) 6,47 (d, J = 8,35 Hz, 4 H) 6,74 (t, 2 H) 6,82 (d, J = 8,35 Hz, 4 H).

Ejemplo 5B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 5A (50 mg, 0,144 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (105 mg, 98%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,34 (d, 18 H) 1,66 (d, J = 5,10 Hz, 2 H) 1,74 - 1,89 (m, 6 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 5,18 (d, J = 3,47 Hz, 2 H) 6,18 - 6,25 (m, 2 H) 6,78 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,14 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 7,51 (t, J = 8,29 Hz, 4 H) 9,92 (d, 2 H).

Ejemplo 5C

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

El producto del Ejemplo 5B se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1G para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros.

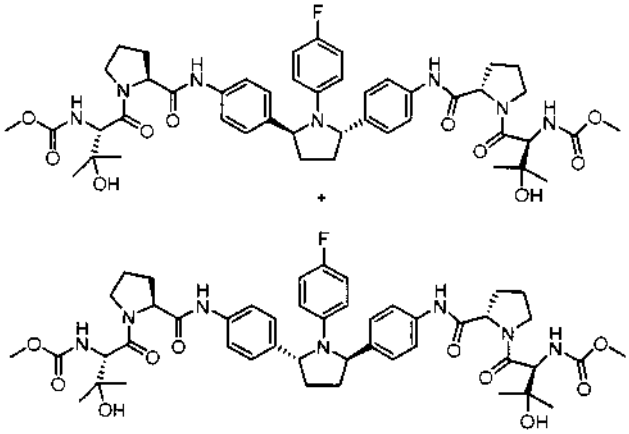
Ejemplo 5D

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,102 g, 0,188 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonil amino)butanoico (0,064 g, 0,395 mmol) y HATU (0,150 g, 0,395 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió base de Hünig (0,099 ml, 0,565 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-4% MeOH en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de estereoisómeros (0,158 g, rendimiento del 94%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 - 0,96 (m, 6 H) 1,53 (d, J = 4,34 Hz, 2 H) 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 1,80 - 1,96 (m, J = 6,29 Hz, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,67 - 3,79 (m, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,42 (dd, J = 8,13, 4,66 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 7,59 Hz, 4 H) 7,30 (dd, J = 7,59, 3,25 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 8,16 (s, 2 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 6

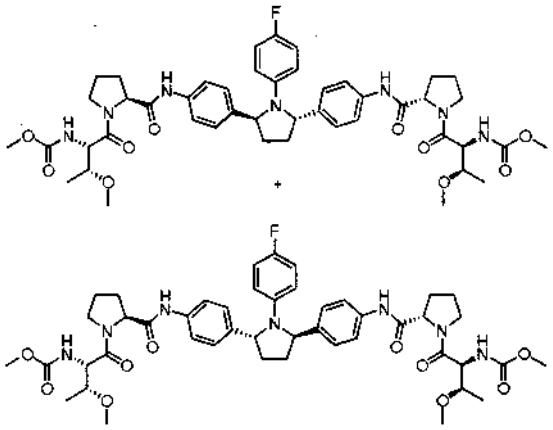
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,1 g, 0,185 mmol), Ácido (S)-3-hidroxi-2-(metoxicarbonil amino)-3-metilbutanoico (0,074 g, 0,388 mmol) y HATU (0,147 g, 0,388 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió base de Hünig (0,097 ml, 0,554 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-4% MeOH en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de estereoisómeros (0,162 g, rendimiento del 97%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,15 (d, J = 10,19 Hz, 12 H) 1,64 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 6 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 3,55 (s, 6 H) 3,58 - 3,66 (m, 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 2 H) 3,83 - 3,92 (m, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 4,44 - 4,50 (m, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 5,17 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,15 - 6,28 (m, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,13 Hz, 4 H) 7,51 (d, J = 7,81 Hz, 4 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 9,67 (d, J = 9,11 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 7

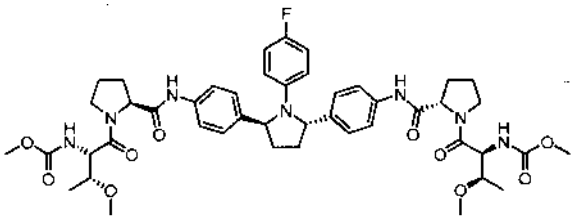
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,025 g, 0,046 mmol), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,01941 g, 0,102 mmol) y HATU (0,0439 g, 0,115 mmol) en DMSO (0,2 ml) se añadió base de Hünig (0,024 ml, 0,138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (0,040 g, rendimiento del 93%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,09 - 1,31 (m, 6 H) 1,64 (d, J = 5,10 Hz, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, J = 12,42, 12,42 Hz, 4 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,11 - 2,19 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, J = 6,94 Hz, 2 H) 3,24 (d, J = 4,99 Hz, 6 H) 3,42 - 3,49 (m, J = 10,84, 6,72 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 3,79 - 3,89 (m, 2 H) 4,26 (t, J = 7,10 Hz, 2 H) 4,41 (dd, J = 7,97, 4,93 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,11, 4,34 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, 4 H) 7,33 (dd, J = 7,70, 3,47 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,13 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 8

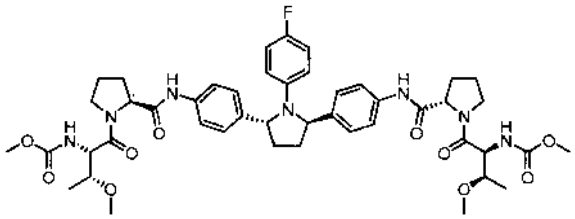
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 7 se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos :(IPA:EtOH 1:1). El compuesto del título fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,13 (d, J = 6,18 Hz, 6 H) 1,64 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 1,95 - 2,04 (m, 2 H) 2,10 - 2,19 (m, 2 H) 3,25 (s, 6 H) 3,44 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,26 (t, J = 7,75 Hz, 2 H) 4,41 (dd, J = 7,92, 4,99 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,51 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,34 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 9

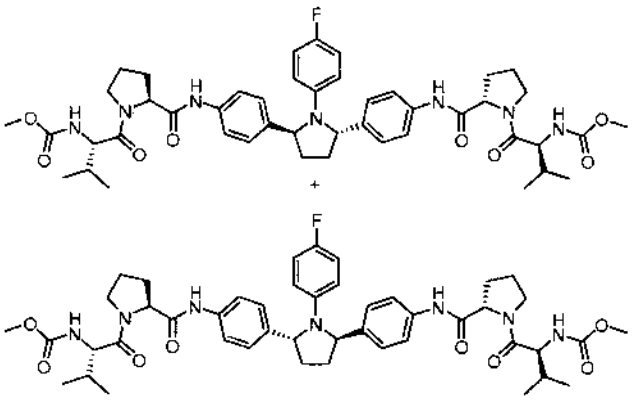
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 7 se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos :(IPA:EtOH 1:1). El compuesto del título fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,12 (d, J = 6,18 Hz, 6 H) 1,64 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 4 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 3,24 (s, 6 H) 3,42 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,61 - 3,73 (m, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 2 H) 4,26 (t, J = 7,75 Hz, 2 H) 4,41 (dd, J = 7,92, 4,99 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,20 (dd, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,33 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 10

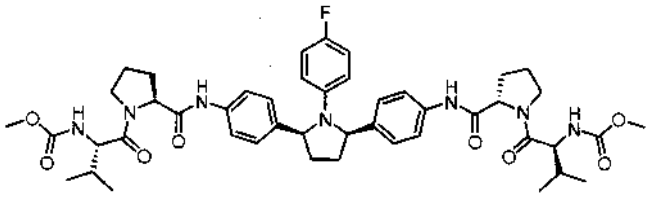
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,14 mmol) y HATU (0,052 g, 0,14 mmol) en DMSO (0,3 ml) se añadió base de Hünig (0,024 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en trans fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (9 mg, 16%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 12 H) 1,64 (d, J = 5,75 Hz, 2 H) 1,82 - 1,92 (m, 6 H) 1,95 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, J = 5,86 Hz, 2 H) 4,02 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J = 7,92, 4,88 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,12 (dd, J = 8,51, 1,68 Hz, 4 H) 7,31 (dd, J = 8,24, 3,36 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 7,26 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 11

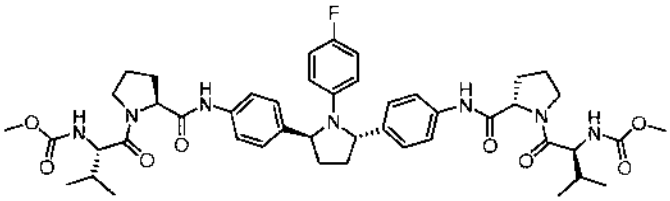
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,14 mmol) y HATU (0,052 g, 0,14 mmol) en DMSO (0,3 ml) se añadió base de Hünig (0,024 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró y se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en cis fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (11 mg, 20%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,35 (s, 2 H) 8,26 (s, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 4 H) 7,68 - 7,73 (m, 4 H) 7,01 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 6,61 - 6,71 (m, 2 H) 6,23 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 4,87 - 4,97 (m, 2 H) 4,67 - 4,78 (m, 2 H) 4,42 - 4,52 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 2 H) 3,84 (s, 6 H) 1,22 (dd, J = 6,78, 2,11 Hz, 6 H) 1,15 (dd, J = 6,72, 2,06 Hz, 6 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 12

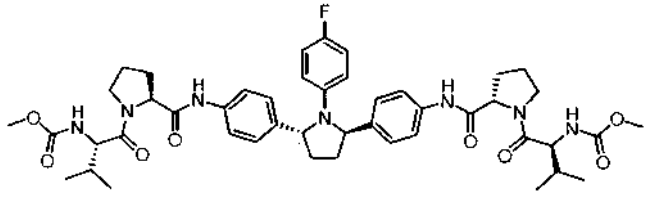
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 10 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos :(2-PrOH:EtOH 2:1). El compuesto del título se eluyó como el primero de los 2 estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,84 - 0,97 (m, 12 H) 1,64 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,88 (s, 6 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58-3,66 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 8,51 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J = 8,02, 4,88 Hz, 2 H) 5,15 (d, J = 6,51 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 13

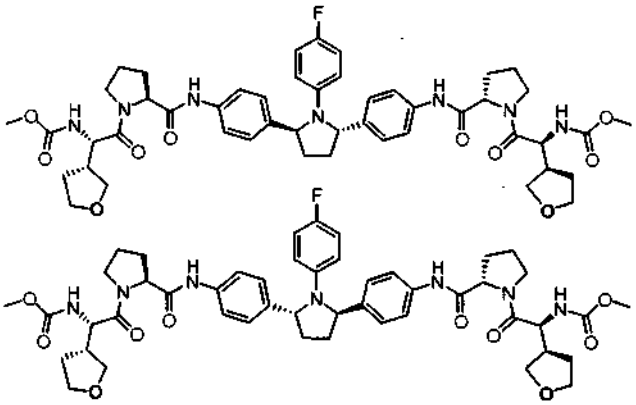
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 10 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos :(2-PrOH:EtOH 2:1). El compuesto del título se eluyó como el segundo de los 2 estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,82 - 0,97 (m, 12 H) 1,65 (d, 2 H) 1,80 - 2,05 (m, 8 H) 2,08 - 2,20 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 3,76-3,87 (m, 2 H) 4,01 (t, 2 H) 4,42 (dd, 2 H) 5,16 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 14

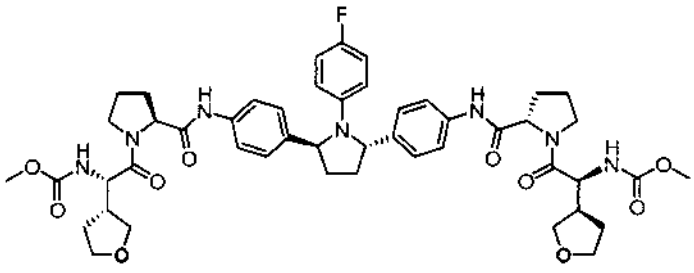
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofuran-3-il)etano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,013 g, 0,024 mmol), HATU (0,02275 g, 0,060 mmol), y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)acético (0,0107 g, 0,053 mmol) en DMSO (0,200 ml) se añadió base de Hünig (0,013 ml, 0,072 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió sobre agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secón con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*, y el material bruto se purificó en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para obtener el compuesto del título (6,9 mg, rendimiento del 28%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 1,80 - 1,94 (m, 6 H) 1,93 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 3,44 (dd, J = 8,46, 6,29 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,56 - 3,68 (m, 8 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 4,23 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 8,02, 4,77 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,11-4,45 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,60 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 15

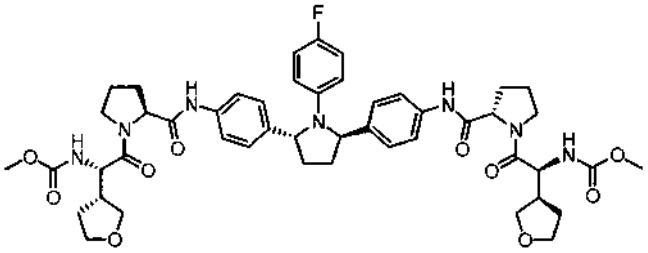
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)ethane-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 14 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:3 de hexanos :(1-PrOH:EtOH 2:1). El compuesto del título se eluyó como el primero de los 2 estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,59 - 1,78 (m, 4 H) 1,79 - 1,94 (m, 6 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, J = 5,10 Hz, 2 H) 3,44 (dd, J = 8,35, 6,40 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,57 - 3,73 (m, 8 H) 3,71 - 3,80 (m, 2 H) 3,81 - 3,89 (m, 2 H) 4,23 (t, J = 8,78 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,97, 4,83 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,07 Hz, 2 H) 6,16 - 6,24 (m, 2 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,60 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 16

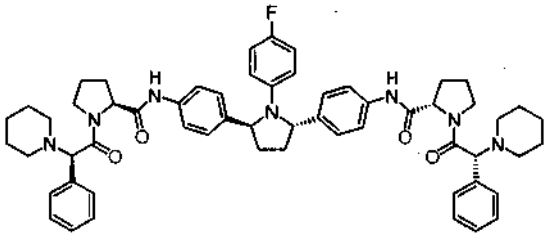
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahydrofuran-3-il)ethane-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 14 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:3 de hexanos :(1-PrOH:EtOH 2:1). El compuesto del título se eluyó como el segundo de los 2 estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 1,80 - 1,94 (m, 6 H) 1,93 - 2,06 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 3,44 (dd, J = 8,46, 6,29 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,56 - 3,68 (m, 8 H) 3,68 - 3,77 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 4,23 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 8,02, 4,77 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,11-4,45 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,60 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 17

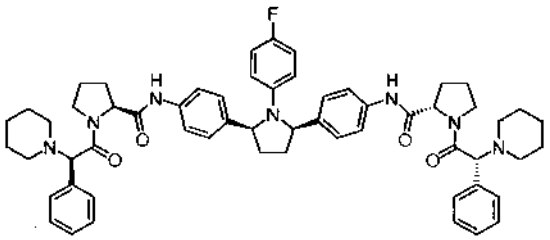
(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamida) y
(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamida)



A una mezcla de sal de TFA del ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), y HATU (0,0526 g, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se añadió base de Hünig (0,029 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% (8,3 mg, 11%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,61 - 2,02 (m, 16 H) 2,62 - 2,81 (m, 4 H) 3,01 - 3,23 (m, J = 9,32 Hz, 4 H) 3,87 - 3,98 (m, 2 H) 4,40 - 4,47 (m, J = 8,24 Hz, 2 H) 5,14 - 5,24 (m, 2 H) 5,50 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,23 (dd, J = 8,89, 4,34 Hz, 2 H) 6,75 - 6,84 (m, 2 H) 7,16 (d, J = 7,81 Hz, 4 H) 7,48 - 7,59 (m, 12 H) 7,62 (d, J = 3,69 Hz, 4 H) 9,89 (s, 2 H) 10,17 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 18

(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidina-2-carboxamida)

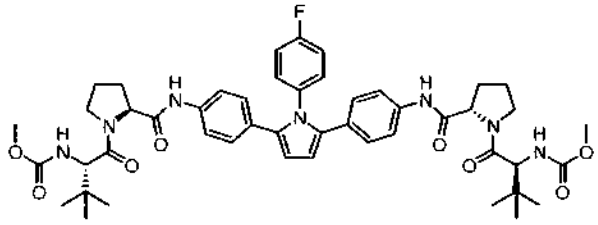


A una mezcla de sal de TFA del ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del

Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), y HATU (0,0526 g, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se añadió base de Hünig (0,029 ml, 0,166 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% (8,7 mg, 12%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,22-1,43 (m, 4 H) 1,62 - 2,03 (m, J = 80,02 Hz, 16 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,62 - 2,85 (m, 4 H) 3,04 - 3,24 (m, 4 H) 3,88 - 3,99 (m, 2 H) 4,41 - 4,52 (m, 2 H) 4,64 - 4,72 (m, 2 H) 5,52 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 6,36 (dd, J = 9,05, 4,50 Hz, 2 H) 6,88 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,41 - 7,68 (m, 18 H) 9,89 (s, 2 H) 10,23 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 19

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 19A

1-(4-Fluorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)-1H-pirrol

A una suspensión de producto del Ejemplo 1A (1,5 g, 4,57 mmol) en ácido acético (22,85 ml) se añadió 4-fluoroanilina (4,33 ml, 45,7 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Tras enfriar a ta, la mezcla se diluyó con agua y éter y se agitó intensamente, se filtró y se secó para proporcionar 1,67 g (91 %) del compuesto del título.

Ejemplo 19B

4,4'-(1-(4-Fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)dianilina

A una disolución del Ejemplo 19A (1,017 g, 2,496 mmol) en etanol (15 ml) y THF (15 ml) se añadió polvo de hierro (0,836 g, 14,98 mmol) seguido por cloruro de amonio (0,401 g, 7,49 mmol) y agua (3,75 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura de reflujo. La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, el filtrado combinado se concentró, y el residuo se concentró mediante cromatografía en columna (elución con gradiente del 30% al 50% de EtOAc:hexanos) para proporcionar 1,09 g (77%) del compuesto del título.

Ejemplo 19C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del Ejemplo 19B (1,09 g, 3,17 mmol) en DMF (15,87 ml) a ta se añadió HATU (2,66 g, 6,98 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,503 g, 6,98 mmol), y base de Hünig (2,218 ml, 12,70 mmol). La agitación continuó durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc añadido. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente desde 20% hasta 50% de EtOAc/ hexanos). MS (ESI; M+H) *m/z* = 738.

Ejemplo 19D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Al producto del Ejemplo 19C (100 mg, 0,136 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 m) se añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre agua y 25% IPA-$CHCl_3$ y se neutralizó con $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener en compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se utilizó sin purificación adicional. MS (DCI; M+H) *m/z* = 538.

Ejemplo 19E

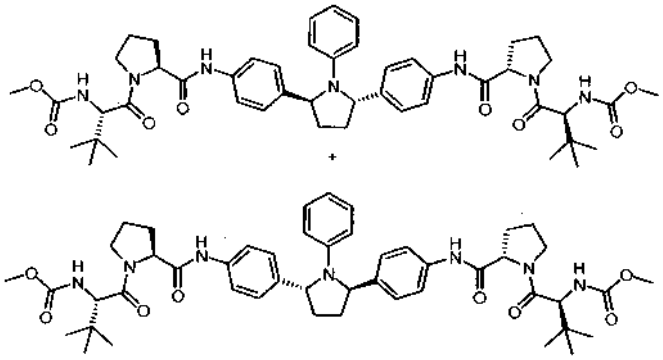
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(

pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 19D (0,073 g, 0,136 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a ta se añadió base de Hünig (0,070 ml, 0,407 mmol). A esto se añadió, a continuación, ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,054 g, 0,285 mmol) seguido de HATU (0,114 g, 0,299 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y a continuación se lavó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ y la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (elución en gradiente al 1% desde 0% a 3% de MeOH-CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color crema. MS (ESI; M+H) *m/z* = 881; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H), 1,81-1,89 (m, 4 H), 1,95-2,00 (m, 2 H), 2,11-2,16 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,61-3,65 (m, 2 H), 3,75-3,79 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 8,85 Hz, 2 H), 4,39-4,42 (m, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 6,96 (d, J = 8,69 Hz, 4 H), 7,07-7,10 (m, 4 H), 7,17 (dd, J = 8,70, 8,70 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,70 Hz, 4 H), 10,01 (s a, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 20

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 20A

2,5-Bis(4-nitrofenil)-1-fenilpirrolidina

Una mezcla del producto del Ejemplo 1C (50 mg, 0,102 mmol) y anilina (0,2 ml, 2,19 mmol) se agitaron a ta durante 48 h. La mezcla se repartió entre una disolución acuosa 1N de HCl y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente 0-50% de acetato de etilo en hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 48%).

Ejemplo 20B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 20A (19 mg, 0,049 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1E. El producto bruto se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1F para obtener el compuesto del título (33 mg, 93%).

Ejemplo 20C

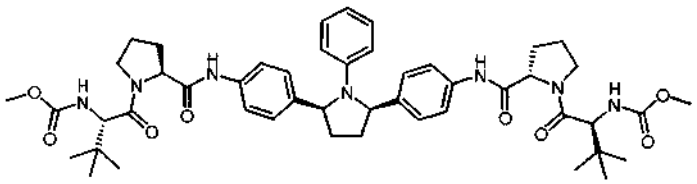
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 20B (30 mg, 0,041 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1G, y el producto bruto se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H. El producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en trans fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (7 mg, 19%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,95 (d, J = 5,31 Hz, 18 H) 1,59 - 1,67 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 1,91 - 2,02 (m, 2 H)

2,08 - 2,17 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 4,19 (d, J = 9,00 Hz, 2 H) 4,42 (dd, 2 H) 5,17 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 6,24 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 6,39 (t, J = 7,37 Hz, 2 H) 6,90 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,07 (d, 2 H) 7,11 (d, 4 H) 7,48 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 21

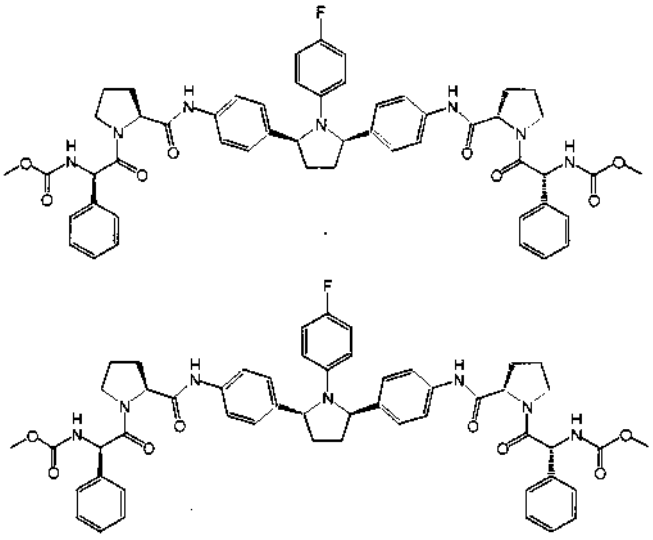
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 20B (30 mg, 0,041 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1G, y el producto bruto se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H. El producto bruto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de pirrolidina sustituida en cis fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (8,5 mg, 24%): RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (d, J = 3,25 Hz, 18 H) 1,74 - 1,91 (m, 6 H) 1,93-2,03 (m, 2 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,58 - 3,69 (m, 2 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 4,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,45 (dd, J = 7,97, 5,37 Hz, 2 H) 4,68 (t, J = 5,20 Hz, 2 H) 6,37 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 6,56 (t, J = 7,26 Hz, 2 H) 6,98 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,07 (d, 2 H) 7,42 (d, J = 8,02 Hz, 4 H) 7,58 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 10,03 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 22

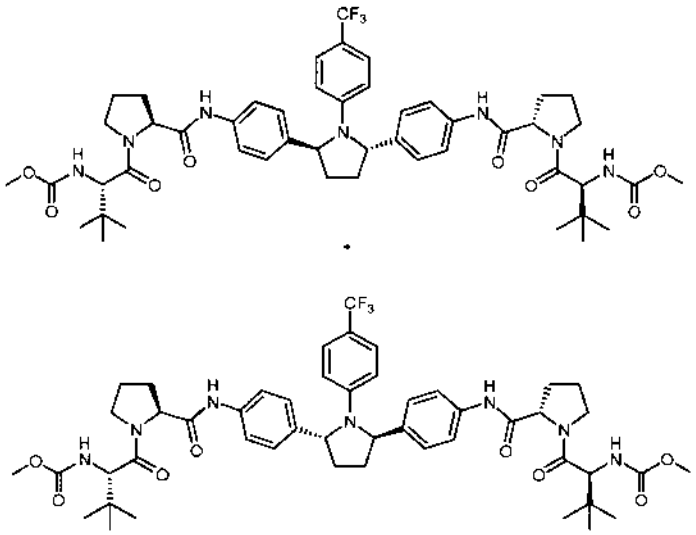
(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 5C (25 mg, 0,046 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 5D, sustituyendo el ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético por el ácido (S)-2-(metoxicarbonil amino)butanoico, para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros (42 mg, 48%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,83 (s, 2 H) 7,67 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 7,51-7,57 (m, 4 H) 7,29 - 7,44 (m, 8 H) 7,15 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 6,74 - 6,83 (m, 2 H) 6,17 - 6,28 (m, J = 9,00, 4,34 Hz, 2 H) 5,48 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 5,12 - 5,24 (m, 1 H) 4,33 - 4,43 (m, J = 8,13 Hz, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 1,73 - 2,05 (m, 8 H) 1,62 - 1,70 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 23

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 23A

4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina y 4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 1C (0,74 g, 1,5 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina por 4-fluoroanilina. El producto así obtenido se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1E para obtener el compuesto del título como una mezcla racémica de estereoisómeros de pirrolidina sustituidos en trans (0,10 g, 17%).

Ejemplo 23B

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

El producto del Ejemplo 23A (0,95 g, 0,24 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1F para obtener un sólido (0,166 g, 88%), que se disolvió en HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla resultante se concentró y se secó *a vacío* para obtener una sal HCl del compuesto del título como una mezcla 1:1 de estereoisómeros.

Ejemplo 23C

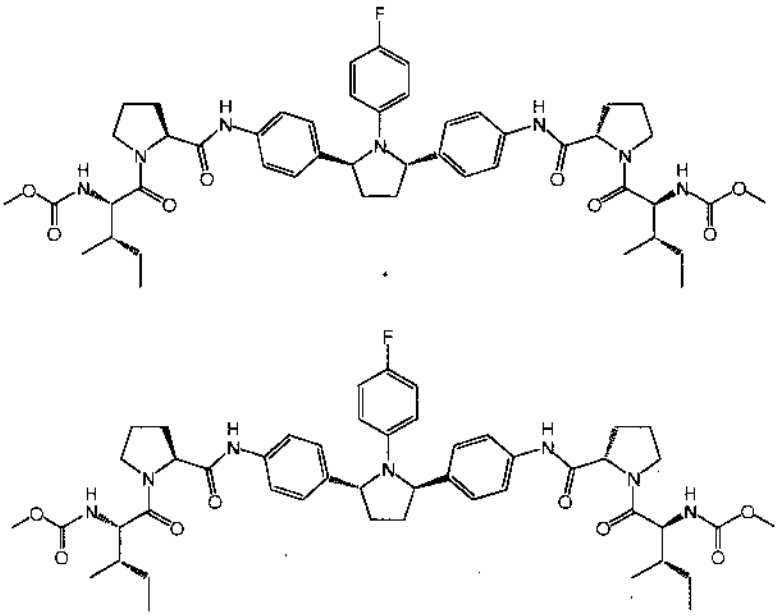
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 23B (58 mg, 0,083 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (30 mg, 39%): RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,03 (s, 2 H) 7,52 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,25 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,14 (d, J = 7,48 Hz, 4 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 6,36 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,23 - 5,33 (m, 2 H) 4,39 - 4,48 (m, 2 H) 4,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 2 H) 1,76 - 1,94 (m, 4 H) 1,61 - 1,73 (m, 2 H) 0,96 (m, 18 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 24

(2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(o

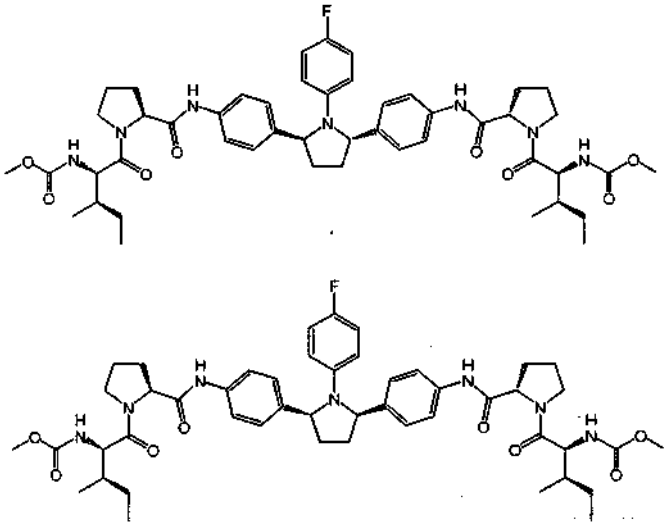
xometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentane-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentane-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 1G (20 mg, 0,037 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H, sustituyendo el ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (15,4 mg, 0,081 mmol) por el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereómeros (13,5 mg, 41%) después de la cromatografía en gel de sílice (0-5% MeOH/CH_2Cl_2): RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,99 (s, 2 H) 7,50 (dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 4 H) 7,36 (dd, J = 8,35, 3,04 Hz, 2 H) 7,13 (dd, J = 8,62, 1,79 Hz, 4 H) 6,78 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 4,77 Hz, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 2,08 - 2,21 (m, J = 14,96 Hz, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, J = 5,42 Hz, 4 H) 1,60 - 1,79 (m, 4 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 1,04 - 1,18 (m, 2 H) 0,89 (t, J = 6,51 Hz, 6 H) 0,76 - 0,85 (m, 6 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 25

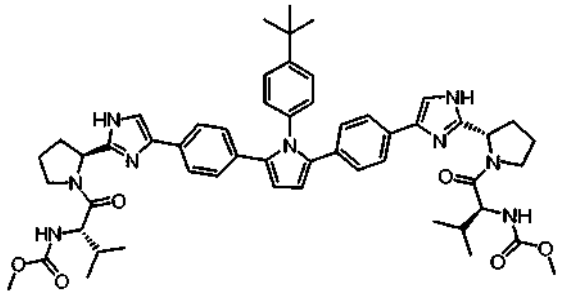
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentane-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 1G (25 mg, 0,046 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H, sustituyendo el ácido (2S,3R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico (19,2 mg, 0,102 mmol) por el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico. El compuesto del título se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereómeros (20,5 mg, 50%) después de la cromatografía en gel de sílice (0-5% MeOH/CH_2Cl_2): RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,96 (s, 2 H) 7,49 (d, J = 8,35 Hz, 4 H) 7,14 (t, J = 7,43 Hz, 4 H) 6,77 (t, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,11-4,45 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 4,38 - 4,48 (m, 2 H) 4,18 - 4,28 (m, 2 H) 3,69 - 3,82 (m, 2 H) 3,55-3,64 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 2,09 - 2,20 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 1,72 - 1,95 (m, 6 H) 1,58 - 1,70 (m, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,40 - 1,55 (m, 2 H) 1,06 - 1,18 (m, 2 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 26

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 26A

(S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de tres bocas de 500 ml secado en el horno y purgado con nitrógeno se introdujo cloruro de oxalilo (5,32 ml, 60,8 mmol) y diclorometano anhidro (125 ml), y la disolución se enfrió a -78 °C. Una disolución de DMSO anhidro (7,30 ml, 103 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se añadió gota a gota desde un embudo de adición de presión constante durante un periodo de 20 minutos. Una disolución de (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (9,41 g, 46,8 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota desde un embudo de adición de presión constante durante un periodo de 20 minutos, y a continuación la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió trietilamina (32,6 ml, 234 mmol) gota a gota *vía* una jeringa durante un periodo de 5 minutos y la mezcla espesa de color blanco se agitó en un baño de agua-hielo durante 30 min. La reacción se inactivó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (p/v) (30 ml), la reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía Et_2O (550 ml) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (p/v), las capas se separaron, y la fase orgánica se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró para dar un aceite de color amarillo (9,4 g), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26B

(S)-2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 26A (20 g, 100 mmol) se disolvió en metanol (50,2 ml) y se añadió hidróxido de amonio (50,2 ml). A esta disolución se añadió glioxal (40% en agua; 24,08 ml, 211 mmol), gota a gota, durante 10 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con 50 ml de agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener un sólido de color castaño. A continuación, el sólido se trató con éter y se concentró. A continuación, el sólido se trituró con dietil éter:hexanos 2:1 (150 ml) para dar 17 g de sólido, que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26C

(S)-2-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

N-bromosuccinimida (108 mmol) se añadió a una disolución fría (0 °C) del producto del Ejemplo 26B (12,05 g, 50,8 mmol) en diclorometano (200 ml). Se dejó agitar en un baño de hielo durante 2 h y a continuación se concentró, se disolvió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (3 x 150 ml), salmuera (1 x 100 ml). se secó ($mgSO_4$) y se concentró para obtener un residuo muy oscuro, se capturó con diclorometano/hexanos (1:1) para obtener un sólido

marrón (~19 g). El sólido se trituró con éter (~100 ml), se filtró para aislar un sólido color crema (13,23 g, rendimiento del 65%).

Ejemplo 26D

(S)-2-(5-bromo-1 H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo
(S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 26C (6,25 g, 15,82 mmol) se disolvió en dioxano (200 ml) y agua (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un condensador y retenedor de vidrio, se añadió una disolución de sulfito de sodio (22,38 g, 174 mmol) en agua (200 ml), y se calentó a temperatura de reflujo con una manta calefactora durante 16 h. La reacción era una disolución homogénea de color rojizo-ámbar. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se eliminó el dioxano y algo de agua mediante evaporación rotatoria, se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria, se sometió a evaporación simultánea con hexanos/diclorometano 2:1 (100 ml) para obtener una espuma de color beige (4,38 g). La espuma se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió hexano (2 ml), la disolución se aplicó a una columna, y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 30% a 80% de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,48 g).

Ejemplo 26E

1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diona

A una disolución de cloruro de cinc(II) (19,62 g, 144 mmol) en benceno (108 ml) se añadieron dietilamina (11,16 ml, 108 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (10,32 ml, 108 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. 2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20,0 g, (72 mmol) y 1-(4-bromofenil)etanona (21,48 g, 108 mmol) se añadieron en una porción, y la mezcla se agitó durante la noche (18 h). Se inactivó con H_2SO_4 al 5% (500 ml) y se agitó intensamente para inducir la precipitación del producto, que se recogió mediante filtración a vacío y se lavó con benceno, agua, metanol, y a continuación diclorometano, con éxito. El producto se secó a vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (11,15 g, rendimiento del 39,1 %).

Ejemplo 26F

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol

A una disolución de producto del Ejemplo 26E (4,00 g, 10,10 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió ácido 4-terc-butilanilina (1,81 g, 12,12 mmol) seguido de TFA (2,30 g, 20,20 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua y dietil éter. Se agitó durante 15 min, se filtró, se lavó con agua y dietil éter y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,61 g, rendimiento del 90%).

Ejemplo 26G

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol

A una disolución del producto del Ejemplo 26F (2,32 g, 4,56 mmol) en DMSO (26 ml) a temperatura ambiente se añadieron bis(pinacolato)diborano (2,54 g, 10,02 mmol), acetato de potasio (5,00 g, 36,4 mmol) y $PdCl_2$(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 85 °C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se capturó en acetato de etilo al 20% en hexanos y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice (elución con acetato de etilo al 20% en hexanos) y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,62 g; rendimiento del 59%).

Ejemplo 26H

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 26D (664 mg, 2,10 mmol), el producto del Ejemplo 26G (1,48 g, 2,45 mmol), carbonato de sodio 2 M (1400 ml, 2,80 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (51,2 mg, 0,070 mmol) en DME (2800 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, a continuación se lavó con agua y con salmuera, y se secó con Na_2SO_4. El producto se purificó en gel de sílice eluido con acetato de etilo de 30 a 70% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 24%).

Ejemplo 26I

(2S,2'S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

A una disolución del producto del Ejemplo 26H (135 mg, 0,164 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (0,60 ml, Después de 3 h, el disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre agua y alcohol isopropílico:$CHCl_3$ al 25%; se neutralizó con $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se utilizó directamente en la siguiente reacción (98 mg; rendimiento del 96%).

Ejemplo 26J

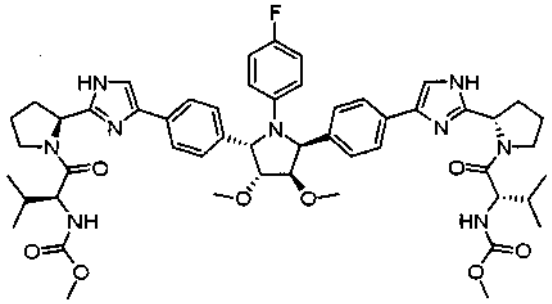
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una disolución del producto del Ejemplo 26I (98 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (61 mg, 0,347 mmol), EDAC (66 mg, 0,347 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,347 mmol). Después de 3 h, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (elución en gradiente al 1% desde 0% a 4% de metanol:diclorometano) para proporcionan el material deseado como un sólido de color amarillo claro (70 mg; rendimiento del 30%). RMN ^{1}H (MeOH-d4; 400 MHz) δ 7,55-7,30 (m, 6H), 7,25-6,96 (m, 8H), 6,45 (s, 2H), 5,12 (dd, J = 5,43, 5,43 Hz, 2H), 4,20 (d, J = 7,26 Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,64 (s, 6H), 2,36-1,93 (m, 10H), 1,31 (s, 9H), 0,97-0,86 (m, 12H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 27

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Ejemplo 27A



(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-3,4-diol

Una disolución de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol (2,24 g, 10,08 mmol) en metanol-diclorometano 2:1 (45 ml) se trató con yodobenceno diacetato (7,95 g, 24,19 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró mediante evaporación rotativa y el residuo se disolvió en una disolución acuosa de ácido sulfúrico 0,1 M (20,6 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 por adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se trató secuencialmente a continuación con 4-fluoroanilina (1,96 ml, 20,16 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (3,64 g, 18,14 mmol), y etanol absoluto (40 ml). A continuación, la mezcla se calentó en un baño de aceite (110 °C) a temperatura de reflujo durante 20 h. La mezcla de color marrón oscuro se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *a vacío*. El residuo se capturó en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), disolución acuosa de fosfato de potasio tribásico 0,33 M (2 x 50 ml), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentraron mediante evaporación rotativa hasta obtener un aceite de color marrón rojizo oscuro. El aceite se disolvió en diclorometano-hexano, se concentró *a vacío*, y se secó *a vacío* para obtener una espuma de color marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con un gradiente en etapas del 10% al 15% de acetato de etilo/diclorometano da como resultado el producto puro como un sólido de color amarillo (1,216 g, 24%).

Ejemplo 27B

(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina

Se disolvió el producto del Ejemplo 27A (237 mg, 0,467 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (56,1 mg, 1,402 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación se añadió yodometano puro

(65 ml, 1,028 mmol), se retiró el baño de enfriamiento, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con hexanos/diclorometano al 30% para dar el compuesto del título como una espuma de color blanco (206 mg, 82%).

Ejemplo 27C

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxi-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

En un matraz purgado con nitrógeno se introdujo el producto del Ejemplo 27B (204 mg, 0,381 mmol), bis(pinacalato)diboro (242 mg, 0,953 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,143 mmol), y dioxano anhidro (2 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno durante 30 min, se añade complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (31,1 mg, 0,038 mmol), se purga la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min, y se calienta en un baño de aceite a 85 °C durante 6 h. La reacción se filtró a vacío a través de un pequeño lecho de celite 545, los sólidos recogidos se lavaron intensamente con metanol/diclorometano al 5%, y el filtrado se concentró *a vacío*, se capturó el residuo con diclorometano/hexanos para obtener un sólido color crema. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 5% de acetato de etilo/diclorometano da como resultado el compuesto del título como un sólido de color salmón (238 mg, 99%).

Ejemplo 27D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de microondas de 5 ml purgado con nitrógeno se introdujo el producto del Ejemplo 27C (237 mg, 0,377 mmol), el producto del Ejemplo 26D (298 mg, 0,941 mmol), y una mezcla de etanol absoluto (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml). Se sonicó hasta obtener una mezcla turbia de color naranja, se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,941 ml, 0,941 mmol), y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano (30,8 mg, 0,038 mmol), se purga la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se sella el tubo de reacción con un tapón con precinto de aluminio, y se calienta en un reactor de microondas con agitación a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido de color amarillo oscuro. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 4% de metanol/diclorometano da como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo (221 mg, 69%).

Ejemplo 27E

(S)-4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

Una disolución del producto del Ejemplo 27D (147,5 mg, 0,174 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se trató con TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó *a vacío* y se capturó con diclorometano:hexanos 1:10 (3 x 50 ml) para dar un sólido de color amarillo claro (193 mg). La sal de TFA sólida se disolvió en metanol anhidro (15 ml), se trató con resina Amberlite IRA-400(OH) seca (1,66 g, 10 g de resina húmeda (Supelco) previamente lavada con agua desionizada (3 x 25 ml) y metanol (3 x 25 ml), a continuación se secó *a vacío*), y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se filtró a vacío, la resina recogida se lavó abundantemente con metanol, el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria, y el residuo se capturó en diclorometano-hexanos 1:10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (94 mg, 0,145 mmol, 83%).

Ejemplo 27F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

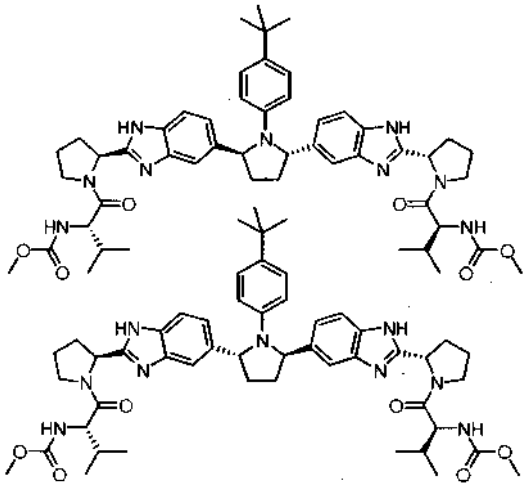
En un matraz de fondo redondo secado al horno, se disolvió el producto del Ejemplo 27E (92 mg, 0,142 mmol) en una mezcla de DMF (1 ml) y DMSO (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (53,5 mg, 0,305 mmol), EDAC (61,1 mg, 0,312 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (47,8 mg, 0,312 mmol), y N-metilmorfolina (47 ml, 0,426 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), agua (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró mediante evaporación

rotatoria. La purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 5% de metanol/diclorometano da como resultado el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (78 mg, 56%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 (dd, J = 17,67, 6,72 Hz, 12 H), 0,97 - 1,37 (m, 3 H), 1,41 - 2,29 (m, 11 H), 3,53 (s, 6 H), 3,69 - 3,86 (m, 4 H), 4,04 (c, J = 8,02 Hz, 2 H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H), 5,07 (d, J = 3,80 Hz, 2 H), 5,35 - 5,48 (m, 2 H), 6,31 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H), 6,74 (t, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,12 - 7,71 (m, 12 H), 11,53 - 12,31 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 963 (M+H)+. El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 28

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-

5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 28A

1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona

Cloruro de cinc (27,4 g, 201 mmol), dietilamina (15,6 ml, 151 mmol) y t-butanol (14,4 ml, 151 mmol) se combinaron en benceno (151 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 2 h. Se añadieron 1-(4-cloro-3- nitrofenil)etanona (30,1 g, 151 mmol) y 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (28 g, 101 mmol). La mezcla se agitó intensamente durante 20 h, y el producto sólido se recogió por filtración y se enjuagó con benceno, agua, metanol, y diclorometano. El sólido se secó en un horno de vacío.

Ejemplo 28B

1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol

El producto del Ejemplo 28A (5,75 g, 14,48 mmol) se disolvió en etanol (150 ml) a temperatura ambiente y se trató con borohidruro de sodio (1,21 g, 31,9 mmol) en porciones durante 5 minutos. La disolución se calentó a 70 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, y se concentró a sequedad para obtener 4,81 g (83%) de un sólido color crema.

Ejemplo 28C

Dimetanosulfonato de 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 28B (4,81 g, 11,99 mmol) y trietilamina (5,85 ml, 42,0 mmol) se disolvieron en diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente y se trataron con cloruro de metanosulfonilo (2,34 ml, 30,0 mmol) durante 10 minutos. La disolución resultante se agitó durante 2 h y después se concentró a sequedad y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 28D

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 28C (6,6 g, 11,84 mmol) se suspendió en DMF (30 ml) y se añadió 4-t-butil anilina (18,7 ml, 118 mmol) y la disolución se calentó a 55 °C durante 2 h y después se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice de 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-5% para obtener 4,41 g (72%) de un aceite espeso.

Ejemplo 28E

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina)

El producto del Ejemplo 28D (4,41 g, 8,57 mmol) se combinó, puro, con p-metoxi bencilamina (8,93 ml, 68,6 mmol) y se calentó a 145 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con HCl 0,5 M, a continuación disolución de $NaHCO_3$, y a continuación con salmuera, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-50% para obtener 4,13 g (67%) de un sólido espumoso de color naranja.

Ejemplo 28F

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(N1-(4-metoxibenzil)benceno-1,2-diamina)

El producto del Ejemplo 28E (2 g, 2,79 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (15 ml), etanol (15 ml), y acetato de etilo 5 ml) después se añadió óxido de platino (0,254 g, 1,12 mmol) *por* suspensión en THF. El matraz se vació y se purgó con nitrógeno dos veces, a continuación se evacuó y se abrió al globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, a continuación se filtró a través de Celite, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo /diclorometano 0-40% para obtener el primer pico de un producto trans, 0,508 g (28%).

Ejemplo 28G

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-(4-metoxibenzilamino)-5,1-fenileno)bis(azanodiil)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 28F (0,422 g, 0,643 mmol) y diisopropiletilamina (0,674 ml, 3,86 mmol) se disolvieron en DMSO (6 ml) a temperatura ambiente y se trató con borohidruro de sodio (0,319 g, 1,48 mmol) seguido de HATU (0,514 g, 1,35 mmol). La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y el producto sólido se eliminó por filtración y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con acetato de etilo 0-50% en diclorometano para obtener 0,565 g (84%) de un sólido espumoso de color naranja.

Ejemplo 28H

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenileno)bis(azanodiil)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 28G (0,565 g, 0,538 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y agua (0,25 ml) a temperatura ambiente y se trató con DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) en porciones durante 2 minutos. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con 0-15% metanol/diclorometano para obtener 0,355 g (81 %) de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 28I

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidina- 1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 28H se disolvió en ácido acético puro (3 ml) y se calentó a 72 °C durante 2 h. La disolución se concentró y a continuación se vertió en agua y el pH se ajustó a ~7-8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con 0-5% metanol/diclorometano para obtener 0,185 g (55%) de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 28J

(S)-5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)

El producto del Ejemplo 28I (0,204 g, 0,264 mmol) se disolvió en THF (2 ml) a temperatura ambiente y se trató con

ácido clorhídrico 4 M en dioxano (2 ml). La mezcla se concentró a sequedad y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

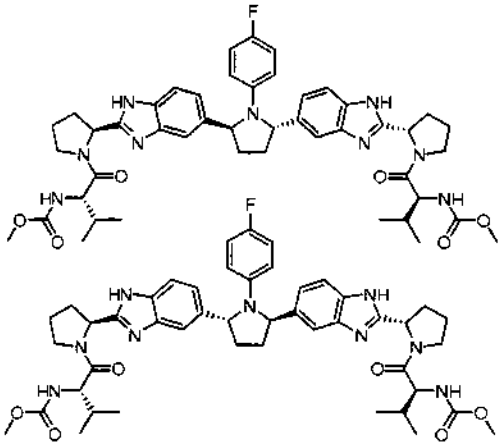
Ejemplo 28K

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5.2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 28J (0,150 g, 0,261 mmol) y diisopropiletilamina (0,365 ml, 2,09 mmol) se disolvieron en DMSO (3 ml) a temperatura ambiente y se trataron con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,105 g, 0,601 mmol) seguido de HATU (0,204 g, 0,536 mmol). La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y el producto sólido se eliminó por filtración y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 12g, eluyendo con 0-8% metanol en diclorometano para obtener 0,143 g (60%) de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,92 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 6 H) 2,12 - 2,26 (m, 4 H) 2,43 (dd, J = 7,75, 4,07 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,04 (dd, J = 11,49, 6,51 Hz, 2 H) 5,12 (t, J = 7,59 Hz, 2 H) 5,35 (d, J = 3,25 Hz, 2 H) 6,25 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 7,97 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,35 Hz, 3 H) 7,38 (dd, J = 8,19, 1,90 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 11,97 - 12,09 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 29

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5.2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 29A

2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 28C (2,9 g, 5,2 mmol) y 4-fluoroanilina (5,0 ml, 52,0 mmol) se combinaron, puro, y se calentaron a 45 °C durante 20 h, y a continuación se enfriaron y se vertieron en agua y se extrajeron con diclorometano. Las capas orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante una columna de cromatografía en gel de sílice de 120 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-5% para obtener 0,59 g (24%) de un aceite espeso.

Ejemplo 29B

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina)

El producto del Ejemplo 29A (0,88 g, 1,86 mmol) se combinó con 4-metoxi bencilamina (3,64 ml, 28,0 mmol) y se calentó a 145 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró.

El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 330 g, eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-60% para obtener 0,79 g (62%) de un sólido espumoso de color naranja.

Ejemplo 29C

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-nitroanilina)

El producto del Ejemplo 29B (0,78 g, 1,15 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1,8 ml, 23,0 mmol) durante 3 h. El residuo se concentró y se repartió entre diclorometano y una disolución de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 40, eluyendo con diclorometano para obtener 0,218 g (43%) del isómero trans.

Ejemplo 29D

4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dibenceno-1,2-diamina

El producto del Ejemplo 29C (0,218 g, 0,50 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) después se añadió óxido de platino (0,226 g, 0,99 mmol) *por* suspensión en THF. El matraz se vació y se purgó con nitrógeno dos veces, a continuación se evacuó y se abrió al globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La disolución se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 29E

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

La disolución bruta en DMF del producto del Ejemplo 29D se trató con diisopropiletilamina (0,296 ml, 1,70 mmol) y S-Boc-prolina (0,192 g, 0,89 mmol) seguido de HATU (0,322 g, 0,85 mmol). La disolución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y el producto sólido se eliminó por filtración y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con 0-3% metanol en diclorometano para obtener 0,235 g (72%) de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 29F

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidina-1- carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 29E se disolvió en ácido acético puro (2 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 h. La disolución se concentró, a continuación se vertió en agua y el pH se ajustó a ~7-8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con diclorometano, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 12g, eluyendo con acetato de etilo 0-20% en diclorometano para obtener 0,124 g (55%) de un sólido espumoso de color naranja claro.

Ejemplo 29G

(S)-5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)

El producto del Ejemplo 29F (0,120 g, 0,163 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente y se trató con TFA (1 ml). La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en alcohol isopropílico al 25% en diclorometano y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio. Los sólidos resultantes se eliminaron por filtración y las capas orgánicas se concentraron y se secaron para obtener el compuesto del título (0,062 g, rendimiento del 72%) de un sólido color crema.

Ejemplo 29H

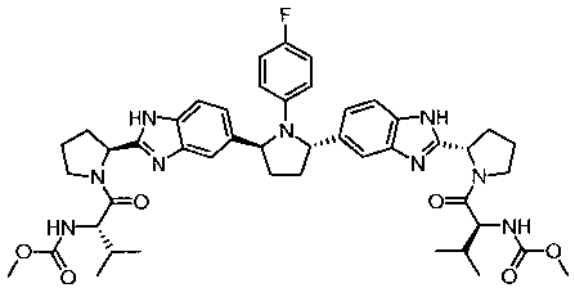
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 29G (0,062 g, 0,116 mmol) y diisopropiletilamina (0,101 ml, 0,58 mmol) se disolvieron en DMSO (2 ml) a temperatura ambiente y se trataron con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,051 g, 0,289 mmol) seguido de HATU (0,092 g, 0,243 mmol). La disolución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó con agua y el producto sólido se eliminó por filtración y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con 0-7% metanol en diclorometano para obtener 0,021 g (21%) de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 (s, 2 H) 1,87 - 2,03 (m, 6 H) 2,13 - 2,26 (m, 4 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,03 - 4,11 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,42 (m, 2 H) 6,28 (dd, J = 8,89, 4,34 Hz, 2 H) 6,70 - 6,80 (m, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 9,32 Hz, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 3 H) 7,38 (dd, J = 8,13, 2,71 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 12,03 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un

valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 30

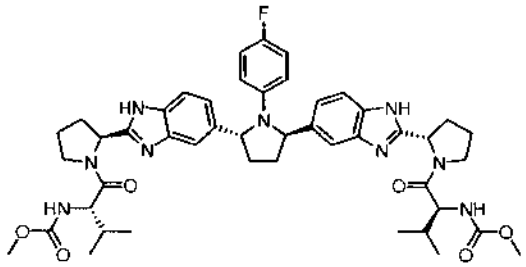
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 29H se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IA eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,89 (m, 12 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,85 - 2,03 (m, 6 H) 2,12 - 2,24 (m, 4 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,01 - 4,09 (m, 2 H) 5,08 - 5,16 (m, 2 H) 5,34 (q, J = 6,65 Hz, 2 H) 6,26 (dd, J = 9,05, 4,50 Hz, 2 H) 6,67 - 6,78 (m, 2 H) 7,03 (t, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 12,01 - 12,07 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 31

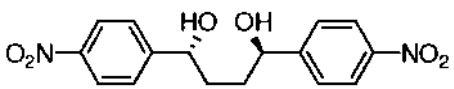
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 29H se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IA eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H) 1,69 (t, J = 9,65 Hz, 2 H) 1,82 - 2,06 (m, 6 H) 2,09 - 2,26 (m, 4 H) 3,04 - 3,23 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,73 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (t, J = 8,46 Hz, 2 H) 5,05 - 5,21 (m, 2 H) 5,29 - 5,44 (m, 2 H) 6,21 - 6,32 (m, 2 H) 6,67 - 6,86 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,02 Hz, 1H) 12,04 (d, J = 14,96 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Conl del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 32

(1 R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diol

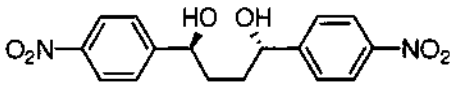


A (S)-(-)-α,α,-difenil-2-pirrolidinametanol (2,71 g, 10,70 mmol) se añadió THF (80 ml) at 23 °C. La suspensión muy fina se trató con borato de trimetilo (1,44 g, 13,86 mmol) durante 30 segundos, y la disolución resultante se mezcló a 23 °C durante 1 h. La disolución se enfrió a 16-19 °C, y N,N-dietilanilina borano (21,45 g, 132 mmol) se añadió gota a gota *mediante* jeringa durante 3-5 min (precaución: desprendimiento intenso de H_2), mientras que la temperatura interna se

mantenía a 16-19 °C. Después de 15 min, cesó el desprendimiento de H_2. En un recipiente diferente se introdujo el producto del Ejemplo 1A (22,04 g, 95% en peso, 63,8 mmol), seguido por THF (80 ml, para formar una suspensión de color naranja. Después de enfriar la suspensión a 11 °C, la disolución de borano se transfirió *mediante* cánula a la suspensión de diona durante 3-5 min. Durante ese periodo, la temperatura interna de la suspensión aumentó hasta 16 °C. Tras completarse la adición, la reacción se mantuvo a 20-27 °C durante 2,5 h más. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 5 °C y metanol (16,7 g, 521 mmol) se añadió gota a gota durante 5-10 min, manteniendo una temperatura interna <20 °C (nota: desprendimiento intenso de H_2). Tras finalizar la exotermia (ca. 10 min), la temperatura se ajustó a 23 °C, y la reacción se mezcló hasta producirse la disolución completa de los sólidos. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y HCl 1 M (120 ml), y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M (2 X 120 ml), H_2O (65 ml), y una disolución acuosa al 10% de NaCl (65 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con mgSO4, se filtró, y se concentró *a vacío*. Se produjo la cristalización del producto durante la concentración. La suspensión se calentó a 50 °C, y se añadió heptano (250 ml) durante 15 min. A continuación, la suspensión se dejó mezclar a 23 °C durante 30 min y se filtró. La torta húmeda se lavó con heptano:acetato de etilo 3:1 (75 ml), y los sólidos cristalinos de color naranja se secaron a 45 °C durante 24 h para proporcionar el compuesto del título (15,35 g, >99,3% ee. rendimiento del 61 %), que estaba contaminado con un 11% del isómero meso (en comparación con el isómero dl).

Ejemplo 33

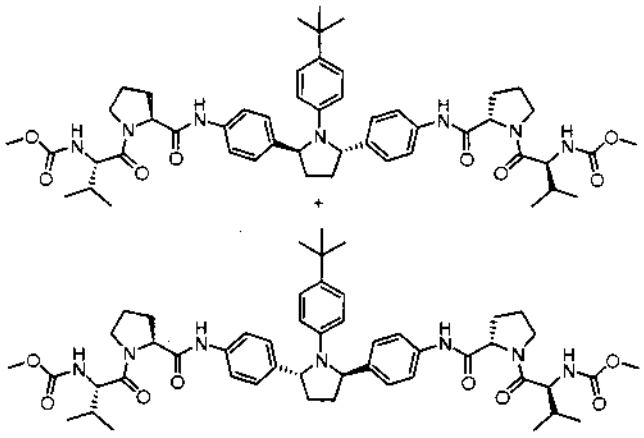
(1S,4S)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diol



El producto del Ejemplo 1A (30 g, 95% en peso, 91,4 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 32, sustituyendo (R)-(-)-α,α-difenil-2-pirrolidinametanol por (S)-(-)-a,a-difenil-2-pirrolidinametanol, para obtener el compuesto del título (20,14 g, >99,55 ee, rendimiento del 61%) que estaba contaminado con un 9,7% del isómero meso (en comparación con el isómero dl).

Ejemplo 34

(2S,2'S)-1,1'-((25,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,SS)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diy1))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 34A

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 1C (3,67 g, 7,51 mmol) y 4-tert-butilanilina (11,86 ml, 75 mmol) en DMF (40 ml) se agitaron bajo atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se trató con HCl 1M, se agitó durante 10 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. La capa orgánica filtrada se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (5% a 30%) para obtener un sólido. El sólido se trituró en un volumen mínimo de acetato de etilo/hexano 1,9 para obtener un sólido de color amarillo claro como una mezcla de los isómeros

trans y cis (1,21 g, 36%).

Ejemplo 34B

4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina y 4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

A una disolución de producto del Ejemplo 34A (1,1 g, 2,47 mmol) en etanol (20 ml) y THF (20 ml) se añadió PtO_2 (0,22 g, 0,97 mmol) en una botella presurizada de 50 ml y se agitó bajo 30 psi (206,7 kPa) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (20% a 60%). El compuesto del título se eluyó como el primero de los 2 estereoisómeros (isómero trans, 0,51 g, 54%).

Ejemplo 34C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 34B (250 mg, 0,648 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (307 mg, 1,427 mmol) y HATU (542 mg, 1,427 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió base de Hünig (0,453 ml, 2,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (10% a 50%) para obtener el compuesto del título (500 mg, 99%).

Ejemplo 34D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Al producto del Ejemplo 34C (498 mg, 0,638 mmol) in diclorometano (4 ml) se añadió TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre una mezcla 3:1 de $CHCl_3$:alcohol isopropílico y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo de nuevo con una mezcla 3:1 de $CHCl_3$:alcohol isopropílico El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (345 mg, 93%).

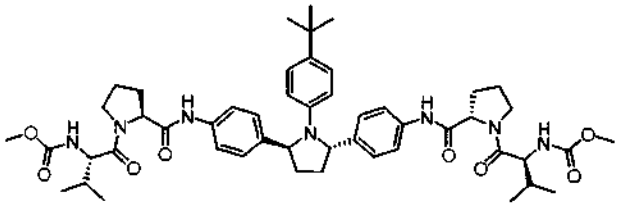
Ejemplo 34E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 34D (29,0 mg, 0,050 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,27 mg, 0,110 mmol), EDAC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) y N-metilmorfolina (0,027 ml, 0,250 mmol) se combinaron en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (50% a 80%) para obtener un sólido. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (13 mg, 29%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9 H) 1,59 - 1,65 (m, 2 H) 1,79 - 2,04 (m, 8 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H) 2,41-2,46 (m, 2H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,67 (m, 2 H) 3,76 - 3,86 (m, 2 H) 4,00 (t, J = 7,56 Hz, 2 H) 4,39 - 4,46 (m, 2 H) 5,15 (d, J = 7,00 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 7,37 Hz, 4 H) 7,30 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H); (ESI+) *m/z* 895 (M+H)+. El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 35

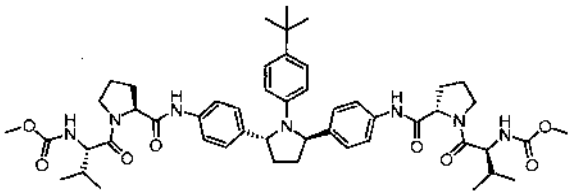
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 34E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano:(alcohol isopropílico:EtOH 2:1). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,93 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,63 (d, J = 5,42 Hz, 2 H) 1,80 - 2,04 (m, 8 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,44 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,59 - 3,66 (m, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J = 7,86, 4,83 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,35 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 36

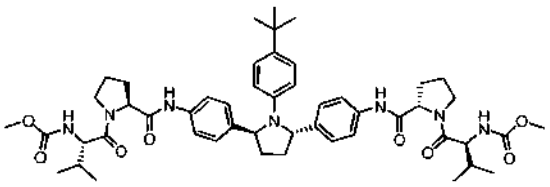
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 34E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano:(alcohol isopropílico:EtOH 2:1). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,51 Hz, 6 H) 0,92 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,63 (d, J = 5,53 Hz, 2 H) 1,82 - 2,04 (m, 8 H) 2,09-2,18 (m, 2 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,75 - 3,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 7,26 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 4,88 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 37

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 37A

(S)-2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato

A una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,66 g, 112 mmol) y N-hidroxisuccinimida (13,29 g, 116 mmol) se añadió acetato de etilo (250 ml), la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió diisopropilcarbodiimida (13,88 g, 110 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0-5 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Los sólidos (producto diisopropilurea) se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró *a vacío* para obtener un aceite. Se añadió alcohol isopropílico (200 ml) al aceite, y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C para obtener una disolución homogénea. Tras enfriar, se formó un sólido cristalino. El sólido se filtró y se lavó con alcohol isopropílico (3 x 20 ml) y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (23,2 g, rendimiento del 77%).

Ejemplo 37B

Ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico

A una mezcla de L-prolina (4,44 g, 38,6 mmol), agua (20 ml), acetonitrilo (20 ml) y DIEA (9,5 g, 73,5 mmol) se añadió una disolución del producto del Ejemplo 37A (10 g, 36,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentró a vacío para eliminar el acetonitrilo. A la disolución acuosa trasparente resultante se añadió HCl 6 N (9 ml) hasta pH ~ 2 .La disolución se transfirió a un embudo de decantación y se añadió NaCl al 25% NaCl (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml), y de nuevo con acetato de etilo (6 x 20 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl al 25% (2 x 10 ml). El disolvente se evaporó para obtener un aceite espeso. Se añadió heptano y el disolvente se evaporó para obtener una espuma, que se secó a alto vacío. Se añadió dietil éter y el disolvente se evaporó para obtener una espuma, que se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (10,67 g) como un sólido de color blanco.

El compuesto del Ejemplo 37B también se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento:

En un matraz se introdujo L-valina (35 g, 299 mmol), en disolución de hidróxido de sodio acuoso (526 ml, 526 mmol) y carbonato de sodio (17,42 g, 164 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min para disolver los sólidos y después se enfrió a 15 °C. Cloroformiato de metilo (29,6 g, 314 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a continuación a ta durante 30 min. La mezcla se enfrió a 15 °C y el pH se ajustó a ~5,0 con una disolución concentrada de HCl. Se añadieron 100 ml de 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) y continuó el ajuste del pH hasta que el pH alcanzó ~2,0. Se añadieron 150 ml de 2-MeTHF y la mezcla se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 100 ml de 2-MeTHF. El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, y la torta de Na_2SO_4 se lavó con 50 ml de 2-MeTHF. La disolución de producto se concentró hasta ~ 100 ml, se capturó dos veces con 120 ml de IPAc. Se introdujeron lentamente 250 ml de heptanos y a continuación el volumen de la mezcla se concentró con 300 ml. La mezcla se calentó a 45 °C y se introdujeron 160 ml de heptanos. La mezcla se enfrió a ta en 2 h, se agitó durante 30 min, se filtró y se lavó con una mezcla de 2-MeTHF/heptanos (1:7, 80 ml). La torta húmeda se secó a 55 °C durante 24 h para obtener 47,1 g de producto Moc-L-Val-OH como un sólido de color blanco (90%).

Moc-L-Val-OH (150 g, 856 mmol), HOBt hidrato (138 g, 899 mmol) y DMF (1500 ml) se introdujeron en un matraz. La mezcla se agitó durante 15 min para obtener una disolución trasparente. Clorhidrato de EDC (172 g, 899 mmol) se introdujo y se mezcló durante 20 min. La mezcla se enfrió a 13 °C y se introdujo el éster bencílico de (L)-prolina (207 g, 856 mmol). Trietilamina (109 g, 1079 mmol) se introdujo a continuación durante 30 min. La suspensión resultante se mezcló a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se introdujeron 1500 ml de una disolución de $NaHCO_3$ al 6,7% durante 1,5 h, seguido por la adición de 1200 ml de agua durante 60 min. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, se filtró y se lavó con una mezcla de agua/DMF (1:2, 250 ml) y a continuación con agua (1500 ml). La torta húmeda se secó a 55 °C durante 24 h para obtener 282 g de producto como un sólido de color blanco (90%).

Los sólidos resultantes (40 g) y Pd/Alúmina al 5% se introdujeron en un reactor Parr seguido por THF (160 ml). El reactor se selló y se purgó con nitrógeno (6 x 20 psig) seguido por una purga con hidrógeno (6 x 30 psig). El reactor se presurizó a 30 psig (206,7 kPa) con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La suspensión resultante se filtró con un filtró GF/F y se concentró a una disolución de aproximadamente 135 g. Se añadió heptano (120 ml), y la disolución se agitó hasta que se formaron sólidos. Tras 2 - 3 horas más se añadió una cantidad adicional de heptano gota a gota (240 ml), la suspensión se agitó durante aproximadamente 1 hora, a continuación se filtró. El sólido se secó para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 37C

Dimetanosulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 32 (5,01 g, 13,39 mmol) se combinó con 2-metiltetrahidrofurano (70 ml) y se enfrió a -5 °C, y N,N-diisopropiletilamina (6,81 g, 52,7 mmol) se añadió durante 30 segundos. Por separado, una disolución de anhídrido metanosulfónico (6,01 g, 34,5 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) se preparó y se añadió a la suspensión de diol durante 3 min, manteniendo la temperatura interna entre -15 °C y -25 °C. Tras mezclar durante 5 min a -15 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentara a 23 °C y se mezcló durante 30 minutos. Tras finalizar la reacción, la suspensión bruta se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

Ejemplo 37D

(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

A la disolución de producto bruto del Ejemplo 37C (7,35 g, 13,39 mmol) se añadió 4-tert-butilanilina (13,4 g, 90 mmol) a 23 °C durante 1 minuto. La reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. Tras finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y HCl 1 M (150 ml). Tras repartir las fases, la fase orgánica se

trató con HCl 1 M (140 ml), 2-metiltetrahidrofurano (50 ml), y una disolución acuosa al 25% en peso de NaCl (100 ml), y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 25% en peso de, NaCl (50 ml), se secó con $mgSO_4$, se filtró, y se concentró *a vacío* hasta aproximadamente 20 ml. Se añadieron heptano (30 ml) y 2-metiltetrahidrofurano adicional se añadieron para inducir la cristalización. La suspensión se concentró adicionalmente, y se añadió lentamente más heptano (40 ml) y la suspensión se filtró, lavando con 2-metiltetrahidrofurano:heptano (1:4, 20 ml). El sólido se suspendió en MeOH (46 ml) durante 3 h, se filtró, y el sólido húmedo se lavó con más cantidad de MeOH (18 ml). El sólido se secó a 45 °C en un horno a vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (3,08 g, 51%, rendimiento en 2 etapas).

Ejemplo 37E

4,4'-((2S,SS)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

En un recipiente Parr de hidrogenación con agitación se introdujo el producto del Ejemplo 37D (2 g, 4,49 mmol), seguido por 60 ml de THF, y Raney Nickel Grace 2800 (1 g, 50% en peso (base seca)) bajo una corriente de nitrógeno. El reactor se montó y se purgó con nitrógeno (8 x 20 psig) seguido por una purga con hidrógeno (8 x 30 psig). A continuación, el reactor se presurizó a 30 psig con hidrógeno y la agitación (700 rpm) comenzó y continuó durante un total de 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró mediante filtración a vacío usando un filtro de fibra de vidrio GF/F Whatman. La evaporación del filtrado proporcionó una suspensión que seguido por la adición de heptano y filtración proporcionó el compuesto del título bruto, que se secó y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 37F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(azanodiil)bis(oxometileno))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

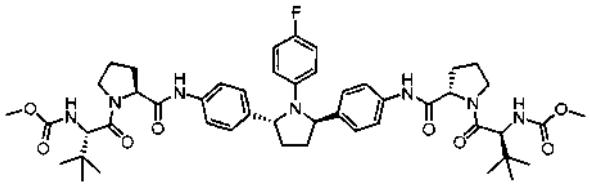
A una disolución del producto del Ejemplo 37E (1,64 g, 4,25 mmol) en DMF (20 ml), el producto del Ejemplo 37B (2,89 g, 10,63 mmol), y HATU (4,04 g, 10,63 mmol) en DMF (150 ml) se añadió trietilamina (1,07 g, 10,63 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Sobre la mezcla de reacción se vertieron 20 ml de agua, y el precipitado de color blanco obtenido se filtró, y el sólido se lavó con agua (3 x 5 ml). El sólido se secó mediante soplado durante 1 h. El material bruto se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente que comenzaba con acetato de etilo / heptano (3/7), y finalizaba con acetato de etilo puro. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se eliminó por destilación para obtener un sólido de color amarillo muy claro, que se secó a 45 °C en un horno a vacío con purga de nitrógeno durante 15 h para obtener el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 61%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,93 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,63 (d, J = 5,42 Hz, 2 H) 1,80 - 2,04 (m, 8 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,44 - 2,47 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,59 - 3,66 (m, 2 H) 3,77-3,84 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J = 7,86, 4,83 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 6,18 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,35 Hz, 4 H) 9,98 (s, 2 H).

Alternativamente, El producto del Ejemplo 37E (11,7 g, 85% en peso, 25,8 mmol) y el producto del Ejemplo 37B (15,45 g, 56,7 mmol) se suspendieron en EtOAc (117 ml), diisopropiletilamina (18,67 g, 144 mmol) se añadió a lo anterior y la disolución se enfrió a 0 °C. En un matraz independiente, anhídrido del ácido 1-propanofosfónico (T3P®) (46,0 g, 50% en peso en EtOAc, 72,2 mmol) se disolvió en EtOAc (58,5 ml), y se introdujo en un embudo de adición. La disolución de T_3P se añadió al a mezcla de reacción gota a gota durante 3-4 h y se agitó hasta que la reacción se completó. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se lavó con HCl 1M/7,5% en peso de NaCl (100 ml), a continuación se lavó con $NaHCO_3$ al 5% (100 ml), a continuación se lavó con una disolución de NaCl al 5% (100 ml). La disolución se concentró hasta aproximadamente 60 ml, se añadió EtOH (300 ml). y la disolución se concentró hasta una disolución de 84 g.

Una parte de la disolución etanólica del producto (29 g) se calentó a 40 °C, y se añadieron 134 g de EtOH al 40% en peso en H_2O. Se añadió una suspensión de semillas al 58% en peso/peso de EtOH/H_2O, se dejó agitar a 40 °C durante varias horas, y después se enfrió a 0 °C. La suspensión se filtró a continuación, y se lavó con 58% en peso/peso de EtOH/H_2O. El producto se secó a 40 - 60 °C a vacío, y a continuación se rehidrató colocando una bandeja con agua en el horno de vacío para obtener el compuesto del título. El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 38

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dibutilo



Ejemplo 38A

Dimetanosulfonato de (1S,4S)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 37C, sustituyendo el producto del Ejemplo 33 por el producto del Ejemplo 32.

Ejemplo 38B

(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 37D, sustituyendo 4-fluoroanilina por 4-terc-butilanilina.

Ejemplo 38C

4,4'-((2R,SR)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

A una disolución de producto del Ejemplo 38B (2,34 g, 5,74 mmol) en etanol:THF 1:1 (60 ml) en un frasco a presión de acero inoxidable de 250 ml se añadió PtO_2 (0,47 g, 2,06 mmol) y la mezcla resultante se puso bajo presión de H_2 (30 psi, 206,7 kPa) y se agitó a ta durante 90 min. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y el filtrado se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-65% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como un sólido (0,736 g, 37%).

Ejemplo 38D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del producto del Ejemplo 38C (3,54 g, 10,19 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (5,48 g, 25,5 mmol), y HATU (9,69 g, 25,5 mmol) en NMP anhidro (50 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,29 ml, 30,6 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30-45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml). El producto precipitado se filtró y se lavó con agua (3x100 ml), disolución de bicarbonato de sodio (50 ml), y agua (50 ml). El producto se secó a 40 °C durante 15 h. Este material (8,5 g) se pasó por una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para dar el producto sólidos de color blanco (7,9 g, 99%).

Ejemplo 38E

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

A una disolución del producto del Ejemplo 38D (7,9 g, 10,65 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió una disolución de HCl 5 M en alcohol isopropílico (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó mediante evaporación rotatoria y el material bruto se capturó en diclorometano que contenía metanol al 20% (200 ml). La disolución se lavó con hidróxido de amonio al 5% (90 ml), salmuera (50 ml) y se secó con $mgSO_4$. La disolución se filtró y se concentró para obtener 6,5 g de producto bruto. Este material se recristalizó en acetato de etilo/heptano (8/2) para obtener el compuesto del título (5,0 g, rendimiento del 87%).

Ejemplo 38F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dibutilo

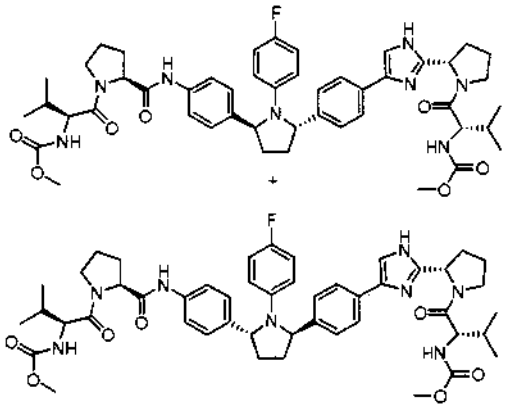
A una disolución del producto del Ejemplo 38E (4,14 g, 7,64 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetilbutírico (3,62 g, 19,11 mmol), y EDAC (3,66 g, 19,11 mmol) en DMF anhidro (80 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,96 g, 22,93 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 400 ml de agua, y el precipitado de color blanco obtenido se filtró y se lavó con

agua (3 x 50 ml), bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml), y se secó a 45 °C en un horno a vacío con purga de nitrógeno durante 15 h para obtener 7,0 g del compuesto del título. El material bruto se introdujo en una columna de gel de sílice (150 g de sílice) y se eluyó con un gradiente que comenzaba con acetato de etilo/

heptano (7/3), y finalizaba con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se eliminó por destilación para obtener un aceite de color amarillo muy claro, que se trituró con MTBE/heptano (1:9) durante 1 h. El sólido blanco así obtenido se filtró y se secó en un horno de vacío con purga de nitrógeno para dar 6,1 g de producto. 5,5 g de sólido se disolvieron en 16 ml de metanol, y esta disolución se añadió a agua (220 ml) en un matraz de 500 ml- La suspensión se agitó durante 30 minutos, y el sólido se recogió por filtración, y se secó a 45 °C con purga de nitrógeno durante 15 h para obtener el compuesto del título (5,4 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,64 (d, J = 5,53 Hz, 2 H) 1,78 - 1,93 (m, 6 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 3,72 - 3,83 (m, 2 H) 4,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 5,42 Hz, 2 H) 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,20 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H) 6,77 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 39

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-inudazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12) y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12)



Ejemplo 39A

1-(4-bromofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diona

Se añadió benceno (108 ml) a cloruro de cinc(II) anhidro (19,62 g, 144 mmol), seguido por la adición de dietilamina (11,16 ml, 108 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (10,32 ml, 108 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron 2-Bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20 g, 72,0 mmol) y 1-(4-nitrofenil)etanona (17,83 g, 108 mmol) juntos, y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió una disolución acuosa de ácido sulfúrico al 5% (50 ml) y se agitó intensamente, a continuación el producto se recogió por filtración, se lavó con benceno, agua, metanol, diclorometano y se secó a vacío para obtener el producto (15,0 g, rendimiento del 58%, polvo incoloro).

Ejemplo 39B

1-(4-bromofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diol

Se disolvió el producto del Ejemplo 39A (3,64 g, 10,05 mmol) en etanol (67 ml) y se le añadió borohidruro sódico (0,837 g, 22,11 mmol) en porciones. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con metanol y acetato de etilo y el filtrado se concentró hasta un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se extrajo con una disolución acuosa 1N de HCl (200 ml), después salmuera, y la capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite incoloro (3,68 g, 100%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 39C

Dimetanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 39B (3,68 g, 10,05 mmol) en diclorometano (167 ml) y la disolución se enfrió en un

baño de hielo seguido por la adición de trietilamina (4,20 ml, 30,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,96 ml, 25,1 mmol) gota a gota. Tras agitar durante 15 min, la disolución se concentró hasta obtener un sólido (5,25 g, 100%) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 39D

2-(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidina

Se disolvió el producto del Ejemplo 39C (5,25 g, 10,05 mmol) en DMF (31 ml) y a continuación se añadió 4-fluoroanilina (9,65 ml, 101 mmol) y la disolución se calentó a 50 °C durante 18 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una disolución acuosa 1N de HCl (100 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), a continuación los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite de color ámbar al que se añadió metanol (10 ml) y después de 3 h un sólido de color amarillo (1,05 g, 24%) apareció como compuesto del título como una mezcla 1/1 de isómeros trans de pirrolidina.

Ejemplo 39E

1-(4-fluorofenil)-2-(4-nitrofenil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

Se disolvió el producto del Ejemplo 39D (1,05 g, 2,38 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,725 g, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(N) (0,194 g, 0,238 mmol), y acetato de potasio (0,35 g, 3,57 mmol) en dioxano (20 ml) y después se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 10-50% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (1,09 g, 94%) como un sólido de color amarillo y una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 39F

(2S)-2-(4-(4-(1-(4-fluorofenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 39E (1,05 g, 2,15 mmol), el producto del Ejemplo 26D (0,748 g, 2,365 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(N) (0,176 g, 0,215 mmol) en una mezcla de tolueno (10 ml), etanol (10 ml) y una disolución acusa de bicarbonato de sodio 1 N (2,58 ml, 2,58 mmol) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, después se calentó a 90°C durante 3 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-100% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0,28 g, 72%) como un sólido de color amarillo y una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 39G

(2S)-2-(4-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 39F (300 mg, 0,502 mmol) en etanol (5 ml) y THF (5 ml) y a continuación se añadió óxido de platino(IV) (22,8 mg, 0,1 mmol) y un globo de hidrógeno y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La disolución se filtró a través de celite y se lavó con metanol (10 ml), después se concentró para obtener el compuesto del título (285 mg, 100%) como un semisólido incoloro y una mezcla 1/1 de estereoisómeros.

Ejemplo 39H

(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 39G (285 mg, 0,502 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (162 mg, 0,753 mmol), HATU (305 mg, 0,803 mmol) y base de Hünig (0,263, 1,506 mmol) en DMSO (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (50 ml) seguido por la extracción con agua (2 x 50 ml), se secó el extracto orgánico, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (400 mg, 2,89 mmol) y la disolución de color amarillo brillante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación la disolución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite, que se disolvió en una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol (50 ml) y se extrajo con agua (20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (350 mg, 91 %) como un sólido de color amarillo claro y una mezcla 1/1 de estereoisómeros.

Ejemplo 39I

Sal de clorhidrato de (2S)-N-(4-(1-(4-fluorofenil)-5-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-inudazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 39H (350 mg, 0,458 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en disolución de dioxano (6 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después la mezcla se concentró a alto vacío para dar un sólido (aprox. 310 mg) como sal de clorhidrato que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 39J

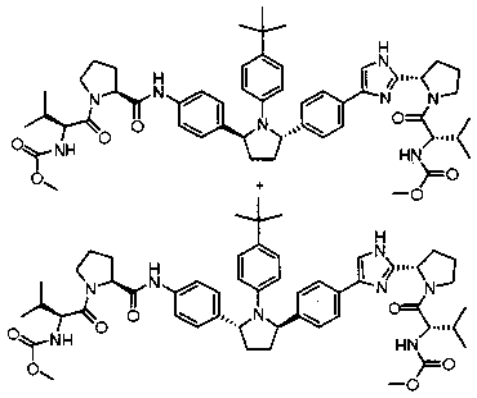
W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12) y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12)

A una mezcla del producto del Ejemplo 39I (300 mg, 0,45 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (173 mg, 0,99 mmol), y HATU (428 mg, 1,125 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió base de Hünig (0,786 ml, 4,5 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (50 ml) seguido por la extracción con agua (2 x 25 ml), se secó el extracto orgánico, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (15 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (300 mg, 2,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación la disolución se filtró y el filtrado se concentró para dar un aceite, que se disolvió en una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol (50 ml) y se extrajo con agua (20 ml). El extracto orgánico se secó y se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-25% metanol en diclorometano para obtener los compuestos del título (0,13 g, 33%) como un sólido incoloro y una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,64 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,72 (m, 2H), 6,17 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,87 (m, 8H), 1,63 (m, 2H), 0,82 (m, 12H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 40

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamide (ACD v12) y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12)

Ejemplo 40A



2-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 39C (10,86 g, 20,79 mmol), DMF (65 ml) y 4-terc-butilanilina (26,5 ml, 166 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39D para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 50%, sólido de color amarillo) como una mezcla de estereoisómeros cis y trans de pirrolidina.

Ejemplo 40B

1-(4-tert-butilfenil)-2-(4-nitrofenil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 40A (2,0 g, 4,17 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,27 g, 5,01 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,681 g, 0,834 mmol), y acetato de potasio (0,614 g, 6,26 mmol) en dioxano (35 ml) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39E para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 68%, sólido de color amarillo) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40C

(2S)-2-(4-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 40B (0,7 g, 1,33 mmol), (S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,462 g, 1,463 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,109 g, 0,133 mmol) en una mezcla de tolueno (6 ml), etanol (6 ml) y una disolución acusa de bicarbonato de sodio 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39F para proporcionar el compuesto del título (0,66 g, 78%, sólido de color amarillo) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40D

(2S)-2-(4-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 40C (1,37 g, 2,153 mmol), en etanol (10 ml) y THF (10 ml) y a continuación se añadió óxido de platino(IV) (196 mg, 0,862 mmol) y un globo de hidrógeno y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, la reacción se trató de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39G para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 100%) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40E

(2R)-2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 40D (1,3 g, 2,146 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,386 g, 6,44 mmol), HATU (1,305 g, 3,43 mmol) y base de Hünig (1,124, 6,44 mmol) en DMSO (20 ml) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39H para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 59%) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40F

Sal de clorhidrato de (2R)-N-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida

El producto del Ejemplo 40E (610 mg, 0,76 mmol), en ácido clorhídrico 2 M en disolución de dioxano (10 ml) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39I para proporcionar el compuesto del título (495 mg) como sal de clorhidrato y una mezcla de estereoisómeros.

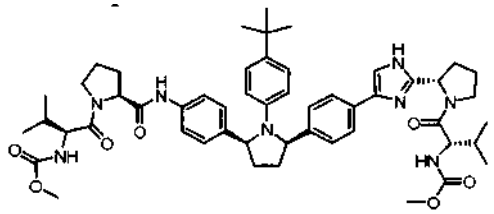
Ejemplo 40G

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12) y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12)

El producto del Ejemplo 40F (372 mg, 0,617 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (324 mg, 1,851 mmol), HATU (821 mg, 2,16 mmol) en DMSO (6 ml) y base de Hünig (1,078 ml, 6,17 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39J, a continuación la reacción se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título (68 mg, rendimiento del 12%, sólido de color blanco) como una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO- D6) δ ppm 0,80 - 0,96 (m, 12 H), 1,10 (s, 9 H), 1,65 (d, J = 6,07 Hz, 2 H), 1,82 - 2,04 (m, 8 H), 2,07 - 2,20 (m, 3 H), 3,52 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,73 - 3,85 (m, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 7,97, 4,93 Hz, 1 H), 5,06 (dd, J = 6,99, 2,87 Hz, 1 H), 5,17 (d, J = 6,40 Hz, 2 H), 6,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 8,51-2,87 Hz, 4 H), 7,30 (t, J = 9,11 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,02 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 2 H), 9,98 (s, 1 H), 11,68 (s, 1 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 41

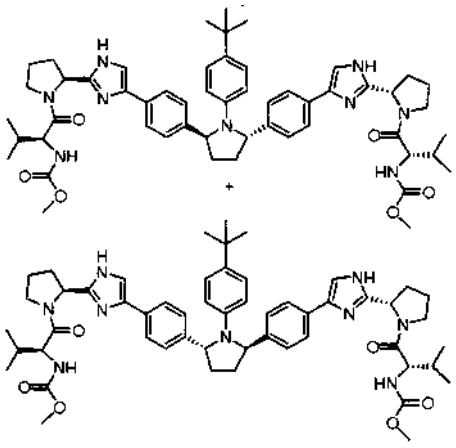
W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-(4-{(2S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1 H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-L-prolinamida (ACD v12)



Al producto del Ejemplo 40F (493 mg, 0,818 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (430 mg, 2,454 mmol), HATU (1088 mg, 2,86 mmol) en DMSO (8,2 ml) y base de Hünig (1,5 ml, 8,59 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39J, a continuación el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 11%, sólido de color blanco). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,89 - 1,04 (m, 12 H), 1,20 (s, 9 H), 1,86 - 2,12 (m, 10 H), 2,15 - 2,27 (m, 3 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 3,66 - 3,74 (m, 1 H), 3,81 - 3,93 (m, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,52 (dd, J = 7,86, 4,61 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 5,20 Hz, 2 H), 5,14 (dd, J = 6,99, 3,31 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 1,73 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 7,81 Hz, 4 H), 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 10,10 (s, 1 H), 11,76 (s, 1 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 42

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4, 2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4 ,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de metilo



Ejemplo 42A

1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol

El producto del Ejemplo 26E (3,42 g, 8,63 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 39B para proporcionar el compuesto del título (3,45 g, rendimiento del 100%, aceite incoloro).

Ejemplo 42B

Dimetanosulfonato de 1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 42A (3,45 g, 8,63 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 39C para proporcionar el compuesto del título (4,8 g, 100%).

Ejemplo 42C

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (5,2 g, 9,35 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 39D, sustituyendo 4-terc-butilanilina (11,91 ml, 74,8 mmol) por 4-fluoroanilina para proporcionar el compuesto del título (3,89 g, 81%) como una mezcla de isómeros.

Ejemplo 42D

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

Se disolvió el producto del Ejemplo 42C (3,88 g, 7,56 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (6,72 g, 26,5 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,617 g, 0,756 mmol), y acetato de potasio (3,34 g, 34,0 mmol) en dimetoxietano (70 ml) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, después se calentó a 85 °C durante 1 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml), el filtrado se secó, después se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-10% acetato de etilo en hexano seguido por trituración del sólido resultante con dietil éter para obtener el compuesto del título (1,14 g, 25%) como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 42E

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron los productos del Ejemplo 42D (0,915 g, 1,506 mmol), el producto del Ejemplo 26D (1,429 g, 4,52 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(N) (0,123 g, 0,151 mmol) en una mezcla de tolueno (7 ml), etanol (7 ml) y una disolución acusa de bicarbonato de sodio 2N (2,64 ml, 5,28 mmol) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 3 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-80% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (0,93 g, 75%) como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 42F

Sal de clorhidrato de (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

Al producto del Ejemplo 42E (1,11 g, 1,344 mmol), en ácido clorhídrico 4 M en disolución de dioxano (5 ml) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39I para proporcionar el compuesto del título (1,12 g) como sal de clorhidrato y una mezcla de estereoisómeros.

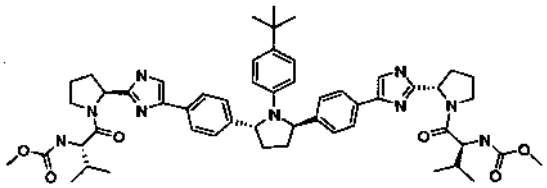
Ejemplo 42G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,SS)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,SR)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla de los productos del Ejemplo 42F (1,04 g, 1,662 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,728 g, 4,15 mmol), y HATU (1,295 g, 3,41 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió base de Hünig (2,322 ml, 13,29 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) para formar un sólido, que se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-5% metanol en diclorometano para obtener un sólido que se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título (92 mg, rendimiento del 6%, sólido de color blanco) como una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 6 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,82 (m, 4 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 5,04 (dd, J = 6,67, 3,20 Hz, 2 H), 5,19 (t, J = 6,18 Hz, 2 H), 6,21 (d, J = 8,57 Hz, 2 H), 6,91 (dd, J = 7,16, 1,63 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 8,19, 2,22 Hz, 4 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 1,19 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 11,67 (d, J = 4,01 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 43

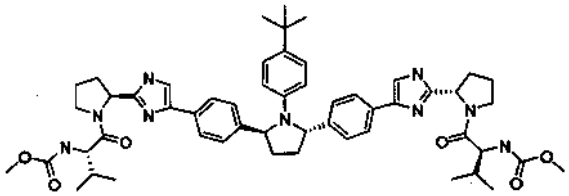
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 42G se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (80/10/10). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 6 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,82 (m, 4 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 5,04 (dd, J = 6,67, 3,20 Hz, 2 H), 5,19 (t, J = 6,18 Hz, 2 H), 6,21 (d, J = 8,57 Hz, 2 H), 6,91 (dd, J = 7,16, 1,63 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 8,19, 2,22 Hz, 4 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 1,19 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 11,67 (d, J = 4,01 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 44

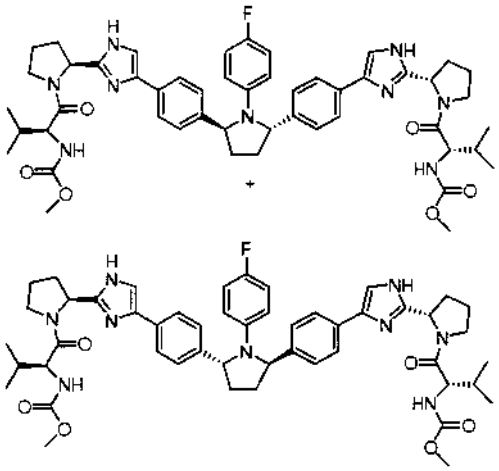
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 42G se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (80/10/10). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 6 H), 2,05 - 2,16 (m, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,82 (m, 4 H), 4,02 - 4,09 (m, 2 H), 5,04 (dd, J = 6,67, 3,20 Hz, 2 H), 5,19 (t, J = 6,18 Hz, 2 H), 6,21 (d, J = 8,57 Hz, 2 H), 6,91 (dd, J = 7,16, 1,63 Hz, 2 H), 7,14 (dd, J = 8,19, 2,22 Hz, 4 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,36 (d, J = 1,19 Hz, 2 H), 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 11,67 (d, J = 4,01 Hz, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 45

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 45A

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (5,2 g, 9,35 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 39D para proporcionar el compuesto del título (6,41 g, 48%) como una mezcla de isómeros cis y trans.

Ejemplo 45B

1-(4-fluorofenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 45A (2,17 g, 4,57 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 42D y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-15% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título (1,65 g, 64%) como una mezcla de estereoisómeros cis y trans.

Ejemplo 45C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 45B (1,0 g, 1,756 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 42E para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 72%) como una mezcla de isómeros cis y trans.

Ejemplo 45D

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

Se disolvió el producto del Ejemplo 45C (150 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (1 ml) y TFA (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación la mezcla se concentró a alto vacío para obtener un sólido que se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 55%) como una mezcla 1/1 de diastereómeros trans que se eluyeron antes del isómero cis.

Ejemplo 45E

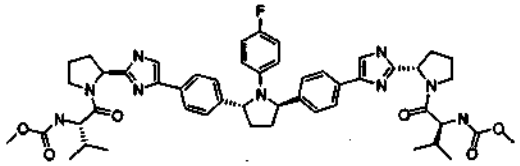
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 45D (47 mg, 0,08 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29 mg, 0,168 mmol), y HATU (61 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,8 ml) se añadió base de Hünig (0,035 ml, 0,2 mmol) se hizo reaccionar con el procedimiento del Ejemplo 39J, a continuación el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para obtener el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 75%, sólido de color blanco) como una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, J = 8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,84 Hz, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 6,72 - 6,83 (m, 2 H), 6,19 - 6,31 (m, 2 H), 5,17 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 - 5,11 (m, J = 6,72 Hz, 2 H), 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4

H), 3,53 (s, 6 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 46

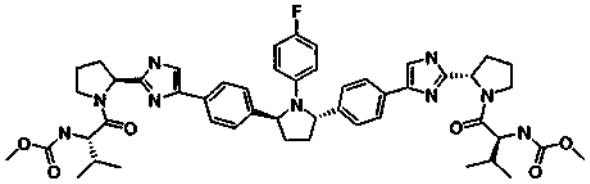
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 45E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (85/7,5/7,5). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, J = 8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,84 Hz, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 6,72 - 6,83 (m, 2 H), 6,19 - 6,31 (m, 2 H), 5,17 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 - 5,11 (m, J = 6,72 Hz, 2 H), 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 47

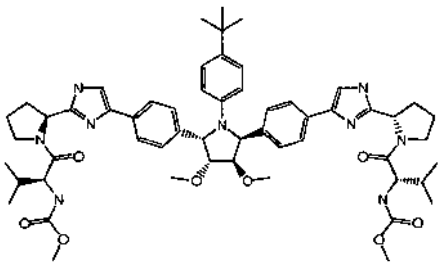
(2,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 45E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (85/7,5/7,5). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2 H), 7,59 - 7,71 (m, J = 8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,84 Hz, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 6 H), 6,72 - 6,83 (m, 2 H), 6,19 - 6,31 (m, 2 H), 5,17 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 - 5,11 (m, J = 6,72 Hz, 2 H), 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,94 (s, 6 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 48

(2S,2'S)-1,1'-((25,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 48A

(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(benciloxi)fenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-3,4-diol

A una disolución de (1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolane-4,5-diil)dietano-1,2-diol (200 mg, 0,90 mmol) en metanol (6 ml) y diclorometano (3 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (696 mg, 2,16 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución se concentró y se añadió al residuo H_2SO_4 0,1 M (4 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH se ajustó a ~6 con $NaHCO_3$ sólido, y se añadió 4- terc-butilanilina (287 µl, 180 mmol) seguido por ácido 4-benciloxifenilborónico (369 mg, 1,62 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (4 ml) y se agitó a 60 °C durante 2 h. El disolvente se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con H_2O, K_3PO_4 0,33 M, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/diclorometano para obtener el compuesto del título (249 mg, 46%).

Ejemplo 48B

(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(benciloxi)fenil)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina

A una disolución del producto del Ejemplo 48A (200 mg, 0,33 mmol) en THF (2,1 ml) y DMF (0,7 ml) a 0 °C se añadió, en porciones, hidruro de sodio, dispersión al 60% en aceite mineral (40,0 mg, 1,0 mmol) y la agitación continuó a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodometano (0,046 ml, 0,734 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl, H_2O, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/diclorometano para obtener el compuesto del título (170 mg, 80%).

Ejemplo 48C

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)difenol

A una disolución del producto del Ejemplo 48B (168 mg, 0,268mmol) en acetato de etilo (3 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (17 mg) y el matraz se evacuó y se volvió a llenar con H_2 gaseoso. La disolución se agitó en un globo de H_2 gaseoso durante 20 horas, se filtró a través de Celite, y se lavó con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró y el residuo se sometió a destilación azeótropa con éter para obtener el compuesto del título (120 mg, 100%) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 48D

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno) bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato)

A una disolución del producto del Ejemplo 48C (117 mg, 0,261 mmol) en DMF (1,3 ml) se añadió K_2CO_3 (81 mg, 0,588 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (0,101 ml, 0,575 mmol) y la disolución se agitó a 100 °C durante 1 h. La disolución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (195 mg, rendimiento del 73,7 %).

Ejemplo 48E

(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxi-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

En un tubo a presión se introdujo el producto del Ejemplo 48D (193 mg, 0,191 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (102 mg, 0,401 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X- Phos) (14,55 mg, 0,031 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,145 mmol), y dioxano (1,5 ml) y la disolución se desgasificó con N_2 gaseoso durante 30 min. Se añadió tris(dibenzilideneacetona)dipaladio(0) (6,99 mg, 7,63 µmol) y la desgasificación continuó durante 10 min más. El tubo se precintó y se calentó con agitación a 100 °C durante la noche. La disolución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se trató con 3-(mercaptopropil) gel de sílice durante 1 h. La disolución se filtró y el disolvente se eliminó para obtener un sólido de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (99 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 48F

(25,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo precintado se combinaron el producto del Ejemplo 48E (97 mg, 0,145 mmol), el producto del Ejemplo 26D

(115 mg, 0,363 mmol), Na_2CO_3 1 M (0,363 ml, 0,363 mmol), EtOH (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml) y la disolución se desgasificó con N_2 gaseoso durante 30 min. Se añadió el complejo 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio (II) en diclorometano (10,63 mg, 0,015 mmol) se añadió y la desgasificación continuó durante 10 min más. El tubo se precintó y se calentó con agitación a 100 °C durante 3 h. La disolución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró *a vacío* y el material resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando una columna de sílice de 12 g eluyendo con 0-2% metanol/diclorometano para obtener el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 66,1 %).

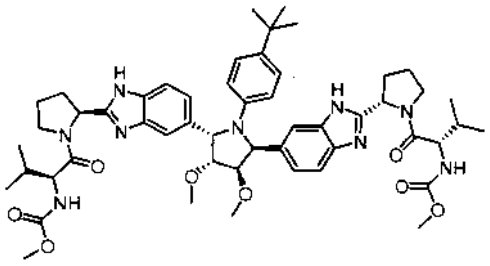
Ejemplo 48G

(25,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una disolución del producto del Ejemplo 48F (83 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró y el residuo se sometió a destilación azeótropa 2 veces con diclorometano. El residuo se puso a vacío durante 1 h para eliminar las trazas finales de TFA. A este residuo (64.2 mg, 0,094 mmol) se añadió DMSO (500 µl) seguido por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (41,1 mg, 0,234 mmol), HATU (82 µg, 0,234 mmol) y base de Hünig (82 ml, 0,469 mmol). Se comprobó el pH y se añadí más base de Hünig para ajustar el pH a ~9. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el residuo bruto. Se realizó la purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-4% metanol/diclorometano durante 60 min para obtener el compuesto del título (7,5 mg, rendimiento del 8,01 %). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,86-2,02 (m, 2H) 2,02-2,12 (m, 2H) 2,12-2,25 (m, 2H) 2,25-2,41 (m, 1H), 2,90-3,17 (m, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,74-3,89 (m, 2H) 4,16-4,26 (m, 2H) 4,26-4,37 (m, 1H), 5,18-5,26 (m, 2H) 5,26-5,32 (m, 2H) 5,33-5,41 (m, 2H) 6,28 (d, J = 8,78 Hz, 2H) 6,89-6,99 (m, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,20 (s, 2H) 7,22 (s, 2H) 7,26 (s, 4H) 7.30-7,48 (br s, 1H) 7,58-7,82 (br s, 2H) 10,08-10,42 (br s, 1H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 49

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 49A

(S)-2-(2-amino-5-bromofenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de 2-amino-4-bromoanilina (6,0 g, 32,1 mmol), Boc-Pro-OH (6,90 g, 32,1 mmol) y HATU (13,42 g, 35,3 mmol) en DMSO seco (160 ml) se trató con diisopropiletilamina (14,0 ml, 10,4 g, 80 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un sólido de color marrón que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 49B

(S)-2-(5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 49A en ácido acético glacial (75 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con tolueno y se concentró *a vacío*. El resto del ácido acético se eliminó mediante destilación azeótropa con tolueno (2 x) y el residuo se cromatografió en un cartucho del gel de sílice de 360 g, eluyendo con 25-75% de acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos dieron como resultado el producto (10,0 g, 85%) en forma de una espuma rígida de color beige.

Ejemplo 49C

(S)-2-(6-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 49B (2,25 g, 6,14 mmol) en THF seco (25 ml) se trató con hidruro de sodio (295 mg de una suspensión al 60% en aceite, 177 mg, 7,37 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación la disolución se trató con SEM-Cloruro (1,20 ml, 1,13 g, 6,76 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó por adición de agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se extrajo con agua y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un aceite, que se cromatografió en un cartucho de 100 g de gel de sílice, eluyendo con 20-75% de acetato de etilo en hexanos. Estos procedimientos dieron como resultado el producto (2,24 g, 73%) en forma de un aceite pesado. que solidificó tras reposar durante varios días. Esta mezcla de ambos derivados regioisoméricos SEM no se separó para su uso en la siguiente etapa.

Ejemplo 49D

(S)-2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo presurizado liberable, una disolución del producto del Ejemplo 49C (2,24 g, 4,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,96 mmol), y acetato de potasio (1,33 g, 13,53 mmol) en dioxano seco (23 ml) se desgasificó con una purga de nitrógeno durante 30 min. La disolución se trató con complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) en diclorometano (111 mg, 0,14 mmol) seguido por desgasificación durante 5 min más. El tubo de presión se precintó y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con agua y disolución saturada de cloruro de sodio. La disolución se secó (Na_2SO_4) y se agitó durante 1 h con 3-mercaptopropil) gel de sílice. Tras filtración y concentración *a vacío*, el aceite de color marrón se cromatografió en un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con 15-70% de acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos dieron como resultado el producto (1,99 g, 81%) en forma de una espuma rígida de color blanco.

Ejemplo 49E

(S)-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de 2,3-O-isopropilideno-D-manitol (144 mg, 0,65 mmol) y yodobencenodiacetato (501 mg, 1,56 mmol) en metanol-diclorometano 2:1 (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró *a vacío* hasta una pasta de color blanco y después se suspendió en una disolución de ácido sulfúrico 0,1 M (1,0 ml) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se ajustó a pH 6 por adición de bicarbonato de sodio sólido seguido por la adición de 4-terc-butilanilina (206 µL, 193 mg, 1,30 mmol) El producto del Ejemplo 49D (634 mg, 1,17 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (2,6 ml). A continuación la disolución se calentó a 70 °C durante 5 h. La disolución se enfrió y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una disolución de fosfato de potasio tribásico 0,33 M y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un aceite de color marrón, que se cromatografió en un cartucho de 50 g de gel de sílice, eluyendo con 15-85% de acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos consiguieron el boronato recuperado (208 mg) en forma de un aceite viscoso de color marrón. A continuación la columna se volvió a eluir con 0-20% de metanol en diclorometano que da como resultado el producto (159 mg, 23%) en forma de un sólido de color pardo.

Ejemplo 49F

(S)-2-(6-((2S,3R,4R,5S)-5-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 49E (154 mg, 0,14 mol) en THF seco se trató con hidruro de sodio (13 mg de una suspensión al 60% en aceite, 8 mg, 0,33 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con yoduro de metilo (19 µL, 43 mg, 0,30 mmol) seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se inactivó por adición de agua. La mezcla se extrajo con agua y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un aceite de color marrón, que se cromatografió en un cartucho de 25 g de gel de sílice, eluyendo con 0-15% de metanol en diclorometano. Estos procedimientos dieron como resultado el producto (121 mg, 77%) en forma de una espuma de color beige.

Ejemplo 49G

(S)-5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol)

Una disolución del producto del Ejemplo 49F (111 mg, 0,10 mmol) en etanol (1 ml) se trató con una disolución de ácido clorhídrico 4 N (2,0 ml) seguido por calentamiento a 60 °C durante 18 h. La disolución se enfrió y se concentró *a vacío* con una mezcla de etanol-tolueno (2 x) para dar el tetraclorohidrato como un sólido de color amarillo claro. Este material se disolvió en metanol (3 ml) y se agitó con Amberlyte IRA 400 (forma OH-, 1,4 mequiv/g, 577 mg, 0,81 mequiv) durante 1 h. La resina se eliminó por filtración y el filtrado se concentró *a vacío* para dar el producto (29 mg, 45%) en forma de un vidrio de color ámbar.

Ejemplo 49H

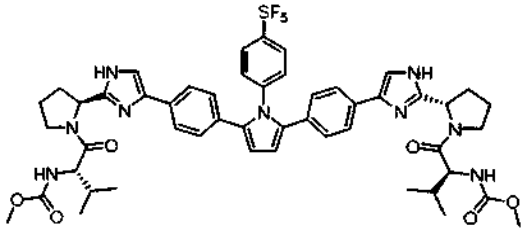
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 49G (29 mg, 0,046 mmol), HOBt hidrato (18 mg, 0,114 mmol), EDAC (22 mg, 0,114 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (20 mg, 0,114 mmol) en DMF seco (0,5 ml) a 0°C se trató con N-metilmorfolina (15 µl, 14 mg, 0,137 mmol) seguido por agitación 0 °C durante 30 min y calentamiento a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un aceite que se disolvió en metanol y se trató con una pequeña cantidad de carbonato de potasio. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y se concentró *a vacío* para dar un aceite de color amarillo, que se cromatografió en un cartucho de 25 g de gel de sílice, eluyendo con 0-15% de metanol en diclorometano para obtener el producto (14 mg, 32%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (m, 4 H), 7,30 (m, 4 H), 7,07 (t, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,87 (m, 2 H), 6,31 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 5,54 (m, 2 H), 5,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2 H), 4,14 (m, 2 H), 3,77 (m, 4 H), 3,51 (m, 6 H), 3,28 (m, 6 H), 2,15 (m, 4 H), 1,04 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

Ejemplo 50

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorothio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Ejemplo 50A



2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol

El compuesto del título se preparó a partir del producto del Ejemplo 26E usando los procedimientos del Ejemplo 26F sustituyendo pentafluoruro de 4-aminofenilazufre por 4-tert-butilanilina para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 50B

1-(4-(pentafluorothio)fenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del Ejemplo 26G sustituyendo el producto del Ejemplo 50A por El producto del Ejemplo 26F para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 50C

2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorothio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del Ejemplo 26H sustituyendo el producto del Ejemplo 50B por el producto del Ejemplo 26G para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 50D

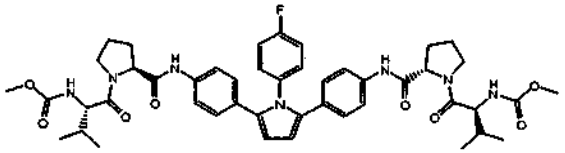
4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del Ejemplo 26I sustituyendo el producto del Ejemplo 50C por el producto del Ejemplo 26H para proporcionar el compuesto deseado.

Ejemplo 50E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorothio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

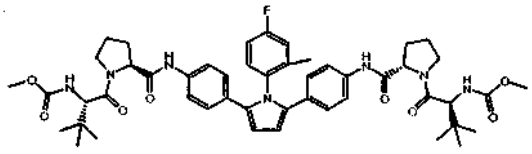
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos del Ejemplo 26J sustituyendo el producto del Ejemplo 50D por el producto del Ejemplo 26I para proporcionar el compuesto deseado. RMN ^{1}H (MeOH-d6; 400 MHz): δ 11,75 (s a, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (ap d, J = 8,35 Hz, 4H), 7,45 (s a, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,96 (ap d, J = 8,35 Hz, 4H), 6,50 (s, 2H), 5,04 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,11-1,85 (m, 10H), 0,86 (d, J = 6,72 Hz, 6H), 0,82 (d, J = 6,72 Hz, 6H). El compuesto del título mostró un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.



Ejemplo 51

([1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 19D (150 mg) y el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico se procesaron de acuerdo con el método del Ejemplo 19E (sustituyendo DMF como disolvente) para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con gradiente (30-70% EtOAc en hexanos) (70 mg). RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 2H), 7,16 (d, J = 8,7, 4H), 7,06 (d, J = 8,4, 2H), 6,92 (t, J = 8,7, 2H), 6,83 (dd, J = 5,0, 8,9, 2H), 6,71 (d, J = 8,7, 4H), 6,14 (s, 2H), 4,15 (dd, J = 5,1, 7,9, 2H), 3,77 (t, J = 8,5, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 3,27 (s, 6H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,52 (m, 8H), 0,67 (d, J = 6,8, 6H), 0,62 (d, J = 6,7, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 853.

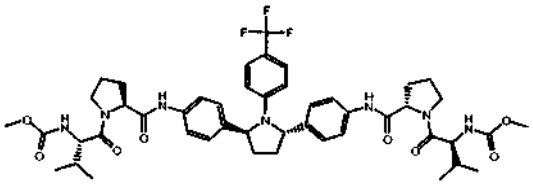


Ejemplo 52

([1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El Ejemplo 1A se procesó usando 4-fluoro-2-metilanilina y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D, y 51 (se usó el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,98 (s, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 5H), 7,09

- 6,96 (m, 8H), 6,42 (s, 2H), 4,39 (dd, J = 5,5, 8,1, 2H), 4,19 (d, J = 8,7, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 4H), 1,63 (s, 3H), 0,94 (s, 18H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 895.



Ejemplo 53

({(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 53A

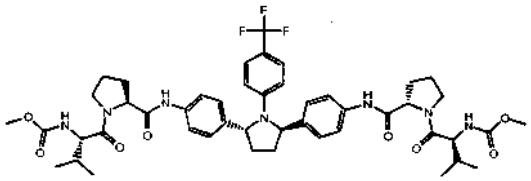
({(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

A una disolución del producto del Ejemplo 23B (84 mg, 0,142 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (62,2 mg, 0,355 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol), y base de Hünig (0,074 ml, 0,426 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H_2O (1 ml) y EtOAc (2 x 2 ml). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El agente desecante se eliminó por filtración, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 1-3% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener los compuestos del título como una mezcla 1:1.

Ejemplo 53B

({(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

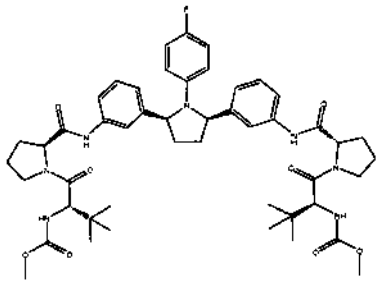
El producto del Ejemplo 53A se separó en un columna Chiralpak AD-H usando hexanos:(EtOH:2-PrOH 1:1) 1:1 El compuesto del título fue el primer componente en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,61 Hz, 6 H), 0,93 (d, J = 6,61 Hz, 6 H), 1,63 - 1,72 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,06 - 2,20 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,73 - 3,86 (m, 2 H), 4,03 (t, J = 8,51 Hz, 2 H), 4,42 (dd, J = 7,92, 4,88 Hz, 2 H), 5,27 (d, J = 6,61 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 10,01 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 906.3 (M+H)+.



Ejemplo 54

({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 53A se separó en un columna Chiralpak AD-H usando hexanos:(EtOH:2-PrOH 1:1) 1:1 El compuesto del título fue el segundo componente en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,61 Hz, 6 H), 0,92 (d, J = 6,72 Hz, 6 H), 1,64 - 1,74 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,06 - 2,22 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,75 - 3,86 (m, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 5,28 (d, J = 6,51 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,24 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 10,01 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 906.3 (M+H)+.



Ejemplo 55

([(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-

3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 55A

1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-dione

Cloruro de cinc(II) anhidro (5,42 g, 39,7 mmol) se agitó en benceno seco (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno con dietilamina (3,10 ml, 29,8 mmol) y t-butanol (2,85 ml, 29,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min para obtener una disolución turbia. A esta mezcla se añadió 1-(3-nitrofenil)etanona (4,97g, 29,8mmol) seguido de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (5,00 g, 19,87mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Una parte importante del benceno se eliminó posteriormente por decantación. La mezcla resultante se trató con ácido sulfúrico al 5% (25 ml) en un embudo de separación y se decantó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml). Un tercer lavado dio como resultado una emulsión. El contenido del embudo de decantación se vació en un volumen mayor de agua (750 ml) a la que se añadió cloruro de sodio, y la mezcla de aceite en agua se agitó rápidamente. Se añadió metanol en porciones (75 ml) para intentar dispersar el aceite y estimular la solidificación del producto. Tras casi 48 horas de agitación, el producto solidificó y se recogió por filtración a vacío. La torta del filtro se lavó con agua, se secó primero al aire y después en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto del título (5,85g, rendimiento del 90%) como un sólido de color amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 55B

1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-diol

Se añadió borohidruro de sodio (0,6173 g, 17,74 mmol) a una suspensión del Ejemplo 55A (2,71 g, 8,26 mmol) en etanol (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con agua (~50 ml) y se concentró para dar una pasta que se capturó en MeOH:THF 1:1. Esta suspensión se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se capturó en tolueno y se calentó con agitación para formar una pasta de color blanco que posteriormente se sonicó y rascó hasta que se formó un sólido filtrable. Dicho sólido se filtró, se lavó con tolueno y se secó a vacío para dar 2,84 g (100%) del compuesto del título en forma de un sólido de color crema. MS (DCI) *m/z* 350 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 55C

Dimetanosulfonato de 1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-diilo

Cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 3,87 mmol) se añadió gota a gota a una disolución fría (0 °C) del Ejemplo 55B (0,5089 g, 1,531 mmol) y trietilamina (0,65 ml, 4,66 mmol) en THF (10 ml). La reacción se retiró del baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 55D

1-(4-fluorofenil)-2,5-bis(3-nitrofenil)pirrolidina

Ejemplo 55C (0,733 g, 1,5 mmol) se mezcló con 4-fluoroanilina (1,5 ml, 15,63 mmol) y DMF (3 ml). La reacción se agitó a 50 ºC durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La parte orgánica se lavó con agua (2 X), salmuera (1 x), se secó ($mgSO_4$), se concentró. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-50% EtOAc/Hexanos). El material se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M (2 x) para eliminar los restos de anilina, agua (1 x), disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 x) y salmuera (1 x), se secó ($mgSO_4$) y se concentró para dar como resultado el compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros trans y cis (0,45 g, 73%).

Ejemplo 55E

3,3'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

Una suspensión de Pd/C (0,0527 g, 0,050 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una disolución del Ejemplo 55D (0,45 g, 1,105 mmol) en THF (7 ml)/EtOH (7 ml) bajo una atmósfera de N_2. El matraz se purgó con H_2 y se agitó bajo 1 atm (101,32 kPa) H_2 durante 20 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se enjuagó con -100 ml (EtOH:THF 1:1) y el disolvente se eliminó a vacío. El material se usó sin purificación. MS (DCI) *m/z* 348 (M+H)+.

Ejemplo 55F

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,58 mmol) a una suspensión del Ejemplo 55E (0,382 g, 1,1 mmol), ácido (S)1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,5950 g, 2,76 mmol) y HATU (0,9196 g, 2,419 mmol) en diclorometano (12 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2 x), salmuera (1 x), se secó ($mgSO_4$) y se concentró para obtener un residuo de color marrón. El residuo se capturó en éter, se sonicó y se filtró para proporcionar en compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. Los isómeros trans permanecieron en la disolución de éter y se describen adicionalmente en el Ejemplo 83. LC/MS Rt 2,27 *m/z* 742 (M+H)+.

Ejemplo 55G

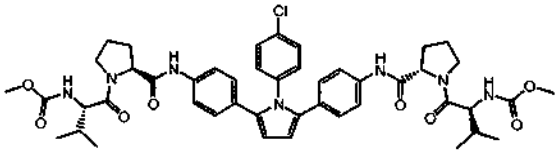
(2S,2'S)-N,N'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una disolución del Ejemplo 55E (0,4033 g, 0,544 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 90 minutos, la reacción se concentró. El residuo se disolvió secuencialmente en, y se concentró *a vacío* en los siguientes disolventes: diclorometano (2x), metanol (2x), y éter (1x). Este semisólido se capturó en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x), agua (1x), salmuera (1x), se secó ($mgSO_4$) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. LC/MS Rt 1,31 *m/z* 542 (M+H)+.

Ejemplo 55H

([(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

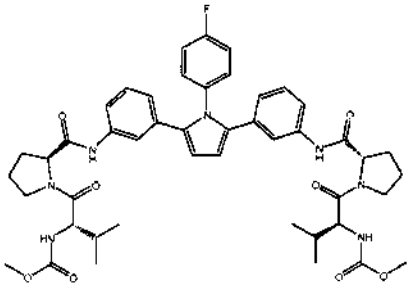
Se añadió diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,86 mmol) a una mezcla del Ejemplo 55G, ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,2600 g, 1,374 mmol) y HATU (0,4527 g, 1,191 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2 x), salmuera (1x), se secó ($mgSO_4$), se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-30% EtOAc/diclorometano) para dar 0,14 g (30%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,96 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 2,06 - 1,71 (m, 8H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,1, 2H), 3,54 (d, J = 3,2, 6H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,9, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 2H), 4,69 (t, J = 11,9, 2H), 6,42 - 6,28 (m, 2H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,5, 2H), 7,39 - 7,18 (m, 4H), 7,76 - 7,54 (m, 4H), 10,03 (d, J = 9,8, 2H). MS (ESI) *m/z*884 (M+H)+, 882 (M-H)+.



Ejemplo 56

([1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

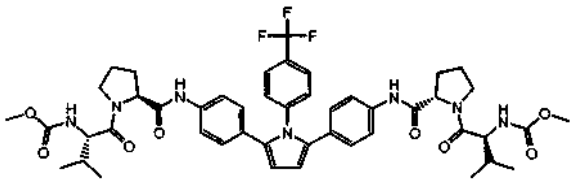
El Ejemplo 1A se procesó usando 4-cloroanilina y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D, y 51 para proporcionar el compuesto del título (72 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 6H), 7,31 (d, J = 8,3, 2H), 7,04 (d, J = 8,4, 2H), 6,96 (d, J = 8,6, 4H), 6,39 (s, 2H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 3,85 - 3,74 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,79 (m, 8H), 0,92 (d, J = 6,7, 6H), 0,88 (d, J = 6,7, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 869.



Ejemplo 57

([1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 55A se procesó de acuerdo con el método del Ejemplo 19A, 19B, 19C, 19D, y 19E para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,99 - 0,84 (m, 12H), 2,05 - 1,76 (m, 8H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 4,11 - 3,93 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 4,9, 7,9, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,54 (d, J = 7,9, 2H), 7,18 - 6,98 (m, 6H), 7,34 (dd, J = 8,3, 15,4, 4H), 7,55 (s, 2H), 9,96 (d, J = 11,2, 2H). MS (ESI) *m/z* 852 (M+H)+.



Ejemplo 58

({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-

3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 58A

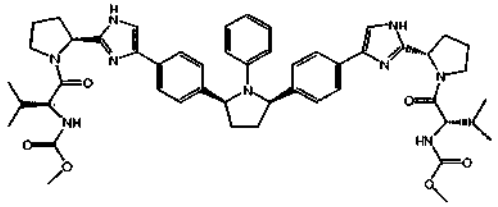
2,5-bis(4-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol

A una suspensión de producto del Ejemplo 1A (1,00 g, 3,05 mmol) en ácido acético (30 ml) se añadió 4-(trifluorometil)anilina (1,9 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 15 min con irradiación de microondas. La mezcla enfriada se diluyó con agua y dietil éter y se agitó intensamente durante 15 minutos y después se filtró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-30% de acetato de etilo en hexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida y se trituraron a continuación con dietil éter para obtener el compuesto del título (110 mg, rendimiento del 8%).

Ejemplo 58B

({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-
3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

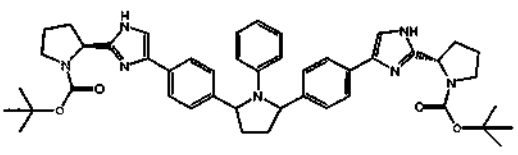
Ejemplo 58A se procesó de acuerdo con el método de los Ejemplos 19B, 19C, 19D, y 51 para proporcionar el compuesto del título (44 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,01 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,6, 2H), 7,42 (d, J = 8,7, 4H), 7,31 (d, J = 8,2, 2H), 7,22 (d, J = 8,3, 2H), 6,95 (d, J = 8,6, 4H), 6,43 (s, 2H), 4,39 (dd, J = 5,2, 8,1, 2H), 4,03 (d, J = 8,3, 2H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,52 (s, 6H), 2,18 - 2,08 (m, 2H), 2,01 - 1,79 (m, 8H), 0,92 (d, J = 6,7, 6H), 0,87 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 903.



Ejemplo 59

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenilpirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 59A



(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-fenilpirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 42B y anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 39D, 42D, y 42E para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 770 (M+H)+.

Ejemplo 59B

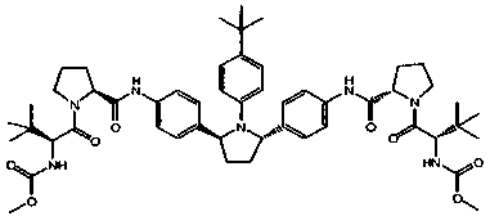
4,4'-{[(2R,5S)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil]dibenceno-4,1-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol} (ACD v12)

Al producto del Ejemplo 59A (30 mg, 0,039 mmol) se añadió dimetoxietano (1,5 ml) y una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (3 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1%) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (0,1% TFA) para dar 9,8 mg (44%) del compuesto del título y 8,5 mg de una mezcla de los diastereómeros trans (MS (ESI) *m/z* 570 (M+H)+) que se procesaron adicionalmente como se describe en el Ejemplo 89. Para el compuesto del título: MS (ESI) *m/z* 570 (M+H)+.

Ejemplo 59C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenilpirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 59B (9,8 mg, 0,012 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (5,4 mg, 0,031 mmol) y HATU (10,3 mg, 0,027 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió base de Hünig (0,017 ml, 0,098 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con $mgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 4,5 mg (41%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 14,50 (bs, 2 H), 7,99 (s, 2 H), 7,78 (m, 4 H), 7,65 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,63 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,11 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,83 (m, 2H), 4,10 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,82 (m, 6 H), 3,48 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H), 2,00 (m, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 0,80 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)+.



Ejemplo 60

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 60A

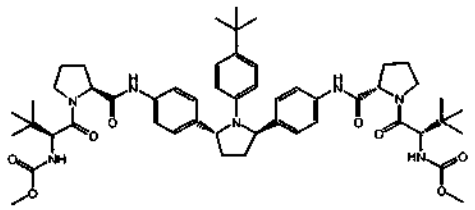
([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 34D (29,0 mg, 0,05 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (20,81 mg, 0,110 mmol), EDC (21,09 mg, 0,110 mmol), HOBT (16,85 mg, 0,110 mmol) y N-metilmorfolina (0,027 ml, 0,250 mmol) se combinaron en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (50% a 80%) para obtener el compuesto del título (32 mg, 69%) como una mezcla de diastereómeros trans.

Ejemplo 60B

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

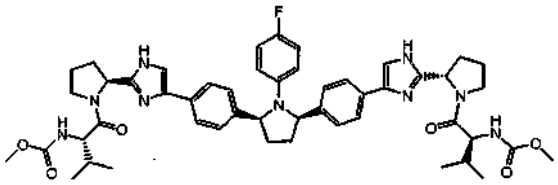
El producto del Ejemplo 60A se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 3:1 de hexanos:(2:1 IPA:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,97 (s, 18 H) 1,11 (s, 9 H) 1,60 - 1,65 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 2,10 - 2,18 (m, 2 H) 2,44 - 2,50 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,71 - 3,82 (m, 2 H) 4,21 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 5,42 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 6,18 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 923 (M+H)+.



Ejemplo 61

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 60A se purificó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con una mezcla 3:1 de hexanos:(2:1 IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,11 (s, 9 H) 1,60 - 1,66 (m, 2 H) 1,78 - 1,92 (m, 4 H) 1,94 - 2,04 (m, 2 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 2,42 - 2,50 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,67 (m, 2 H) 3,74 - 3,81 (m, 2 H) 4,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,97, 5,37 Hz, 2 H) 5,15 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 923 (M+H)+.



Ejemplo 62

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 62A

4,4'-{[(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]dibenceno-4,1-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol} (ACD v12)

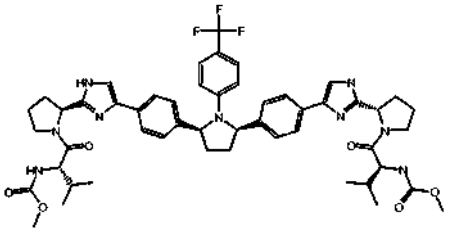
El producto del Ejemplo 45C (0,15 g, 0,190 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se trató con TFA (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice C18 usando un gradiente de disolvente de 10-100% CH_3CN en TFA acuoso al 0,1%. El isómero de cis-pirrolidina deseado fue el segundo de los 2 componentes en eluirse, Las fracciones que contenían el isómero cis puro se combinaron y se concentraron *a vacío*. La mezcla se repartió entre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una mezcla 3:1 de CH_2Cl_2:2-PrOH (3x). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (32 mg, 28%).

Ejemplo 62B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 62A (32 mg, 54 mmol) se sometió al método descrito en el Ejemplo 5D, sustituyendo el ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico por el ácido (S)-2-(metoxicarbonil amino)butanoico, para obtener el compuesto del título (34 mg, 69%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,93 (m, 12 H), 1,78 - 2,24 (m, 12 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,68 - 3,87 (m, 4 H), 4,66 - 4,79 (m, 2 H), 5,02 - 5,13 (m, 2 H), 6,39 (dd, J = 9,16, 4,50 Hz, 2 H), 6,81 - 6,92 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 2 H), 7,39 - 7,80 (m, 12 H), 11,67 - 12,12 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 902.7

(M+H)+.



Ejemplo 63

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 63A

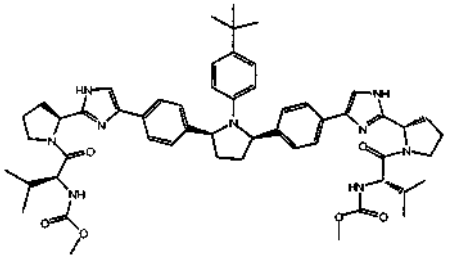
(2R,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (11,13 g, 20,0 mmol) y 4-(trifluorometil)anilina (Aldrich, 32,2 g, 200 mmol) se combinaron en DMF (50 ml), se agitó a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se trató con HCl 1M, se agitó durante 10 minutos y se filtró para eliminar los sólidos. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0 to 1% de acetato de etilo/hexano) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 10 %) como el segundo estereoisómero que eluía. MS (ESI+) *m/z* 526 (M+H)+.

Ejemplo 63B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 63A (1,0 g, 1,90 mmol) se procesó de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 42D, 42E, 42F, y 42G para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,80 - 0,95 (m, 12 H) 1,83 - 2,18 (m, 14 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 (d, J = 6,18 Hz, 3 H) 3,97 - 4,15 (m, 3 H) 4,87 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 5,02 - 5,14 (m, 2 H) 6,54 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,15 - 7,80 (m, 14 H) 11,56 - 12,30 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 953 (M+H)+.



Ejemplo 64

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 64A

Sal de bisfluoroacetato de (2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol)

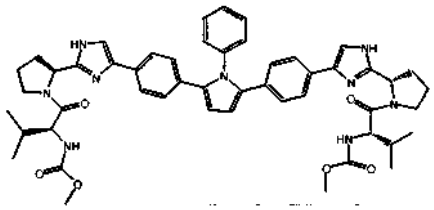
Ejemplo 42C se procesó de acuerdo con el método de los Ejemplos 42D, 42E, y 42F para proporcionar una mezcla de los isómeros cis/trans de pirrolidina. La mezcla de estereoisómeros se disolvió en 10 ml de 80% (TFA al 0,1% en agua):20% CH_3CN y se aplicó a una columna de gel de sílice C18 de 13 g. La columna se eluyó con un gradiente de TFA (ac.) al 0,1%:CH_3CN; 80/20 a 50:50 durante 25 minutos, proporcionando el estereoisómero cis del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro, sal de trifluoroacetato, 88,6 mg, 58%.

Ejemplo 64B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1- oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 64A se disolvió en 1 ml DMF y se añadió gota a gota a una disolución muy fría (0-5 °C) que contenía el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,41g, 0,232 mmol, HOBt (0,036g, 0,232 mmol, EDAC (0,045 g, 0,232 mmol) y 4-metilmorfolina (0,138 g, 0,150 ml 1,364 mmol) en 0,5 ml de DMF. El pH de la disolución se midió y se encontró que era 8. La reacción se agitó durante un total de 3,5 h en un baño de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, NaCl al 10%, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un aceite de color rosáceo. El aceite se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 94/6 durante 25 minutos proporcionando el compuesto del título en forma de sólido de color blanco, 12,5 mg, 11%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0,85 (s, 12 H) 1,13 (s, 9 H) 1,95 (s, 6 H) 2,15 (s, 4 H) 2,50 (s, 3 H) 3,43 (s, 1 H) 3,54 (s, 5 H) 3,80 (s, 4 H) 4,05 (s, 2 H) 4,70 (s, 2 H) 5,07 (s, 1 H) 6,36 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,01 (s, 2 H) 7,28 (s, 2 H) 7,47 (s, 6 H) 7,70 (s, 4 H) 11,71 (s, 2 H) 12,09 (s, 2 H)ESI+:940.8

Ejemplo 65



{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenil-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 65A

(2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-fenil-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 26E y anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 19A, 26G, y 26H para proporcionar el compuesto del título (150 mg).

Ejemplo 65B

(S)-4,4'-(4,4'-(1-fenil-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

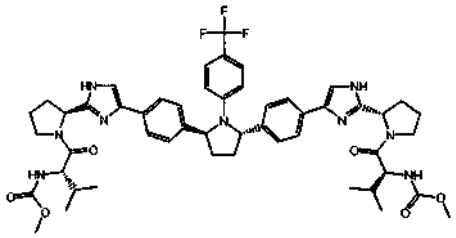
A una suspensión del producto del Ejemplo 65A (186 mg, 0,243 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl/dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutes y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de clorhidrato.

Ejemplo 65C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenil-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Una disolución que consistía en N1-((etilamino)metileno)-N3, clorhidrato de N3-dimetilpropano-1,3-diamina (90 mg, 0,47 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (72 mg, 0,47 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (82 mg, 0,47 mmol) y 4-metilmorfolina (0,28 ml, 2,6 mmol) en DMF (1,6 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución del producto del Ejemplo 65B (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió una cantidad adicional de 4-metilmorfolina a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó durante 3,5 horas y a continuación, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 16 horas más. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo se lavó con una cantidad abundante de agua seguido de dietil éter. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-5% de metanol en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 - 11,64 (m, 2H), 7,57 - 7,45

(m, 4H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 3H), 7,29 - 7,05 (m,4H), 7,04-6,91 (m, 4H), 6,54 - 6,43 (m, 2H), 5,06 - 4,96 (m, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,17 - 1,80 (m, 10H), 0,91 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 881.



Ejemplo 66

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 66A

(2R,5R)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina y
(2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (11,13 g, 20,0 mmol) y 4-(trifluorometil)anilina (32,2 g, 200 mmol) se combinaron en DMF (50 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se trató con HCl 1M, se agitó durante 10 minutos, y se filtró para eliminar el sólido. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (0 a 1 %). Los compuestos del título (500 mg, 5%) se eluyeron como el primero de 2 diastereómeros y se obtuvieron como una mezcla racémica de diastereómeros trans.

Ejemplo 66B

(2R,5R)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina y
(2S,5S)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

Los productos del Ejemplo 66A (500 mg, 0,952 mmol), bis(pinacolato)diboro (725 mg, 2,86 mmol), acetato de potasio (374 mg, 3,81 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (66,8 mg, 0,095 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano a acetato de etilo/hexano (10%) para obtener un sólido que se trituró con diclorometano/hexano (1:3) para obtener los compuestos del título (370 mg, 63%).

Ejemplo 66C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Los productos del Ejemplo 66B (257 mg, 0,415 mmol), el producto del Ejemplo 26D (341 mg, 1,079 mmol), fosfato potásico tribásico (352 mg, 1,660 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paladio (27,0 mg, 0,041 mmol) se combinaron en THF (4,5 ml) / agua (1,5 ml).. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 3%) para obtener los compuestos del título (286 mg, 82%) en forma de un sólido.

Ejemplo 66D

(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol) y
(S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

)

A los productos del Ejemplo 66C (385 mg, 0,459 mmol) en dioxano (6 ml) se añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a alto vacío para obtener los compuestos del título (aproximadamente 360 mg) en forma de sales de clorhidrato.

Ejemplo 66E

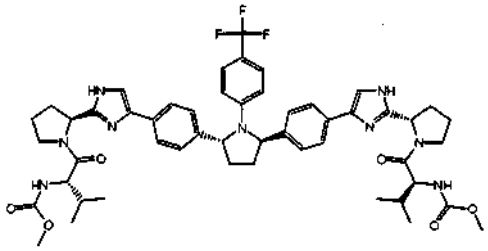
[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 66D (360 mg, 0,459 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (161 mg, 0,919 mmol), 4-metilmorfolina (0,404 ml, 3,68 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (194 mg, 1,011 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (155 mg, 1,011 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 6%) para obtener los compuestos del título (223 mg, 51%) en forma de un sólido.

Ejemplo 66F

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

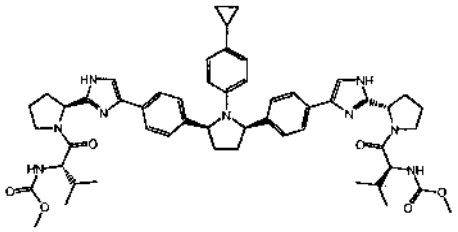
El producto del Ejemplo 66E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (8/1/1). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 12 H) 1,71 - 1,77 (m, 2 H) 1,86 - 2,02 (m, 6 H) 2,09 - 2,18 (m, 4 H) 2,51 - 2,54 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 4,04 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J = 6,83, 3,14 Hz, 2 H) 5,28 - 5,41 (m, 2 H) 6,41 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,12 - 7,33 (m, 8 H) 7,36 - 7,72 (m, 6 H) 11,62 - 12,13 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 953 (M+H)+.



Ejemplo 67

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 66E se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (8/1/1). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 - 0,91 (m, 12 H) 1,71 - 1,77 (m, 2 H) 1,88 - 2,01 (m, 6 H) 2,08 - 2,17 (m, 1H) 2,51 - 2,54 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 2 H) 5,29 - 5,40 (m, 2 H) 6,40 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 7,12 - 7,31 (m, 8 H) 7,36 - 7,72 (m, 6 H) 11,52 - 12,15 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 953 (M+H)+.



Ejemplo 68

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-cydopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 68A

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (3,14 g, 5,64 mmol) y 4-ciclopropilanilina (6,01 g, 45,2 mmol) se combinaron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (0,5% a 1%) para obtener el compuesto del título (2,12g, 76%) como una mezcla de estereoisómeros en forma de un sólido pegajoso.

Ejemplo 68B

1-(4-ciclopropilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 68A (2,12 g, 4,26 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,25 g, 12,79 mmol), acetato de potasio (1,674 g, 17,05 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,299 g, 0,426 mmol) se combinaron en 1,2-dimetoxietano (40 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 85 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano a acetato de etilo/hexano (10%) para obtener un sólido que se trituró con dietil éter/hexano (1:3) para obtener el compuesto del título (1,05, 42%) como una mezcla de estereoisómeros en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 68C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 68B (1,04 g, 1,759 mmol), el producto del Ejemplo 26D (1,446 g, 4,57 mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,129 g, 0,176 mmol) y carbonato de sodio 1,0 M (4,57 ml, 4,57 mmol) se combinaron en una mezcla disolvente de etanol (5 ml)/tolueno (5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 3%) para obtener el compuesto del título (1,28 g, 90%) como una mezcla de estereoisómeros en forma de un sólido.

Ejemplo 68D

(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

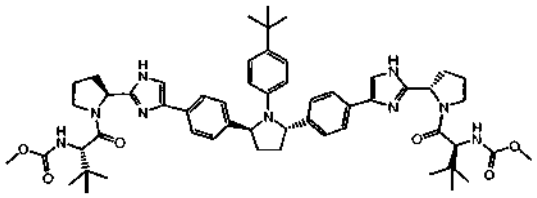
El producto del Ejemplo 68C (1,27 g, 1,568 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 10%). El compuesto del título (310 mg, 32%) se eluyó como el segundo de los 2 estereoisómeros.

Ejemplo 68E

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-

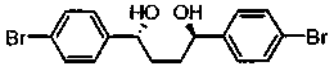
2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 68D (90 mg, 0,148 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (51,7 mg, 0,295 mmol), 4-metilmorfolina (0,130 ml, 1,181 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (62,2 mg, 0,325 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (49,7 mg, 0,325 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 4%) para obtener el compuesto del título (40 mg, 29%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,39-0,47 (m, 2 H) 0,71 - 0,78 (m, 2 H) 0,82 - 0,92 (m, 12 H) 1,65 - 1,72 (m, 1 H) 1,82 - 2,03 (m, 8 H) 2,09 - 2,17 (m, 4 H) 2,40 - 2,45 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,83 (m, 4 H) 4,02 - 4,09 (m, 2 H) 4,64 - 4,75 (m, 2 H) 5,03 - 5,11 (m, 2 H) 6,32 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,73 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,29 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,37 - 7,81 (m, 10 H) 11,47 - 12,17 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924,7 (M+H)+.



Ejemplo 69

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Ejemplo 69A

(1R,4R)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol

A (S)-(-)-alfa, alfa-difenil-2-pirrolidinametanol (3,81 g, 15,04 mmol) se añadió THF (140 ml) at 23 °C. La suspensión muy fina se trató con borato de trimetilo (2,189 ml, 19,63 mmol) para formar una disolución trasparente. Después de agitar durante 1,5 h, la disolución se enfrió a 10-15 °C, y se añadió N,N-dietilanilina borano (33,1 ml, 186 mmol) durante 5-10 min *con* una jeringa. Se observó una ligera exotermia y desprendimiento de H_2. En un recipiente diferente se introdujo el Ejemplo 26E (35,045 g, 88 mmol), seguido por THF (140 ml, para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a 10 °C. La disolución enfriada de borano se transfirió *con* una cánula en la suspensión de diona aproximadamente durante 5 minutos, manteniendo la temperatura interna <25 °C. tras completar la transferencia, la suspensión se mantuvo a 15 °C durante 5 min y a continuación la temperatura se mantuvo a 23 °C durante 3 h. Tras completar la reacción, la disolución se enfrió a 5 °C, y metanol (31,6 ml, 780 mmol) se añadió lentamente para mantener una temperatura <20 °C (nota: *desprendimiento importante de hidrógeno*). La disolución turbia se mezcló durante 1 h más para garantizar la desactivación completa. La disolución turbia se diluyó con EtOAc (500 ml) y HCl 1 M (220 ml). Las fases se repartieron, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M (2 X 220 ml), H_2O (110 ml), y una disolución acuosa al 25% de NaCl (110 ml). La fase orgánica se concentró *a vacío*, a continuación se disolvió en EtOAc, se filtró, se concentró y se cristalizó en EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título (16,92 g; >100% ee; 47%, rendimiento del aislado).

Ejemplo 69B

(25,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina

A una mezcla del producto del Ejemplo 69A (0,60 g, 1,500 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (0,627 ml, 4,50 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 10 min hasta obtener una disolución homogénea. A la disolución enfriada se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,292 ml, 3,75 mmol) gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h hasta que la reacción se completó, según determinación mediante TLC (EtOAc:hexanos 1:1). El disolvente se eliminó *a vacío* para obtener un sólido, que se secó *a vacío*. El sólido se disolvió en DMF anhidro (5 ml), y 4-tert-butilanilina (2,39 ml, 15 mmol) . La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h y a continuación se repartió entre una disolución acuosa 1 N de HCl (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O y se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, el disolvente se eliminó *a vacío*, y el producto bruto se

purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-20% EtOAc en hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de incoloro (0,71 g, 92%). La RMN ^{1}H indicó que este material era una mezcla 87:13 de los isómeros trans:cis de la pirrolidina.

Ejemplo 69C

(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 69B (0,71 g, 1,38 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 42D para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro (0,56 g, 66%).

Ejemplo 69D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazole-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 69C (0,55 g, 0,91 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 42E para obtener el compuesto del título (0,27 g, 36%).

Ejemplo 69E

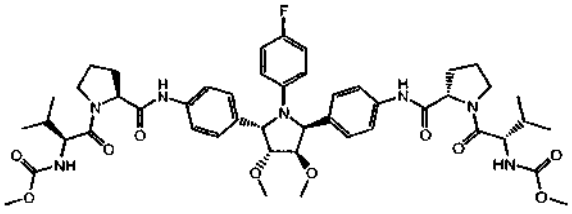
(S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1 H-imidazol)

Una disolución del producto del Ejemplo 69D (0,27 g, 0,33 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2:TFA (4 ml) se agitó a ta durante 40 min y después se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y una mezcla 3:1 de CH_2Cl_2:2-PrOH (2x), y el combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título como un sólido amorfo (0,18 g, 87%).

Ejemplo 69F

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il }fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazot-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 69E (0,10 g, 0,16 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (76 mg, 0,40 mmol) en DMSO anhidro (1,6 ml) se añadió HATU (152 mg, 0,40 mmol) y base de Hünig (84 µl, 0,48 mmol). y la mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min, y a continuación se repartió entre H_2O (5 ml) y EtOAc (2 x 5 ml). El combinado de capas orgánicas se concentró *a vacío*, y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml). A la disolución se añadió K_2CO_3 sólido (1-2 mg) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró *a vacío*, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 78%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,94 (s, 18 H), 1,10 (s, 9 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,84 - 2,25 (m, 10 H), 3,55 (s, 6 H), 3,66 - 3,87 (m, 2 H), 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 5,03 - 5,12 (m, 2H), 5,15 - 5,28 (m, 2H), 6,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,07 (d, 2 H), 7,15 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 7,23 (d, 1 H), 7,38 (d, J = 1,41 Hz, 2 H), 7,52 (d, 1 H), 7,62 (d, J = 8,02 Hz, 4 H), 11,66 - 12,10 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 969.1 $(M+H)^+$.



Ejemplo 70

([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 70A

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dicarbamato de terc-butilo

Una disolución de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol (444 mg, 2,0 mmol) en metanol-diclorometano 2:1 (8 ml) se trató con

yodobenceno diacetato (1,54 g, 4,79 mmol) seguido por agitación a ta durante 5 h. La mezcla se concentró *a vacío* para eliminar los disolventes orgánicos, y el residuo se suspendió en una disolución de ácido sulfúrico 0,1 M (4 ml) seguido por agitación a ta durante 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 por adición de bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se trató secuencialmente a continuación con 4-fluoroanilina (383 µl, 444 mg, 4,00 mmol), ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilborónico (853 mg, 3,60 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La disolución se enfrió y se concentró *a vacío*. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua, disolución de fosfato de sodio tribásica 0,33 M, y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un sólido de color marrón, que se cromatografió en un cartucho de 100 g de gel de sílice, eluyendo con 5-70% de acetato de etilo en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (770 mg, 67%) en forma de un sólido casi blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 6,67 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,51 (s, 2 H), 6,22 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 2 H), 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 5,7 Hz, 2 H), 1,51 (s, 18 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 580 (100, M+H), 602 (15, M+Na), 1159 (18, 2M+H).

Ejemplo 70B

Diacetato de (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(tert-butoxycarbonilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-3,4-diilo

Una disolución del compuesto del Ejemplo 70A (314 mg, 0,54 mmol), trietilamina (227 ml, 164 mg, 1,65 mmol), y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en una mezcla 1:1 de acetato de etilo-tetrahidrofurano (2,8 ml) se trató con anhídrido acético (128 ml, 138 mg, 1,35 mmol) seguido por agitación a ta durante 1 h. La mezcla se trató con agua seguido por agitación a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado el compuesto del título (330 mg, 92%) en forma de un sólido de color crema, con pureza suficiente para su uso posterior. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 4 H), 6,66 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,47 (s, 2 H), 6,25 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 2 H), 5,53 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2 H), 5,46 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,83 (s, 6 H), 1,51 (s, 18 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 664 (100, M+H).

Ejemplo 70C

Diacetato de (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-3,4-diilo

Una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (8 ml) se trató con el compuesto del Ejemplo 70B (136 mg, 0,21 mmol) seguido por agitación a ta durante 2 h. (Durante ese tiempo, el producto monodesprotegido comenzó a precipitar, y se añadieron casi 4 ml de diclorometano para acelerar la reacción por disolución del monoclorhidrato). La mezcla se añadió a un exceso de éter y el producto se recogió por filtración y se lavó con éter. Tras secar en un horno de vacío a 50 °C durante 18 h, estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (92 mg, 84%) en forma de un polvo de color crema. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (m, 8 H), 6,81 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,33 (m, 2 H), 5,63 (m, 2 H), 5,51 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 2 H), 1,79 (s, 6 H).

Ejemplo 70D

(2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-aminofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-3,4-diol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió el Ejemplo 70C (160,5 mg, 0,299 mmol) en MeOH (3 ml), se añadió carbonato potásico (165 mg, 1,197 mmol), y se agitó a 25 °C durante 1,5 h. El sólido se eliminó por filtración, se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria hasta sequedad. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract- Clean 10 g, MeOH al 8% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 75%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,73 (d, J = 2,71 Hz, 2 H), 4,80 - 4,88 (m, 2 H), 4,84 (s, 4 H), 6,21 (dd, J = 9,22, 4,55 Hz, 2 H), 6,45 (d, J = 8,35 Hz, 4 H), 6,72 (t, J = 8,95 Hz, 2 H), 6,77 (d, J = 8,24 Hz, 4 H); MS (DCI+) 380 (M+H)+.

Ejemplo 70E

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)dianilina

En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en un horno, se disolvió el producto del Ejemplo 70D (83,6 mg, 0,220 mmol) en THF anhidro (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C en un baño de agua/hielo, se añadió NaH como dispersión al 60 % en aceite mineral (18,51 mg, 0,463 mmol), y se agitó a 0 °C durante 15 min. A continuación se añadió yodometano (0,028 ml, 0,441 mmol) *con* una microjeringa y se agitó a 0 °C durante 1 h, y después a 25 °C durante 3 h. Se eliminó el disolvente mediante evaporador rotatorio y el residuo se secó *a vacío*. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, gradiente de 1% a 2% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (59 mg, 66%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3,25 (s, 6 H), 3,92 - 4,17 (m, 2 H), 4,91 (s, 4 H), 5,07 - 5,24 (m, 2 H), 6,28 (dd, J = 9,16, 4,50 Hz, 2 H), 6,47 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 6,73 (t, J = 8,95 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,35 Hz, 4 H); MS (DCI+) *m/z* 408 (M+H)+.

Ejemplo 70F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se disolvió el producto del Ejemplo 70E (57 mg, 0,140 mmol) en DMSO anhidro (1,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (76 mg, 0,350 mmol), HATU (137 mg, 0,350 mmol), y diisopropiletilamina (0,073 ml, 0,420 mmol), y la disolución de color amarillo brillante se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (3 x 25 ml) y salmuera (15 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un residuo de color amarillo. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, MeOH al 3% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (118 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,29 (s, 11 H), 1,39 (s, 7 H), 1,72 - 1,95 (m, 6 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 3,29 (s, 6 H), 3,35 - 3,49 (m, 3 H), 4,12 (d, J = 0,87 Hz, 2 H), 4,15 - 4,29 (m, 2 H), 5,30 - 5,45 (m, 2 H), 6,28 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 8,35 Hz, 4 H), 7,50 (t, J = 8,89 Hz, 4 H), 9,70 - 10,14 (m, 2 H); MS (APCI+) *m/z* 802 (M+H)+.

Ejemplo 70G

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis((4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

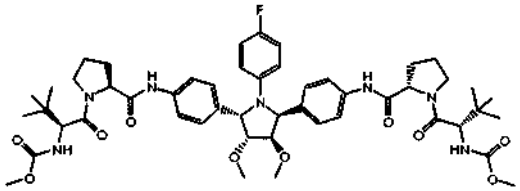
Se disolvió el producto del Ejemplo 70F (112 mg, 0,140 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (1 ml), y se agitó a 25 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa, se redisolvió en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos, y se concentró *a vacío*. El residuo se capturó en EtOAc (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 x 15 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (72 mg, 84%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,57 - 1,69 (m, 4 H), 1,70 - 1,85 (m, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 2 H), 2,82 - 2,95 (m, 4 H), 3,28 (s, 6 H), 3,66 (dd, J = 8,84, 5,58 Hz, 2H), 4,07 - 4,17 (m, 2 H), 5,30 - 5,49 (m, 2 H), 6,28 (dd, J = 9,16, 4,39 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,18 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,56 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 9,90 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 602 (M+H)+.

Ejemplo 70H

([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 70G (69.3 mg, 0,115 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, después se añadió secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (50,4 mg, 0,288 mmol), HOBT monohidrato (44,1 mg, 0,288 mmol), EDAC (56,3 mg, 0,288 mmol), y N-metilmorfolina (0,038 ml, 0,346 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó a 25 °C durante 13 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), H_2O (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 6% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg). 85%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,61 Hz, 6 H), 0,93 (d, J = 6,72 Hz, 6 H), 1,80 - 2,05 (m, 8 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 3,28 (s, 6 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,69 (m, 2 H), 3,77 - 3,88 (m, 2 H), 4,03 (t, J = 8,51 Hz, 2 H), 4,07 - 4,16 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 7,97, 4,83 Hz, 2 H), 5,29 - 5,44 (m, 2 H), 6,27 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,31 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,49

(d, J = 8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 408 (M+H)+.

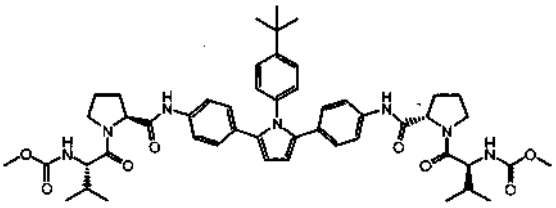


Ejemplo 71

([(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 70D (58,5 mg, 0,097 mmol) en DMF anhidro (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, después se añadió secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (46,0 mg,

0,243 mmol), HOBT monohidrato (37,2 mg, 0,243 mmol), EDAC (47,5 mg, 0,243 mmol), y 4-metilmorfolina (0,032 ml, 0,292 mmol). Se retiró el baño de hielo y se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), H_2O (2 x 25 ml), y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 4% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (66 mg, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H), 1,79 - 1,94 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,10 - 2,22 (m, 2 H), 3,28 (s, 6 H), 3,54 (s, 6 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,71 - 3,86 (m, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 4,44 (dd, J = 7,92, 5,31 Hz, 2 H), 5,31 - 5,39 (m, 2 H), 6,27 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,75 (t, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,49 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 945 (M+H)+.



Ejemplo 72

([1(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 72A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)dianilina

Ejemplo 1A se procesó usando los métodos descritos de manera general en los Ejemplos 26F y 19B para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI; M+H) *m/z* = 382.

Ejemplo 72B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(azanodiil)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución de producto del Ejemplo 72A (0,310 g, 0,813 mmol) en DMF (5 ml) se añadió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,385 g, 1,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,274 g, 1,79 mmol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,343 g, 1,79 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener un producto bruto que se purificó mediante trituración con éter para obtener 325 mg (51%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,25 (s, 24 H) 1,83 (s, 6 H) 2,15 (s, 2 H) 3,45 (m, 4 H) 4,18 (s, 2 H) 6,40 (s, 2 H) 6,98

(s, 6 H) 7,37 (s, 6 H) 9,98 (s, 2 H).

Ejemplo 72C

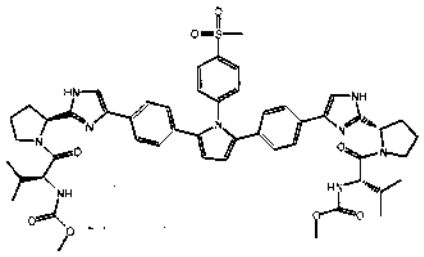
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

A una disolución del producto del Ejemplo 72B (0,325 g, 0,419 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a ta se añadió TFA (1,0 ml) y la agitación continuó durante 5 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre agua y alcohol isopropílico al 25%-$CHCl_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se utilizó directamente en la siguiente reacción. MS (DCI; M+H) *m/z* = 576.

Ejemplo 72D

([1-(4-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

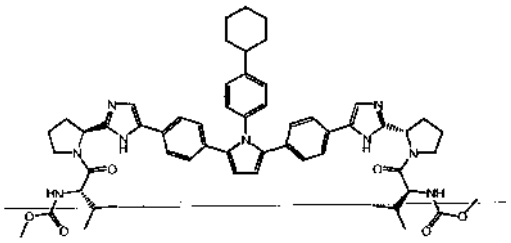
El producto del Ejemplo 72C y el producto del ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico se procesaron de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 72B. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente al 1% con elución desde 0% a 4% MeOH:CH_2Cl_2) para proporcionar 129 mg (35%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,89 (s, 12 H) 1,25 (s, 9 H) 1,89 (s, 6 H) 1,98 (s, 2 H) 2,13 (s, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,61 (s, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,00 (s, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 6,38 (s, 2 H) 6,95 (s, 6 H) 7,34 (s, 8 H) 9,96 (s, 2 H).



Ejemplo 73

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 26E y 4-(metilsulfonil)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 26H, 65B, y 65C para proporcionar el compuesto del título (78 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 - 11,67 (m, 2H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,39-7,15 (m, 4H), 7,08 - 6,92 (m, 4H), 6,59 - 6,47 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,24 (d, J = 1,9, 3H), 2,20 - 1,81 (m, 10H), 0,91 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 959.



Ejemplo 74

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 74A

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol

El producto del Ejemplo 26E y 4-ciclohexilanilina (Alfa) se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 26F para proporcionar 1,23 g (91 %) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, benceno-D6) δ 1,09 (s, 5 H) 1,60 (s, 5 H) 2,14 (s, 1 H) 6,52 (s, 2 H) 6,67 (s, 4 H) 6,84 (s, 4 H) 7,11 (s, 4 H).

Ejemplo 74B

1-(4-ciclohexilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirrol

El producto del Ejemplo 74A se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 26G para proporcionar 1,58 g (60%) del compuesto del título. MS (ESI; M+H) *m/z* = 630.

Ejemplo 74C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(,4,4'-(1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-5,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 74B (0,400 g, 0,635 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (0,442 g, 1,40 mmol) en tolueno (3 ml) y etanol (3 ml) se trató con carbonato de sodio 1 M (2 ml) seguido por complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (N) (0,052 g, 0,064 mmol), la mezcla se desgasificó (3 x vacío/purga N_2) y a continuación se calentó a 90 °C durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre alcohol isopropílico al 25% en $CHCl_3$. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y el residuo se capturó en éter, se sonicó, se filtró y se secó para proporcionar 499 mg (93%) del compuesto del título. MS (ESI; M+H) *m/z* = 848.

Ejemplo 74D

(S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

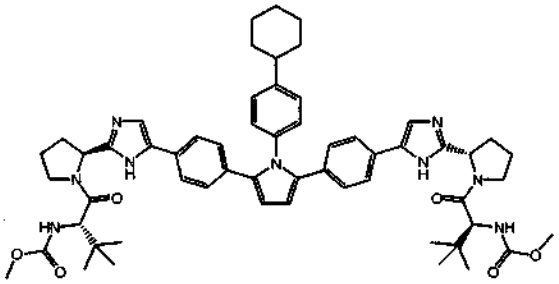
El producto del Ejemplo 74C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 19D para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI; M+H) *m/z* = 648.

Ejemplo 74E

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

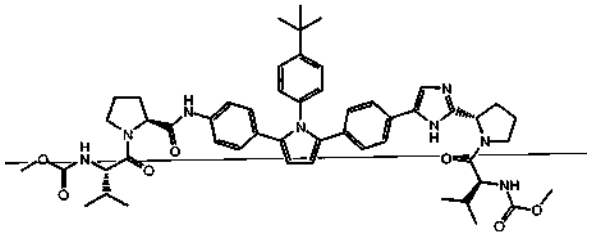
A una disolución del producto del Ejemplo 74D (0,190 g, 0,293 mmol) en DMF (5 ml) se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,113 g, 0,645 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,645 mmol y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,124 g, 0,645 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (elución con gradiente del 0% al 4% de MeOH-CH_2Cl_2) para proporcionar 100 mg (35%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,84 (d, J = 6,62 Hz, 6 H) 0,87 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,20 (m, 2 H) 1,35 (m, 4 H) 1,78 (m, 4 H) 1,92 (m, 6 H) 2,10 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 (m, 4 H) 4,02 (m, 2 H) 5,03 (m, 2 H) 6,47 (m, 2 H) 6,99 (m, 6 H) 7,18 (m, 3 H) 7,27 (m, 2 H) 7,41 (m, 2 H) 7,51 (m, 4 H) 11,74 (s, 2 H).

Ejemplo 75



{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 74D y ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69) se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 74E para proporcionar 165 mg (57%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,86 - 0,96 (m, 18 H) 1,23 (m, 2 H) 1,36 (m, 4 H) 1,78 (m, 4 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,77 (m, 4 H) 4,21 (m, 2 H) 5,05 (m, 2 H) 6,46 (s, 2 H) 6,96 - 7,03 (m, 6 H) 7,19 (m, 2 H) 7,38 - 7,55 (m, 7 H) 7,70 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 11,76 (s, 2 H).



Ejemplo 76

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(4-{1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]-1 H-pirrol-2-il}fenil)-L-prolinamida

Ejemplo 76A

2-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)-1H-pirrol

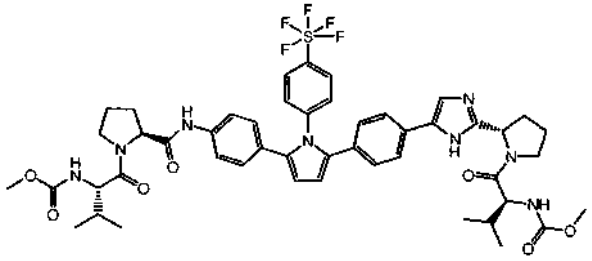
TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) se añadió a una mezcla del producto del Ejemplo 39A (1,2335 g, 3,41 mmol) y 4-tert-butilanilina (0,8 ml, 5,07 mmol) en tolueno (30 ml) y se calentó a 110 ºC durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en éter/agua y se agitó hasta que se formó buen sólido. La mezcla se filtró para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, benceno-D6) δ 1,02 (s, 9H), 6,48 (d, J = 3,8, 1H), 6,52 (d, J = 3,8, 1H), 6,63 (d, J = 8,5, 2H), 6,80 (d, J = 8,5, 2H), 6,84 (d, J = 8,9, 2H), 6,89 (d, J = 8,5, 2H), 7,10 (d, J = 8,5, 2H), 7,70 (d, J = 8,9, 2H).

Ejemplo 76B

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(4-{(1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5 -il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-L-prolinamida

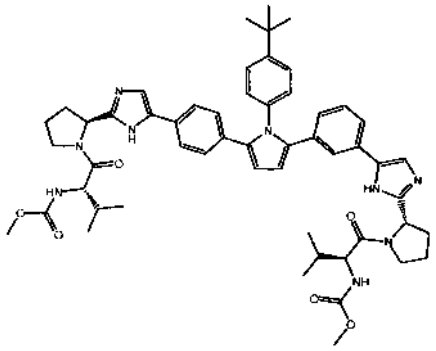
Ejemplo 76A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 19B, 55F, 39E (temperatura de reacción = 85 °C), 39F, 55G, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-D4) δ,0,94 (ddd, J = 21,1, 19,5, 6,7, 12H), 1,30 (s, 10H), 2,36 - 1,92 (m, 10H), 3,63 (s, 6H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 4,19 (d, J = 7,9, 2H), 4,50 (dd, J = 8,1, 5,3, 1H), 5,11 (dd, J = 7,6, 5,5, 1H), 6,39 (d, J = 3,7, 1H), 6,43 (d, J = 3,6, 1H), 7,01 (dt, J = 28,2, 8,3, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,40 (ddd, J = 19,1, 11,9, 5,7, 6H). MS (ESI) *m/z* 913 $(M+H)^+$.

Ejemplo 77



N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]-1-[4-(pentafluoro-lambda-6-sulfanil)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-L-prolinamida

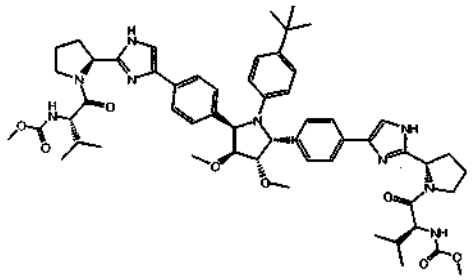
Ejemplo 39A y 4-aminofenilsulfurpentafluoruro se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 76A, 19B, 55F, 39E (temperatura de reacción = 85 °C), 39F, 55G, y 26J (disolvente de reacción = DMF) para proporcionar el compuesto del título (0,36 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,86 (ddd, J = 6,9, 15,8, 21,6, 12H), 2,04 - 1,76 (m, 7H), 2,24 - 2,04 (m, 3H), 3,53 (d, J = 3,0, 6H), 3,61 (dd, J = 6,7, 16,0, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 8,3, 14,1, 2H), 4,40 (dd, J = 5,0, 8,0, 1H), 5,12 - 4,92 (m, 1H), 6,49 (ddd, J = 3,6, 14,2, 18,1, 2H), 7,09 - 6,84 (m, 4H), 7,38 - 7,12 (m, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 3H), 7,58 (dd, J = 8,3, 16,7, 2H), 7,89 (t, J = 8,7, 2H), 10,01 (d, J = 20,9, 1H), 12,16-11,66 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 983 (M+H)+, 981 (M-H)+.



Ejemplo 78

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{3-[1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il }carbamato de metilo

2,4'-Dibromoacetofenona y 3'-bromoacetofenona se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26E, 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para proporcionar el compuesto del título (232 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,81 - 0,91 (m, 12 H) 1,25 (s, 9 H) 1,93 (m, 4 H) 2,11 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 5,03 (m, 2 H) 6,49 (m, 2 H) 6,90 - 7,08 (m, 5 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 - 7,55 (m, 9 H) 7,71 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 2 H) 11,72 (br s, 2 H).



Ejemplo 79

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxi-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 79A

1,2:3,4:5,6-Tri-O-isopropilidene-L-manitol

Una disolución de y-lactona del ácido L-manónico (9,87 g, 55,4 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C se trató con borohidruro de litio (2,1 g, 97 mmol) durante 30 min. Tras finalizar la adición, la mezcla se calentó a ta durante 30 min. A continuación la mezcla se trató cuidadosamente con una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). A continuación, la disolución se concentró *a vacío*, primero en un evaporador rotatorio y después con alto vacío (0,3 mm Hg, 40 Pa) con calentamiento con pistola térmica para eliminar las últimas trazas de metanol. El sólido obtenido se suspendió después en acetona (50 ml) y se trató con 2,2-dimetoxipropano (41 ml, 34,6 g, 332 mmol) y una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 42 ml, 166 mmol) seguido por agitación a ta durante 18 h. La mezcla se concentró *a vacío* hasta aprox. 20% de su volumen original, y la mezcla no homogénea se añadió a una disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) seguido por mezcla durante 48 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y se secó al aire. El sólido blanco se disolvió en etanol (200 proof, 175 ml) y se filtró a través de celite para eliminar la materia particulada. La disolución se enfrió a -78 °C para realizar la cristalización. El sólido se recogió por filtración, y el licor madre se concentró hasta la mitad de su volumen, y se volvió a enfriar a -78 °C. La segunda cosecha de cristales se recogió por filtración y se lavó con etanol. Tras secar en un horno de vacío a 50 °C durante 3 h, estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (9,88 g, 59%) en forma de un sólido blanco plumoso. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 4,19 (dt, J = 6,0, 3,0 Hz, 2 H), 4,08 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2 H), 3,99 (m, 2 H), 3,95 (m, 2 H), 1,43 (s, 6 H), 1,39 (s, 6 H), 1,36 (s, 6 H). MS (+ESI) *m/z* (abundancia relativa) 303 (100, M+H), 320 (43, M+NH4).

Ejemplo 79B

3,4-O-Isopropilideno-L-manitol

El compuesto del Ejemplo 79A (9,88 g, 32,7 mmol) se suspendió en ácido acético al 60% (v/v) en agua (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l y el matraz se colocó en el evaporador rotatorio y se hizo rotar en el baño de calentamiento a 45 °C durante 1,5 h. El baño de calentamiento se disminuyó a la temperatura de 40 °C y se conectó un tubo entre la bomba de presión y el evaporador rotatorio. La mezcla se concentró bajo casi 1 mm Hg (121 Pa) de presión hasta obtener un sólido húmedo. Este material se diluyó con diclorometano (100 ml) y se agitó a ta durante 10 min. La disolución se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró *a vacío* (2 x) para eliminar el ácido acético residual. A continuación, el sólido blanco se trituró con éter (60 ml) y se recogió por filtración. Tras secar en un horno de vacío durante 18 h, estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (2,46 g, 34%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 5,07 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 4,45 (t, J = 5,7 Hz, 2 H), 3,86 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 2 H), 3,54 (ddd, J = 10,9, 5,5, 3,1 Hz, 2 H), 3,48 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 79C

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)-pirrolidina-3,4-diol

A una disolución del Ejemplo 79B (1,0g, 4,5 mmol) in CH_3OH (12,0 ml) y CH_2Cl_2 (6,0 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (3,48g, 10,8 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó *a vacío* y se añadió al residuo H_2SO_4 0,1 M (4 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH se ajustó a ~6 con $NaHCO_3$ sólido, y 4-tert-butilanilina (1,43 ml, 9,0 mmol) se añadió seguido por ácido 4-(4-metoxibenciloxi)fenilborónico (2,09 g, 8,1 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (8 ml). La disolución se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando la capa acuosa que contenía bastante cantidad de material sólido. La mezcla se diluyó con H_2O y se añadió K_3PO_4 0,33 M y la mezcla se agitó intensamente. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título

(1,49 g, 2,26 mmol, 50%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,10 (s, 9H) 3,75 (s, 6H) 4,21 (s, 2H) 4,95 (s, 2H) 5,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H) 5,75 (s, 2H) 6,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,85-6,97 (m, 10H) 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 4H) 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 4H).

Ejemplo 79D

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxi-2,5-bis-(4-(4-metoxibenciloxi)fenil)pirrolidina

A una disolución del Ejemplo 79C (1,49 g, 2,26 mmol) en THF (17 ml) y DMF (5,7 ml) a 0 °C se añadió, en porciones, NaH, dispersión al 60% en aceite mineral (0,27 g, 6,77 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodometano (0,31 ml, 4,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl, H_2O, y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener un producto oleoso. El aceite se diluyó en la mínima cantidad de éter y el aceite comenzó a solidificar y el compuesto del título se aisló en forma de un líquido incoloro (1,55 g, 2,25 mmol, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6H) 3,44 (s, 6H) 3,82 (s, 6H) 4,12-4,17 (m, 2H) 4,94 (s, 4H) 5,22 (dd, J = 5,2, 1,63 Hz, 2H) 6,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,88-7,00 (m, 10H) 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 4H) 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H). MS (ESI) m/z 688 (M+H)+.

Ejemplo 79E

4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)difenol

A una disolución del Ejemplo 79D (1,55 g, 2,25 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) se añadió ácido trifluoroacético (9 ml), 117 mmol) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo bruto se disolvió en 1:1 EtOAc/ disolución saturada de $NaHCO_3$. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (1,0 g, 2,23 mmol, 99%). MS (ESI) *m/z* 448 (M+H)+.

Ejemplo 79F

4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-

nonafluorobutano-1-sulfonato)

A una disolución del Ejemplo 79E (1,0 g, 2,23 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,695 g, 5,0 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (0,86 ml, 4,9 mmol) y la disolución se agitó a 100 °C durante 1 h. La disolución enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (1,63 g, 1,61 mmol, 72%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,17 (s, 9H) 3,42 (s, 6H) 4,10 (dd, J = 5,3, 1,90 Hz, 2H) 5,30 (dd, J = 5,2, 1,9 Hz, 2H) 6,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,99-7,03 (m, 2H) 7,21-7,29 (m, 8H). MS (ESI) m/z 1012 (M+H)+.

Ejemplo 79G

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxi-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

En un tubo a presión se combinaron el Ejemplo 79F (216 mg, 0,21 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (114 mg, 0,45 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (16,3 mg, 0,034 mmol), acetato de potasio (126 mg, 1,28 mmol) y dioxano (2 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 gaseoso durante 30 min. Se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (7,8 mg, 8,54 mmol) y la desgasificación continuó durante 10 min más. El tubo se precintó y se calentó con agitación a 100 °C durante 30 min. La disolución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el filtrado se trató con gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo durante 1 h, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (143 mg, 100%).

Ejemplo 79H

(2S,2'
S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

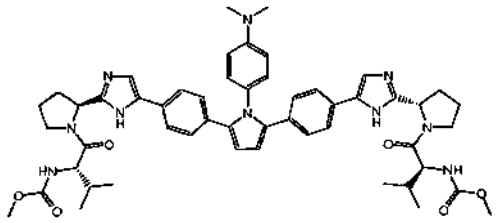
En un tubo a presión se combinaron el Ejemplo 79G (140 mg, 0,21 mmol), (S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 26D) (166 mg, 0,524 mmol), Na_2CO_3 1 M (0,524 ml, 0,524 mmol), EtOH (1 ml), y tolueno (1 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 gaseoso durante 30 min. Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) en diclorometano (15,3 mg, 0,021 mmol) y la desgasificación continuó durante 10 min. El tubo se precintó y se calentó a 100 °C durante 3 h. después se agitó a temperatura ambiente

durante 16 h. La disolución se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con salmuera. se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío*. Se realizó la purificación mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc/hexano para obtener el compuesto del título (119 mg, 0,135 mmol, 64%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,13 (s, 9H) 1,49 (s, 18H) 1,88-2,02 (m, 2H) 2,06-2,22 (m, 4H) 2,99 (s, 2H) 3,33-3,48 (m, 4H) 3,43 (s, 6H) 4,23 (s, 2H) 4,96 (d, J = 5,3 Hz, 2H) 5,29 (d, J = 6,9 Hz, 2H) 6,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,13-7,29 (m, 8H). MS (ESI) *m/z* 886 (M+H)+.

Ejemplo 79I

{(2S)-l-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dimetoxi-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il }carbamato de metilo

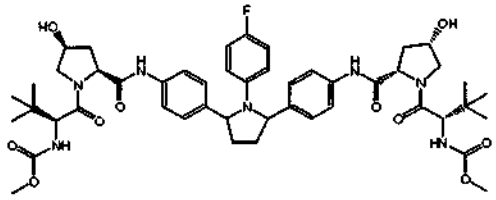
A una disolución del Ejemplo 79H (30 mg, 0,034 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó *a vacío* y después se disolvió en DMSO (0,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina hasta pH 9-10, a continuación ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (14,8 mg, 0.085 mmol) seguido por HATU (32 mg, 0,085 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en CH_3OH (2 ml), se añadió K_2CO_3 sólido y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró *a vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 0-5% CH_3OH/CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (21,6 mg, 0,022 mmol, 63%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,82-2,03 (m, 2H) 2,02-2,24 (m, 4H) 2,32 (br s, 2H), 3,04 (br s, 2H) 3,43 (s, 6H) 3,53-3,65 (m, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,75-3,90 (m, 2H) 4,22 (s, 2H) 4,31 (d, J = 15,7 Hz, 2H) 5,16-5,33 (m, 4H) 5,37 (d, J = 9,1 Hz, 2H) 6,29 (d, J = 8,9 Hz, 2H) 6,94 (s, 2H) 7,16 (s, 2H) 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 4H) 7,31-7,52 (m, 2H) 7,60-7,87 (m, 2H) 10,26 (s, 1H) 10,64 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 1000 (M+H)+.



Ejemplo 80

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(dimetilamino)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 26E y N,N-dimetil-p-fenilenodiamina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G (25% alcohol isopropílico/cloroformo usado para la extracción), y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,94 - 0,75 (m, 12H), 2,04 - 1,78 (m, 6H), 2,21 - 2,03 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 3,38 (s, 1H), 3,53 (s, 6H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 4,10 - 3,96 (m, 2H), 5,04 (dd, J = 2,9, 6,7, 2H), 6,53 - 6,37 (m, 2H), 6,70 - 6,54 (m, 2H), 7,12 - 6,85 (m, 6H), 7,33 - 7,12 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 4H), 12,11 - 11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 923 (M+H)+.



Ejemplo 81

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de metilo

Ejemplo 81A

Ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico

A una disolución de ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (3,9 g, 29,7 mmol) en THF (26,7 ml) y agua (13,3 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (7,14 g, 32,7 mmol) e hidróxido de sodio (2,0 N, 22,9 ml, 45,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la mezcla recibió ácido cítrico al 10% (50 ml) seguido de EtOAc y extracción con agua y salmuera. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 5,31 g (77%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 232 (M+H)+.

Ejemplo 81B

Ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-carboxílico

A una disolución del Ejemplo 81A (5,31, 22,96 mmol) e imidazol (7,82 g, 115 mmol) en diclorometano (106 ml) y DMF (21,3 ml) se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (7,61 g, 50,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se añadió agua (425 ml) y la disolución se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se concentró hasta dar un residuo que se disolvió en un 25% de EtOAc y 75% de hexanos y a continuación se extrajo con salmuera y el extracto orgánico se concentró para dar un sólido. El sólido resultante se disolvió en metanol (65 ml) y aguar (85 ml) a continuación se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,93 g, 46 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadieron agua (106 ml) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta alcanzar un pH de 2. La mezcla se extrajo a continuación con una mezcla de 25% de EtOAc y 75% de hexanos, se secó el extracto orgánico, se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro. MS (ESI) *m/z* 346 (M+H)+.

Ejemplo 81C

(3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((25,55)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(3-(tert-butildimetilsililoxy)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo) y (3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(3-(tert-butildimetilsililoxy)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo)

El producto del Ejemplo 81B (149 mg, 0,432 mmol) y el producto del Ejemplo 5A (50 mg, 0,144 mmol) se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 1F para dar 74 mg (51 %) del compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros. MS (ESI) *m/z* 1002 (M+H)+.

Ejemplo 81D

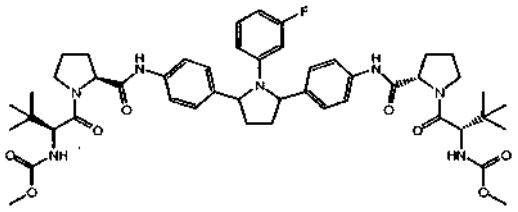
(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida) y (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida)

El producto del Ejemplo 81C (74 mg, 0,074 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (4 ml), agua (0,2 ml) y diclorometano (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró hasta un aceite que se disolvió en 75% $CHCl_3$ y 25% de alcohol isopropílico y a continuación se extrajo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el extracto orgánico se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro. MS (ESI) *m/z* 574 $(M+H)^{1+}$.

Ejemplo 81E

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidina-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de metilo

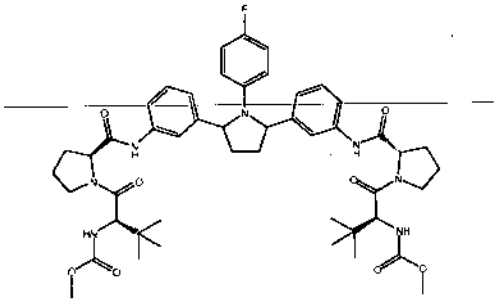
Al producto del Ejemplo 81D (40 mg, 0,072 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (34,1 mg, 0,18 mmol) y HATU (60,2 mg, 0,158 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió base de Hünig (0,063 ml, 0,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con $mgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-10% MeOH en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla 1:1 de estereoisómeros (21 mg, rendimiento del 32%): RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,94 (s, 2 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 4 H), 7,07 (m, 6 H) 6,74 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,15 (dd, J = 9,1-4,4 Hz, 2 H), 5,26 (dd, J = 6,1, 3,3 Hz, 2 H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 4,33 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,19 (m, 2 H), 4,07 (m, 2 H), 3,93 (m, 2 H), 3,48 (s, 6 H), 2,34 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,59 (m, 2 H), 1,20 (m, 2 H), 0,91 (m, 18 H).



Ejemplo 82

([(2S,5S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 1C y 3-fluoroanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 1D, 1E, 1F, 1G, y 1H para proporcionar los compuestos del título. Los diastereómeros trans se separaron del diastereómero cis en la etapa de 4,4'-(1-(3-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina. Datos de los compuestos del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-dg) δ ppm 0,96 (d, J = 2,17 Hz, 18 H), 1,75 - 1,92 (m, 7 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 2,31 - 2,44 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,59 - 3,73 (m, 6 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 4,46 (dd, J = 7,92, 5,31 Hz, 2 H), 4,70 (t, J = 4,66 Hz, 2 H), 6,07 (d, J = 12,90 Hz, 1 H), 6,19 (dd, J = 8,35, 1,63 Hz, 1 H), 6,37 (dt, J = 8,35, 2,06 Hz, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 7,08 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,26 Hz, 4 H), 7,60 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 10,07 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 885 (M+H)+.



Ejemplo 83

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbarimoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3.3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 83A

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

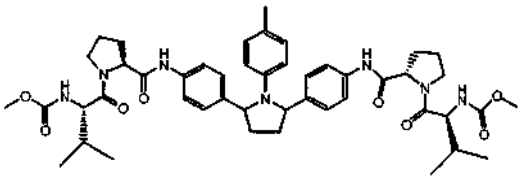
La fracción etérea de la elaboración del Ejemplo 55F se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-30%EtOAc/diclorometano) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. MS (ESI) *m/z* 742 (M+H)+.

Ejemplo 83B

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3.3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 83A se procesó de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplos 55G y 55H para dar el compuesto del título (0,18 g, 27%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,97 (d, J = 4,5, 18H), 1,73 - 1,60 (m, 2H), 1,92 - 1,75 (m, 5H), 2,05 - 1,92 (m, 3H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 3,54 (d, J = 1,5, 6H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 4,21

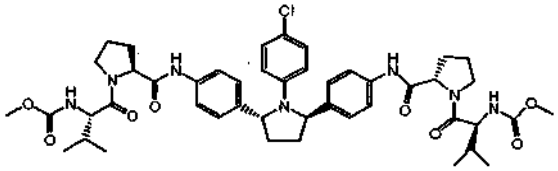
(d, J = 8,9, 2H), 4,50 - 4,37 (m, 2H), 5,14 (d, J = 5,7, 2H), 6,30 - 6,19 (m, 2H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,7, 2H), 7,09 (d, J = 8,7, 2H), 7,23 (t, J = 7,9, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,1, 2H), 10,07 - 9,96 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)+, 882 (M-H)+.



Ejemplo 84

([(2S,5S)-1-(4-metilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-metilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 34D, y 34E, sustituyendo 4-metilanilina por 4-terc-butilanilina. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 6 H), 1,61 - 1,65 (m, 2 H), 1,82 - 2,01 (m, 8 H), 2,03 (s, 3 H), 2,09 - 2,16 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,77 - 3,84 (m, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 4,40 - 4,45 (m, 2 H), 5,14 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 6,13 - 6,18 (m, 2 H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,08 - 7,14 (m, 4 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 4 H), 9,98 (s, 2 H); MS *m/z* 852,3 $(M+H)^+$.



Ejemplo 85

([(2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 85A

1-(4-clorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 1B (0,50 g, 1,51 mmol) se suspendió en CH_2Cl_2 (15 ml). Se añadió trietilamina (0,626 ml, 4,51 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó durante 30 min, y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,293 ml, 3,76 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h y después se concentró *a vacío* para dar un sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en DMF (6 ml), se añadió 4-cloroanilina (1,92 g, 15,05 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y una disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-12% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (0,226 g, 35%).

Ejemplo 85B

4,4'-(trans-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

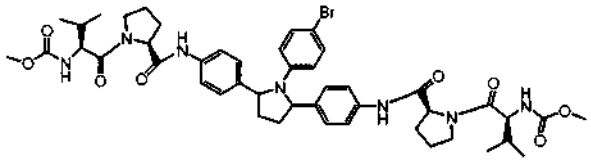
A una disolución del producto del Ejemplo 85A (0,214 g, 0,505 mmol) en EtOH (2,52 ml) y THF (2,52 ml) se añadió óxido de platino (IV) (0,115 g, 0,505 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta bajo 1 atm (101 kPa) de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró por Celite, y el filtrado se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-12% EtOAc en hexano para obtener una mezcla del compuesto del título y algo de producto declorado (4,4'-(trans-1-fenilpirrolidina-2,5-diil)dianilina).

Ejemplo 85C

([(2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-

metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 85B se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 34C, 34D, y 34E para obtener los compuestos del título sin el producto declorado. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,84 - 0,89 (m, 6 H), 0,89 - 0,94 (m, 6 H), 1,61 - 1,66 (m, 2 H), 1,80 - 2,03 (m, 8 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 3,74 - 3,84 (m, 2 H), 4,01 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,36 - 4,44 (m, 2 H), 5,16 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 6,21 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,08 - 7,13 (m, 4 H), 7,26 - 7,31 (m, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 4 H), 9,99 (s, 2 H). MS *m/z* 872,3 (M+H)+.



Ejemplo 86

([(2S,5S)-1-(4-bromofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil [(2 S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5RJ-1-(4-bromofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis-{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 86A

1-(4-bromofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 1C (0,7 g, 1,433 mmol) y 4-bromoanilina (2,54 g, 14,33 mmol) se suspendieron en DMF (6 ml) y se agitaron a 50 °C durante la noche. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2x50 ml) seguido por lavado con salmuera después se secó con mgSO_4, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 2-50% de acetato de etilo en hexano para obtener el compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros (74,4 mg, rendimiento del 11 %).

Ejemplo 86B

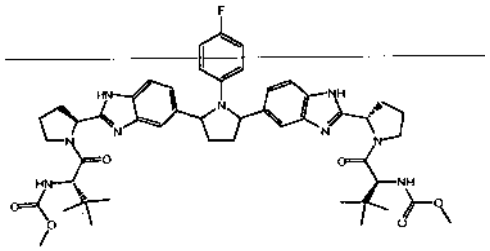
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-bromofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 86A se procesó de acuerdo con el método de los Ejemplos 1E, 1F, y 1G para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 86C

([1-(4-bromofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

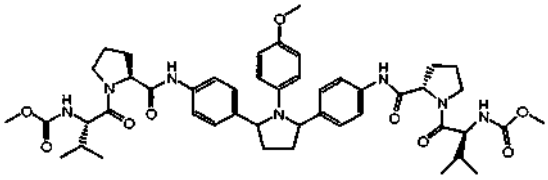
El producto del Ejemplo 86B (78,0 mg, 0,129mmole) se combinó con EDAC (67,0 mg, 0,347 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (49,0 mg, 0,323 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (61,0 mg, 0,346 mmol) en dimetilformamida (1,4 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se añadió diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,645 mmol). La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente seguido por reparto entre acetato de etilo (20 ml) y agua (5 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 ml) después se secó con mgSO_4. se filtró y se evaporó a sequedad. El producto bruto se sometió a cromatografía HPLC en fase inversa (C_{18}) proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de (trans) diastereómeros (0,045g, rendimiento del 38%) en forma de un sólido de color crema. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,72 - 1,03 (m, 12 H) 1,65 (s, 2 H) 1,79 - 2,19 (m, 11 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,67 (m, 2 H) 3,75 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,92, 4,88 Hz, 2 H) 5,08 - 5,25 (m, 2 H) 6,19 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 7,16 Hz, 4 H) 7,31 (dd, J = 8,29, 3,96 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J = 8,46, 1,52 Hz, 4 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z*@916.6 (M+H)+.



Ejemplo 87

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin- 1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

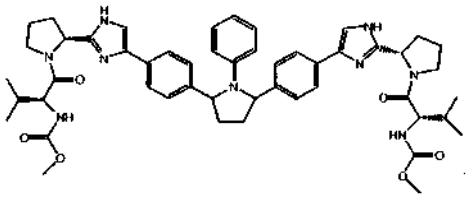
El producto del Ejemplo 29G (0,045 g, 0,084 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,037 g, 0,193 mmol), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,336 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,028 g, 0,185 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,035 g, 0,185 mmol) se combinaron en 2 ml de DMF y se agitaron durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó 3 x 20 ml con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El material bruto se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Isco Gold de 4 g eluyendo con MeOH al 1,5-8% en cloruro de metileno. Una segunda cromatografía preparativa en fase inversa C-18 eluyendo con una mezcla 9:1 de agua/acetonitrilo -> 100% acetonitrilo da como resultado el compuesto del títulos (29 mg, 28%; mezcla de trans-diastereómeros) en forma de un polvo color castaño claro. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,84 - 0,95 (m, 18 H) 1,21 - 1,46 (m, 4 H) 1,75 - 2,27 (m, 8 H) 3,56 (s, 6 H) 3,86 (t, J = 5,26 Hz, 4 H) 4,22 (dd, J = 8,57, 4,45 Hz, 2 H) 5,15 - 5,24 (m, 2 H) 5,53 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 6,30 (dd, J = 9,11-4,34 Hz, 2 H) 6,75 - 6,83 (m, 2 H) 7,29 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,69 (d, J = 7,37 Hz, 2 H). MS (ESI+) *m/z* 879 (M+H)+.



Ejemplo 88

([(2S,5S)-1-(4-metoxifenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-metoxifenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 34D, y 34E, sustituyendo 4-metoxianilina por 4-tert-butilanilina. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 6 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,81 - 2,04 (m, 8 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 3,52 (s, 9 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 3,77 - 3,85 (m, 2 H), 4,02 (t, 2 H), 4,39 - 4,46 (m, 2 H), 5,12 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 6,18 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 4 H), 7,28 - 7,34 (m, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 4 H), 9,97 (s, 2 H); MS *m/z* 868,5 $(M+H)^+$.



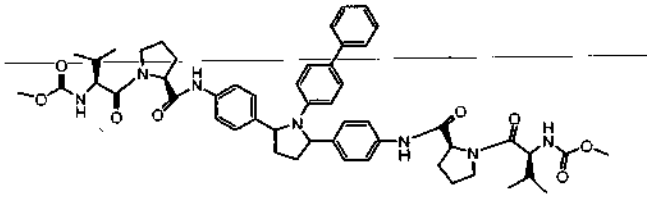
Ejemplo 89

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenilpirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2- il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3- metilbutanoil

}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-fenilpirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

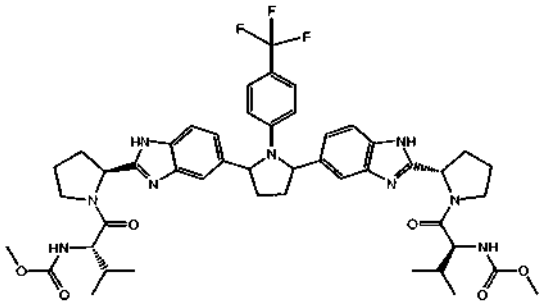
Los trans-diastereómeros obtenida en el Ejemplo 59B (8,5 mg, 0,0107 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (4,67 mg, 0,027 mmol) y HATU (8,9 mg, 0,023 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió base de Hünig (0,015 ml, 0,085 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó con $mgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 5,0 mg (53%) del compuesto del título en forma de mezcla de trans-diastereómeros. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 14,45 (bs, 2 H), 7,97 (s, 2 H), 7,66 (m, 4 H), 7,38 (m, 4H), 7,31 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 6,92 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,43 (m, 1 H), 6,28 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 5,37 (m, 2H), 5,09 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,09 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,81 (m, 6 H), 3,53 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 2,08 (m, 2 H), 2,02 (m, 6 H), 1,85 (m, 2 H), 0,85 (m, 2 H), 0,80 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 884 (M+H)+.

Ejemplo 90



([(2S,5S)-1-(bifenil-4-il)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(bifenil-4-il)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 86C (24,9 mg, 0,027mole) disuelto en una disolución de THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se combinó en un tubo de microondas con ácido fenilborónico (6,90 mg, 0,054 mmol), fosfato de potasio tribásico (13,37 mg, 0,063 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paladio (1,42 mg, 2,17 µmole). El tubo se precintó y se burbujeó nitrógeno a su través a temperatura ambiente durante cinco minutos. Todas las líneas de gas se retiraron posteriormente y el matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite a 50 °C y se calentó durante dos horas y media. El contenido del tubo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y salmuera (1 ml) La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 1 ml) después se secó con $mgSO_4$. se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc - hexano y progresando a (75% EtOAc-hexano) + 3% metanol para proporcionar como una mezcla 1:1 de (trans) diastereómeros, el compuesto del título (18,6 mg, rendimiento del 75%) en forma de un sólido de color crema. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,99 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,77 - 2,19 (m, 11 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, 2 H) 3,96-4,08 (m, 2 H) 4,44 (d, J = 4,99 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,35 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 7,26 Hz, 5 H) 7,24 - 7,34 (m, 6 H) 7,45 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 7,81 Hz, 4 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z*@ 915,1 (M+H)+, *m/z*@ 972.3 (M+CH_3CN+NH_4)+.



Ejemplo 91

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 91A

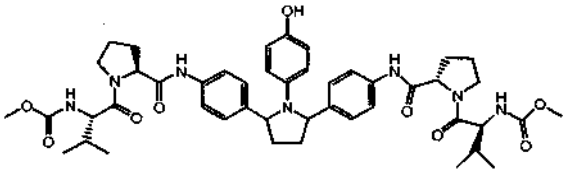
Cloruro de (2S,2'S)-2,2'(6,6'-(1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil))dipirrolidinio

Ejemplo 28C y 4-trifluorometilanilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 28D-28J para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de los estereoisómeros cis y trans.

Ejemplo 91B

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 91A (mezcla 1:1 de los isómeros cis y trans), 0,018 g, 0,027 mmoles, HOBt (0,013 g, 0,082 mmoles, EDAC (0,016 g, 0,082 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,014 g, 0,082 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 20 ml y se disolvieron en 1 ml de DMF a temperatura ambiente, se añadió 4- metilmorfolina (0,015 ml, 0,137) y la solución resultante transparente de ligero color marrón se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se analizó mediante LC-MS y se determinó que había transcurrido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con 10% $NaHCO_3$ y 10% NaCl, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando el compuesto del título como un sólido de color marrón claro. El material se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 um 100A AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (0-0,5 min 10% A, 0,5-7,0 min gradiente lineal 10-95% A, 7,0-10,0 min 95% A, 10,0-12,0 min gradiente lineal 95-10% A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron a sequedad *a vacío* dejando el compuesto del título como un sólido de color castaño (11 mg, 44%) y una mezcla de diastereómeros cis y trans. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,67 - 0,94 (m, 12 H) 1,95 (m, 18 H) 3,79 - 3,89 (m, 6 H) 4,10 (s, 2 H) 5,19 (s, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,45 (s, 2 H) 7,28 (s, 4 H) 7,47 (s, 4 H) 7,69 (s, 4 H), 12,1(b), 2H)ESI+(*m/z*):900,6, ESI-(*m/z*):898,8.

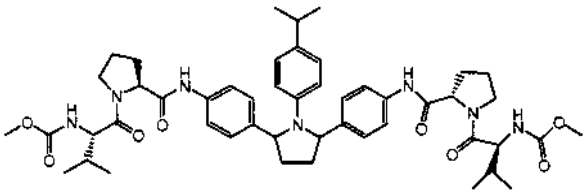


Ejemplo 92

([(2S,5S)-1-(4-hidroxifenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-hidroxifenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

A una disolución del producto del Ejemplo 88 (0,050 g, 0,058 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -78 °C se añadió una disolución 1,0 M de tribromuro de boro en CH_2Cl_2 (0,29 ml, 0,29 mmol). La disolución resultante de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 4 h, y después se calentó a ta y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-7,5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (5,5 mg, 12%) como una mezcla de diastereómeros trans. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 - 0,90 (m, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 6 H), 1,58 - 1,63 (m, 2 H), 1,82 - 2,04 (m, 8 H),

2,08 - 2,19 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,77 - 3,84 (m, 2 H), 4,02 (t, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,40 - 4,46 (m, 2 H), 5,08 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 6,08 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,08 - 7,13 (m, 4 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 4 H), 8,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 9,96 (s, 2 H); MS *m/z* 854,4 (M+H)+.

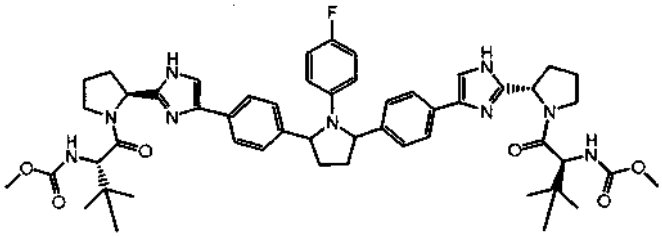


Ejemplo 93

({(2S,5S)-1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-o

xobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ({(2R,5R)-1-[4-(propan-2-il)fenil]pirrolidina-2,5- diil}bis {benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

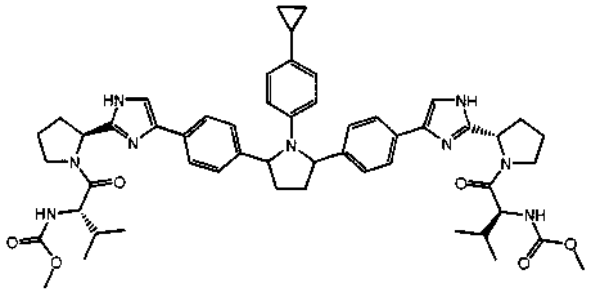
El compuesto del título se preparó como una mezcla de diastereómeros trans usando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 34D, y 34E, sustituyendo 4-isopropilanilina por 4-tert-butilanilina. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, J = 5,8, 5,8 Hz, 6 H), 0,90 - 0,96 (m, 6 H), 1,02 - 1,06 (m, 6 H), 1,60 - 1,65 (m, 2 H), 1,81 - 2,04 (m, 8 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 3,52 (s, 6 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 3,76 - 3,85 (m, 2 H), 4,02 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,40 - 4,45 (m, 2 H), 5,14 (d, J = 6,5 Hz, 2 H), 6,15 - 6,20 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,09 - 7,16 (m, 4 H), 7,29 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,52 (m, 4 H), 9,97 (s, 2 H); MS *m/z* 880,5 (M+H)+.



Ejemplo 94

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1 -oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}- 1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 45D (28 mg, 0,048 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 45E, sustituyendo el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico por el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico, para obtener el compuesto del título (18 mg, 41%) como una mezcla de diastereómeros. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 (s, 9 H), 0,87 (s, 9 H), 1,70 - 1,81 (m, 2 H), 1,94 - 2,25 (m, 6 H), 2,34 - 2,44 (m, 2 H), 3,55 (s, 6 H), 3,72 - 3,95 (m, 4 H), 4,19 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,09 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 5,35 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 6,26 (dd, J = 9,1-4,4 Hz, 2 H), 6,81 (t, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 4 H), 7,68 (dd, J = 7,8, 5,4 Hz, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 14,46 (s a, 2 H); MS *m/z* 930,8 (M+H)+.



Ejemplo 95

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-cydopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 95A

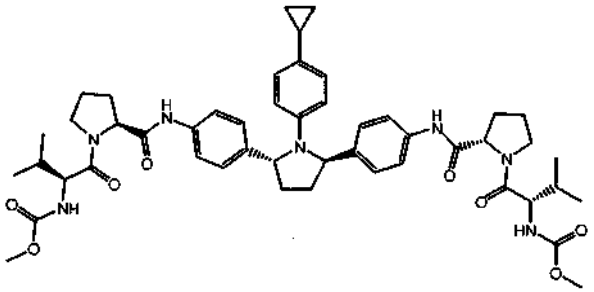
(S)-4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol) y (S)-4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2- il)-1H-imidazol)

El producto del Ejemplo 68C (1,27 g, 1,568 mmol) se disolvió en diclorometano (12 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol) lentamente. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 10%). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 diastereómeros y se obtuvo como una mezcla racémica de diastereómeros trans (510 mg, 53%).

Ejemplo 95B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

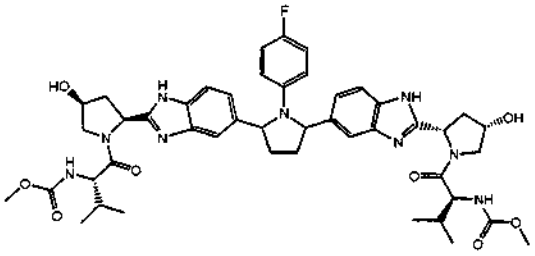
El producto del Ejemplo 95A (150 mg, 0,246 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (86 mg, 0,492 mmol), 4-metilmorfolina (0,216 ml, 1,968 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (104 mg, 0,541 mmol) e hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (83 mg, 0,541 mmol) se combinaron en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 4%) para obtener el compuesto del título (78 mg, 34%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- D6) δ ppm 0,35 - 0,41 (m, 2 H) 0,65 - 0,72 (m, 2 H) 0,81 - 0,92 (m, 12 H) 1,58 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 - 2,03 (m, 6 H) 2,07 - 2,17 (m, 4 H) 2,24 - 2,30 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,74 - 3,82 (m, 4 H) 4,04 (t, J = 7,86 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J = 6,72, 2,93 Hz, 2 H) 5,14 - 5,26 (m, 2 H) 6,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,64 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,10 - 7,30 (m, 6 H) 7,34 - 7,69 (m, 6 H) 11,64 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924,8 (M+H)+.



Ejemplo 96

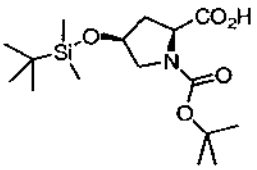
([(2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 38A y 4-ciclopropilanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 66D, y 66E para proporcionar el compuesto del título (62 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,36 - 0,46 (m, 2 H) 0,63 - 0,77 (m, 2 H) 0,87 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,92 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,52 - 2,46 (m, 15 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,66 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 2 H) 4,02 (t, J = 8,46 Hz, 2 H) 4,42 (dd, J = 8,02, 4,88 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 6,14 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,65 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,10 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,30 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,97 (s, 2H). MS (APCI) *m/z* 878 (M+H)+.



Ejemplo 97

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-hidroxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-hydroxy-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



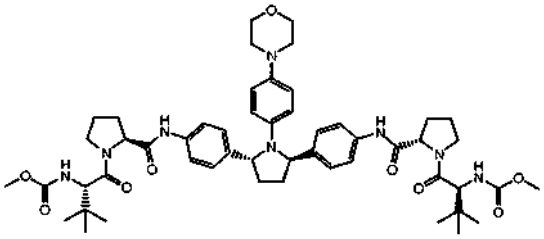
Ejemplo 97A

Ácido (2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonil)-4-(tert-butildimetilsililoxi)pirrolidina-2-carboxílico

Ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (5,31 g, 22,96 mmol) e imidazol (7,82 g, 115 mmol) se combinaron en diclorometano (106 ml) y dimetilformamida (22 ml) a temperatura ambiente y se trataron con una adición en porciones de terc-butilclorodimetilsilano (7,61 g, 50,5 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas y a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de metilo y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 97B

El producto del Ejemplo 29D (0,906 g, 2,62 mmol) se procesó como en los Ejemplos 29E, 29F, 29G, y 29H, sustituyendo Ejemplo 97A por S-Boc-prolina en la etapa 29E para obtener los compuestos del título (0,012 g, 13%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,69 - 0,85 (m, 12 H) 1,27 - 1,39 (m, 1 H) 1,53 (dt, J = 21,31, 6,64 Hz, 1 H) 1,71 (s, 4 H) 1,80 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,68 (t, J = 10,63 Hz, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,38 (s, 2 H) 6,19 - 6,38 (m, 4 H) 6,74 (d, J = 2,60 Hz, 2 H) 7,08 (s, 2 H) 7,21 - 7,36 (m, 4 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 12,21 - 12,38 (m, 2 H); MS TFA+ *m/z* 882,5 (M+H)+.



Ejemplo 98

({(2R,5R)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 98A

4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)morfolina

El producto del Ejemplo 38A y 4-morfolinoanilina se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 1D usando NMP como disolvente para dar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 475 (M+H)+.

Ejemplo 98B

4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

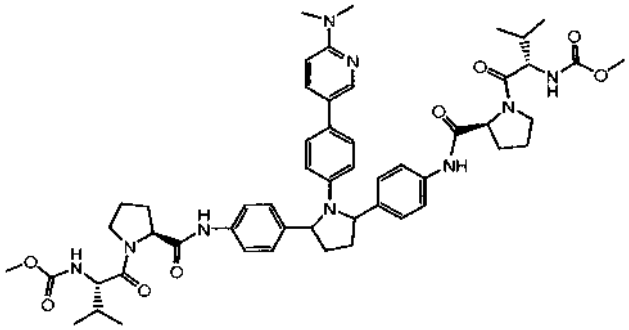
El producto del Ejemplo 98A en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió a Ra-Ni (humedecido con agua, A-7000, 0,8 g, 12,63 mmol) en un frasco presurizado de 50 ml y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo 30 psi (206,7 kPa) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para dar el compuesto del título (0,31 g, 44%). MS (DCI) *m/z* 415 $(M+H)^+$.

Ejemplo 98C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-morpholinofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 98B se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 55F, 55G, y 26J (con el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,93 (d, J = 20,5, 17H), 1,92 - 1,79 (m, 4H), 2,05 - 1,93 (m, 3H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,43 (t, J = 6,1, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,68 - 3,58 (m, 6H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,9, 2H), 4,43 (dd, J =

7,9, 5,3, 2H), 5,12 (d, J = 6,3, 2H), 6,17 (d, J = 9,1, 2H), 6,60 (d, J = 9,1, 2H), 7,07 (d, J = 8,8, 2H), 7,11 (d, J = 8,5, 4H), 7,48 (d, J = 8,5, 4H), 9,98 (s, 2H). Impureza RMN ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1,63 (d, J = 5,6, 2H), 3,17 (d, J = 5,3, 3H), 4,09 (c, J = 5,3, 1H). MS (ESI) *m/z* 952 (M+H+).



Ejemplo 99

([(2S,5S)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 99A

5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina

El producto del Ejemplo 86A (25,7 mg, 0,055 mmol) se combinó en un tubo de microondas con el ácido 6-(dimetilamino)piridina-3-ilborónico (17,49 mg, 0,105 mmoles), fosfato de potasio tribásico (24,70 mg, 0,116 mmoles) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paladio (2,504 mg, 3,84 mmoles). El tubo se precintó y se añadió una mezcla disolvente de THF (2 ml) y agua (0,6 ml) *con* una jeringa. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno a temperatura ambiente durante tres minutos, periodo durante el cual la disolución se volvió de color negro. El análisis cromatográfico indicó que la reacción se había completado. El contenido del tubo de microondas se repartió entre salmuera (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). El agua se eliminó y la fase orgánica se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice desde 2 hasta 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg, rendimiento del 96%) como un sólido de color naranja en forma de una mezcla de estereoisómeros. MS ESI(+) *m/z* @ 510,4 (M+H)+.

Ejemplo 99B

4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 99A (26,8 mg, 0,053 mmol) se disolvió en THF (526 µL) en un matraz de fondo redondo al que se añadió posteriormente etanol (526 µL) dando como resultado un precipitado de color amarillo. A esta suspensión se añadió óxido de platino (IV) (3,16 mg, 0,014 mmoles). El matraz se tapó con un septo y el contenido se desgasificó a vacío por tres veces. Se introdujo hidrógeno *por* un globo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas y media. La mezcla de reacción se filtró a vacío a través de una almohadilla de arena y Celite, que se lavó con THF hasta que el filtrado fue u.v.(-). El filtrado se concentró *a vacío* para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo como un sólido de color blanco en forma de una mezcla de estereoisómeros. MS ESI(+), *m/z* @ 450,7 (M+H)+.

Ejemplo 99C

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 99B (23,83 mg, 0,053 moles) se hizo reaccionar con el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina- 2-carboxílico (27,8 mg, 0,129 mmol) como se describe en el Ejemplo 1F con modificaciones poco importantes. El producto bruto se recuperó por reparto de la mezcla de reacción entre acetato de etilo (10 ml) y agua (3 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x3 ml), se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de 2-100% de acetato de etilo en hexano proporcionó el compuesto del título (32,6 mg, rendimiento del 73%) como un sólido de color crema en forma de una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 99D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidina-2-carboxamida

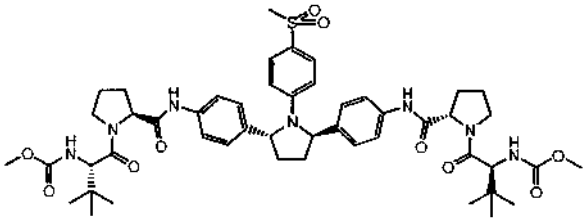
El producto del Ejemplo 99C (32,6 mg, 0,039 mmoles) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (0,071 ml, 0,927mmoles) tal como se describen en el Ejemplo 1G para proporcionar el compuesto del título (22,5 mg, rendimiento del 90%) como un sólido de color crema en forma de una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 99E

([(2S,5S)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-{4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

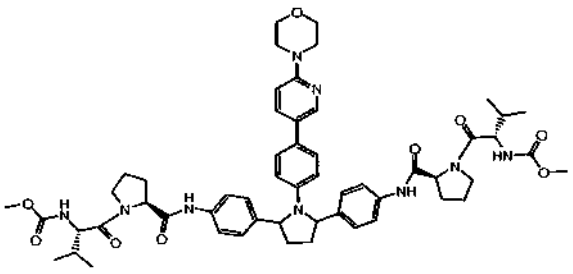
El producto del Ejemplo 99D (22,5 mg, 0,035mmole) se hizo reaccionar con el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,41 mg, 0,111mmole) como se describe en el Ejemplo 86C. La cromatografía en gel de sílice (10% de acetato de etilo / 90% de hexano hasta 100% de acetato de etilo / 4% de metanol) proporcionó el compuesto del título (14,5 mg, rendimiento del 43,3%), un sólido de color naranja que se oscureció un poco al reposar, como una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,99 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,76 - 2,24 (m, 11 H) 2,98 (s, 6 H) 3,52 (s, 6 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, J = 9,54 Hz, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 4,36 - 4,47 (m, 2 H) 5,19 - 5,27 (m, 2 H) 6,30 (s, 2 H) 6,58 (d, J = 9,00 Hz, 1 H) 7,17 (t, J = 8,08 Hz, 4 H) 7,30 (d, J = 8,02 Hz, 3 H) 7,52 (d, J = 7,37 Hz, 4 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z* @ 959,4 (M+H)+.

Ejemplo 100



({(2R,5R)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 38A y 4-(metilsulfonil)anilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 98A, 98B, 55F, 55G, y 26J (con el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico; disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (55 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,96 (d, J = 5,1, 18H), 1,24 (s, 1H), 1,69 (d, J = 5,7, 2H), 2,04 - 1,74 (m, 7H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,54 (s, 6H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,9, 2H), 4,43 (dd, J = 7,8, 5,4, 2H), 5,32 (d, J = 6,1, 2H), 6,39 (d, J = 9,0, 2H), 7,08 (d, J = 8,8, 2H), 7,15 (d, J = 8,6, 4H), 7,43 (d, J = 9,0, 2H), 7,53 (d, J = 8,6, 4H), 10,03 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 966 (M+Na)+, 943 (M-H)+.

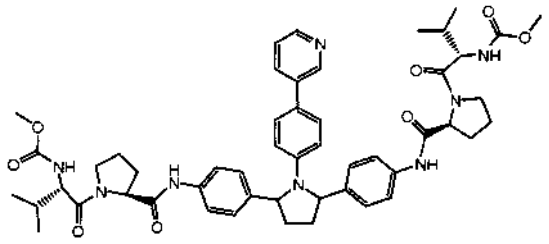


Ejemplo 101

([(2S,5S)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-{4-[6-(morpholin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina se procesaron usando

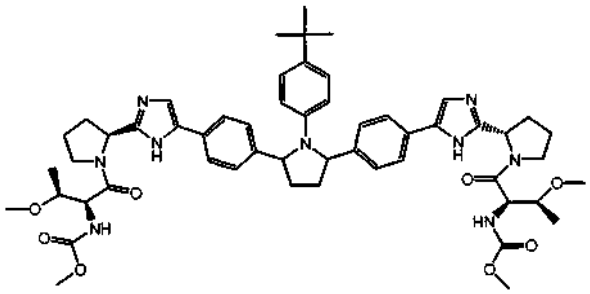
secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G, y 86C para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros trans. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 1,00 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,75 - 2,20 (m, 11 H) 3,36 - 3,41 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,65 (m, 2 H) 3,65 - 3,72 (m, 4 H) 3,79 (s, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,36 - 4,48 (m, 2 H) 5,24 (s, 2 H) 6,32 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 9,00 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 4 H) 7,21 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 7,48 Hz, 4 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z* @ 1000,6 (M+H)+.



Ejemplo 102

({(2S,5S)-1-[4-(piridin-3-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ({(2R,5R)-1-[4-(piridin-3-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

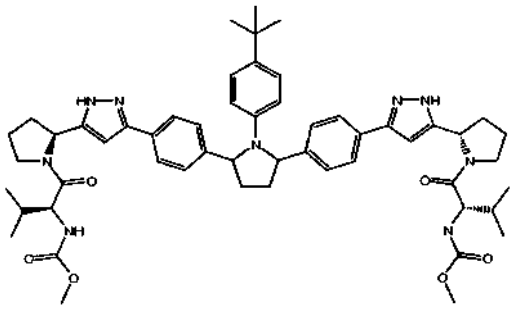
Ejemplo 86A y el ácido piridin-3-ilborónico se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G, y 86C para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros trans (35,8 mg). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71 - 1,05 (m, 11 H) 1,68 (s, 2 H) 1,87 (s, 8 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,67 (m, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,02 (d, J = 1,73 Hz, 2 H) 4,43 (dd, J = 7,97, 4,93 Hz, 2 H) 5,26 (d, J = 6,29 Hz, 2 H) 6,37 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,17 (dd, J = 8,57, 1,95 Hz, 4 H) 7,28 - 7,36 (m, 5 H) 7,52 (d, J = 7,81 Hz, 4 H) 7,82 - 7,87 (m, 1 H) 8,36 (dd, J = 4,72, 1,36 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 10,00 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z* @ 915,6 (M+H)+



Ejemplo 103

[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-0-metil-D-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y [(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-0-metil-D-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 201A (0,122 g, 0,639 mmol), y HOBt (0,098 g, 0,639 mmol) se combinaron y se disolvieron en 2 ml de DMF y a continuación se enfriaron en un baño de hielo entre 0-5 °C. A esta disolución se añadió EDAC (0,123g, 0,639 mmol) seguido por 4-metilmorfolina (0,211 ml, 1,917 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, a continuación se añadió gota a gota la mezcla de los productos del Ejemplo 42F (0,2 g, 0,320 mmol), en DMF (2 ml) con un lavado de DMF (1 ml). El pH de la disolución se ajustó con una cantidad adicional de 4-metilmorfolina (0,1 ml, 0,96 mmoles) y la mezcla se agitó durante un total de 90 minutos en un baño de hielo. La mezcla de reacción se analizó mediante LC-MS a los 90 min y se determinó que había transcurrido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 25 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con otros 100 ml de EtOAc. El combinado de extractos orgánicos se lavó con una disolución que contenía 10% $NaHCO_3$ y 10% NaCl, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un aceite de color púrpura. El aceite se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95:5 durante 25 minutos. Los compuestos del título se aislaron como un sólido de color amarillo claro, 60 mg, 19%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,86 (m, 2 H) 1,00 - 1,18 (m, 15 H) 1,27 (m, 2 H) 1,70 (m, 5 H) 1,99 (m, 2H) 2,15 (m, 4 H) 3,18 (d, J = 10,08 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,27 (m, 2 H) 5,06 (m, 2 H) 5,21 (d, 2 H) 6,21 (d, 2 H) 6,94 (d, 2 H) 7,17 (d, 2 H) 7,29 (d, 2 H) 7,38 (d, J = 1,73 Hz, 2 H) 7,51 (d, 2 H) 7,62 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 11,68 (s, 2 H), 12,01 (m, 2H); ESI+: 972,6



Ejemplo 105

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pyrazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-pirazol-5- il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 105A

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirrolidina

A un tubo de microondas secado en un horno (Tamaño M, 5 ml) purgado con nitrógeno, se añadió en producto del Ejemplo 42C (340 mg, 0,662 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18,60 mg, 0,026 mmol), THF (2 ml), y trietilamina (2 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se añadió yoduro de cobre(I) (2,52 mg, 0,013 mmol), la mezcla de color amarillo se agitó durante 2 min, a continuación se burbujeó nitrógeno durante 15 min. Se añadió trimetilsililacetileno (0,374 ml, 2,65 mmol), se precintó el tubo de reacción con un tapón con precinto de aluminio, y se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (18,60 mg) recientemente preparado, 0,026 mmol) y yoduro de cobre(I) (2,52 mg, 0,013 mmol), se añadió más cantidad de trimetilsililacetileno (0,374 ml, 2,65 mmol), y el calentamiento continuó a 80 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et_2O (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentraron mediante evaporación rotativa hasta obtener una espuma ligera de color castaño (470 mg). Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, Et_2O al 2% en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (324 mg, 89%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 548 (M+H)+.

Ejemplo 105B

1-(4-tert-butilfenil)-2,5-bis(4-etinilfenil)pirrolidina

Se disolvió el producto del Ejemplo 105A (322 mg, 0,588 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió TBAF 1M en THF (1,322 ml, 1,322 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 min. La reacción se oscureció inmediatamente tras la adición, y siguió con un color oscuro durante la totalidad de la reacción. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, el residuo se disolvió en Et_2O (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentraron mediante evaporación rotativa hasta obtener una espuma ligera de color castaño (289 mg). Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 3,8 cm x 14 cm, 20% CH_2Cl_2/hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (176 mg, 74%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 404 (M+H)+.

Ejemplo 105C

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(1-(4,1-fenileno))bis(1-(N-Boc-(S)-pirrolidin-2-il)prop-2-in-1-ona

En un matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama, se disolvió el producto del Ejemplo 105B (94,3 mg, 0,234 mmol) en THF anhidro (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C,, se añadió n-BuLi 1,6 M en hexanos (0,365 ml, 0,584 mmol) lentamente gota a gota *con* una jeringa, y la disolución de color amarillo verdoso se agitó durante 1 h a -78 °C. En otro matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama purgado con nitrógeno se preparó una disolución de N'-metoxi-N'-metilamida de N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina (166 mg, 0,631 mmol) en THF anhidro (1 ml), y se enfrió a -78 °C. La mezcla del dianión se añadió gota a gota *con* una jeringa hermética provista de una aguja 16G a la disolución de amida de Weinreb y se agitó a -78 °C durante 30 min, el baño de acetona-hielo seco se sustituyó por un baño de agua-hielo, y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. la mezcla turbia de color amarillo se convirtió en una disolución de color amarillo oscuro. La disolución se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), se extrajo con Et_2O (2 x 25 ml), el

combinado de extractos etéreos se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un aceite de color amarillo (214 mg). Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, gradiente de 5% a 7% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (77 mg, 41%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 798 (M+H)+, 1595 (2M+H)+.

Ejemplo 105D

(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-pirazol-5,3-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 105C (75 mg, 0,094 mmol) en EtOH anhidro absoluto (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió hidrato de hidrazina (0,023 ml, 0,235 mmol), y la disolución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, el aceite de color amarillo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (2 x 5 ml), se redisolvió en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos, se concentró, y el sólido de color amarillo claro se secó *a vacío*. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 4% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 mg). 76%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 826 (M+H)+, 848 (M+Na)+.

Ejemplo 105E

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(5-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-pirazol

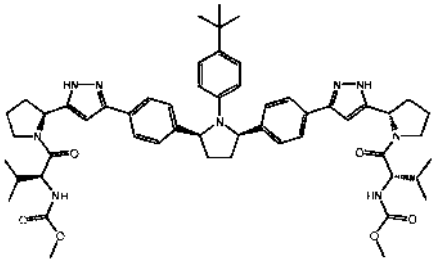
Se disolvió el producto del Ejemplo 105D (57,5 mg, 0,070 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa, el residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos, se concentró hasta obtener un residuo de color amarillo, y se secó *a vacío* (83 mg). La sal de TFA sólida se disolvió en MeOH (7 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se trató con una resina Amberlite IRA-400(OH) prelavada (H_2O y MeOH) y seca (750 mg, ~15 equiv de OH^- basado en ~1,4 mequiv/g de resina seca) y se agitó a 25 °C durante 2 h}. Se filtró a vacío en un embudo Buchner y la resina se lavó abundantemente con MeOH. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria, el residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos, y se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (41 mg, 94%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 626 (M+H)+, 1251 (2M+H)+.

Ejemplo 105F

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-fert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5R)-1-(4-fert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

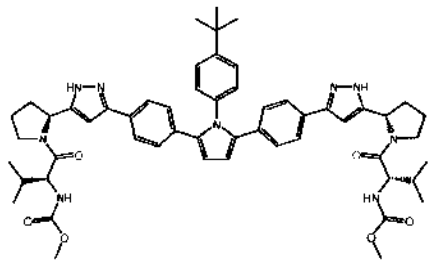
En un matraz de fondo redondo de 10 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió el producto del Ejemplo 105E (39,7 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidro (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3- metilbutanoico (23,89 mg, 0,136 mmol), HOBt hidrato (21,37 mg, 0,140 mmol), EDAC (27,3 mg, 0,140 mmol), y N-metilmorfolina (0,021 ml, 0,190 mmol). Se retiró el baño de hielo y la disolución de color amarillo oscuro se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotativa hasta obtener un sólido de color melocotón (63 mg). El material bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, 5% MeOH/CH_2Cl_2) para dar una mezcla 1:1.25 de productos trans:cis (34 mg, pureza del 94%). El residuo se disolvió en una mezcla 1:1 v/v de DMSO/MeOH (2 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 90:10 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 100% de AcCN a 20 ml/min. Las fracciones que contenía una mezcla de los diastereómeros trans se concentraron mediante evaporación rotativa, el residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (5 veces), y se secó *a vacío* para dar los compuestos del título como un sólido de color crema (12 mg, 16%). RMN ^1H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,94 (m, 12 H), 1,10 (s, 9 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H), 1,71 (d, J = 5,42 Hz, 2 H), 1,82 - 2,17 (m, 9 H), 3,53 (s, 6 H), 3,70 - 3,85 (m, 4 H), 4,05 (t, J = 8,08 Hz, 2 H), 5,09 - 5,19 (m, 2 H), 5,26 (d, J = 5,96 Hz, 2 H), 6,22 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 6,39 (d, J = 1,30 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,20-7,31 (m, 6 H), 7,62 (d, J = 7,92 Hz, 4 H); MS (ESI+) *m/z* 940 (M+H)+.

Ejemplo 106



{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butyifenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

De la separación mediante HPLC preparativa del Ejemplo 105F se obtuvo el compuesto del título (cis) como un sólido de color amarillo (16 mg, 21%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 12 H), 1,14 (s, 9 H), 1,17 - 1,31 (m, 2 H), 1,80 - 2,18 (m, 11 H), 3,35 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 3,54 (s, 6 H), 3,72 - 3,85 (m, 4 H), 4,06 (t, J = 8,29 Hz, 2 H), 4,71 - 4,79 (m, 2 H), 5,13 - 5,20 (m, 2 H), 6,35 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 6,43 (s, 2 H), 7,03 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,24 Hz, 4 H), 7,71 (d, J = 7,59 Hz, 4 H); MS (ESI+) *m/z* 940 (M+H)+.

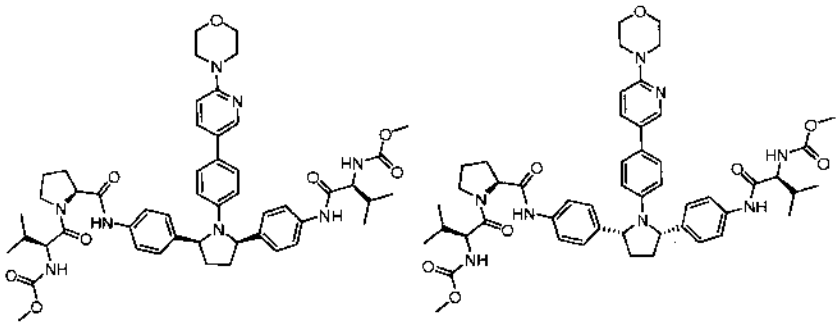


Ejemplo 107

{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-pirazol-3-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió el producto del Ejemplo 105E (5,1 mg, 8,15 mmol) en DMF anhidro (400 µl) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3- metilbutanoico (3,07 mg, 0,018 mmol), HOBt hidrato (2,75 mg, 0,018 mmol), EDAC (3,51 mg, 0,018 mmol), y N-metilmorfolina (2,69 µL, 0,024 mmol). Se retiró el baño de hielo y la disolución de color amarillo oscuro se agitó a 25 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido de color amarillo (9,6 mg). Se disolvió en una mezcla 1:1 v/v de MeOH/DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 90:10 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 100% de AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron mediante evaporación rotatoria, se sometió a destilación azeotrópica con tolueno (25 ml), el residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (3 veces), después se secó *a vacío* para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (2,5 mg, 25%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,92 (m, 12 H), 1,27 (s, 9 H), 1,80 - 2,15 (m, 10 H), 3,53 (s, 6 H), 3,69 - 3,84 (m, 4 H), 4,05 (t, J = 8,24 Hz, 2 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 6,39 (s, 2 H), 6,53 (s, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,29, 2,87 Hz, 6 H), 7,26 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,44 - 7,55 (m, 4 H), 12,92 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 936 (M+H)+.

Ejemplo 108



W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y N-(metoxicarbonil)-L-valil-N- {4-[(2R,5S)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L- prolinamida

Ejemplo 108A

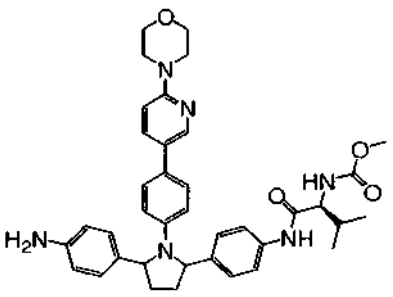
4-(5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

En un tubo de microondas (tamaño L, 20 ml) purgado con nitrógeno y precintado con un septo de caucho, se disolvió el producto del Ejemplo 86A (160 mg, 0,342 mmol) y 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]morfolina (153 mg, 0,512 mmol) en THF (6 ml), se añadió una disolución de fosfato de potasio (176 mg, 0,803 mmol) en agua (2 ml), y la disolución de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (12,02 mg, 0,018 mmol) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Durante este proceso, la reacción se oscureció rápidamente hasta un color marrón. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, EtOAc al 20% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (176 mg, 93%) como una mezcla de estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 4 H), 3,64 - 3,74 (m, 4 H), 5,03 (t, J = 5,37 Hz, 2 H), 6,40 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,84, 2,55 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,78 Hz, 4 H), 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 4 H), 8,29 - 8,31 (m, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 552 (M+H)+.

Ejemplo 108B

4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujo el producto del Ejemplo 108A (174,7 mg, 0,317 mmol), parcialmente disuelto en THF (12,50 ml) y EtOH absoluto (2,50 ml), se evacuó con una trompa de vacío y se rellenó con nitrógeno, a continuación se añadió óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol), se evacuó con una trompa de vacío y se rellenó con nitrógeno procedente de un globo, el ciclo de evacuación/rellenado se repitió 3 veces, y la mezcla de reacción heterogénea se agitó intensamente bajo hidrógeno (1 atm, 101 kPa). Después de 2 h, se introdujo en la reacción cantidad adicional de óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol) y se siguió agitando intensamente bajo hidrógeno a 25 °C. Después de 5 h, se añadió más cantidad de óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se filtró a vacío a través de un leco de Celite 545 en un embudo Buchner, la almohadilla del filtro se lavó con $CHCl_3$ (100 ml) y $CHCl_3$ caliente (2 x 50 ml), y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (101 mg, 65%) como una mezcla de estereoisómeros. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 4 H), 3,64 - 3,74 (m, 4 H), 4,57 (t, J = 4,99 Hz, 2 H), 4,95 (s, 4 H), 6,42-6,53 (m, 3 H), 6,57 (d, J = 8,35 Hz, 4 H), 6,76 - 6,89 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8,35 Hz, 4 H), 7,26 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,68 (dd, J = 8,84, 2,44 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 2,39 Hz, 1 H); MS (ESI+) *m/z* 492 (M+H)+.



Ejemplo 108C

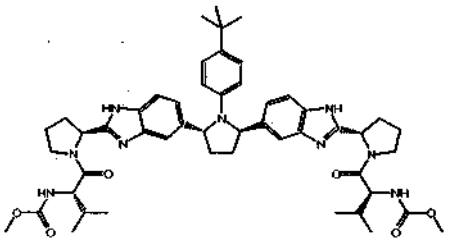
(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió el producto del Ejemplo 108B (70 mg, 0,142 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (26,2 mg, 0,150 mmol) en DMSO anhidro (1,5 ml), se añadió HATU (58,6 mg, 0,150 mmol) y diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,285 mmol), y la disolución de color amarillo oscuro se agitó a 25 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con MeOH (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 95:5 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 100% de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, después 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron mediante evaporación rotativa (baño de agua a 35°) hasta un volumen pequeño, se repartió entre iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (50 ml), y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml), las capas se separaron, el extracto orgánico se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (48 mg, 52%). La RMN ^{1}H mostró que el material era una mezcla ~3:1 trans:cis; MS (ESI+) *m/z* 649 (M+H)+, 1297 (2M+H)+.

Ejemplo 108D

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida-ACD v12 y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L- prolinamida ACD v12

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió una mezcla 3:1 trans/cis del Ejemplo 108C (44 mg, 0,068 mmol) y el producto del Ejemplo 37B (20,31 mg, 0,075 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se añadió HATU (29,2 mg, 0,075 mmol) y diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,136 mmol), y la disolución de color amarillo se agitó a 25 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 95:5 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 100% de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, después 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. El compuesto que se eluye en primer lugar (18,8 mg, 31%) se determinó, mediante RMN ^{1}H, que eran los diastereómeros trans. Las fracciones del pico que se eluía después se concentraron mediante evaporación rotativa (baño de agua a 35 °C) hasta un volumen pequeño, se repartió entre iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (50 ml) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml), las capas se separaron, la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar una mezcla 2:3 trans:cis en forma de un sólido de color crema (10 mg). La mezcla se disolvió en una mezcla 1:1 v/v de MeOH/DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (columna Phenomenex Luna C_8(2) 5 µm 100A AXIA (30mm x 75mm)) eluyendo con un gradiente de 90:10 10 mM NH_4OAc:MeOH a 100% MeOH para dar los compuestos cis del título en forma de un sólido de color beige claro (2 mg, 3%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,98 (m, 12 H), 1,77 - 2,06 (m, 7 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 3,37 - 3,42 (m, 4 H), 3,51 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,59 - 3,70 (m, 6 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 3,95 (t, J = 8,13 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 8,57 Hz, 1 H), 4,44 (dd, J = 8,19-4,72 Hz, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,89 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 8,57, 2,71 Hz, 4 H), 7,54 - 7,64 (m, 4 H), 7,67 (dd, J = 8,89, 2,49 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,49 Hz, 1 H), 10,04 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 903 (M+H)+, 920 (M+NH4)+, 961 (M+AcCN+NH4)+.



Ejemplo 109

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109A

2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona Método A:

A un matraz equipado con barrita agitadora magnética y bajo atmósfera de N_2 se añadió 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (10,0 g, 50,1 mmol) y THF (100 ml). A esta mezcla en agitación se añadió en porciones tribromuro de

feniltrimetilamonio (19,78 g, 52,6 mmol) durante un periodo de 15 minutes. A continuación, la mezcla resultante se agitó con seguimiento cada hora *por* LCMS. Después de 3 h, la mezcla se filtró a continuación y el sólido resultante se lavó con EtOAc. La disolución orgánica se concentró a continuación, se añadieron H_2O y una disolución acuosa al 10% de $NaHCO_3$ y se lavó con EtOAc (2 x 300 ml). El combinado de capas orgánicas se lavó después con salmuera, se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. El material residual se sometió a purificación *por* cristalización (el material se disolvió en 100 ml de EtOAc y hexano añadido lentamente hasta aparición de turbidez -reposo durante unas horas) para obtener 9,81 g (70%) de 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como un producto sólido de color crema. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 5,00 (s, 2 H) 7,98 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 1,98 Hz, 1H).

Método B:

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (11,98, 60 mmol) en benceno (75 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió bromo (9,59 g, 60,0 mmol) se añadió gota a gota durante 5 minutos para obtener una disolución de color rojo intenso. Se agitó durante 1 hora para obtener una disolución de color amarillo que se concentró *a vacío* para dar un sólido de color amarillo. Se recristalizó en una mezcla 9:1 de hexano/acetato de etilo para obtener 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona como agujas de color amarillo.

Ejemplo 109B

1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona

Cloruro de cinc (II) (14,68 g, 108 mmol) se añadió a tolueno (81 ml), a continuación se añadieron dietilamina (8,35 ml, 81 mmol) y terc-butanol (7,73 ml, 81 mmol) y la disolución heterogénea resultante se agitó a ta durante aproximadamente 2 h. A continuación, se añadieron el Ejemplo 109A (15,0 g, 53,9 mmol) y 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (16,13 g, 81 mmol) a la disolución en una porción, y la mezcla resultante se agitó a ta durante 42 h). La reacción se inactivó después con un ácido sulfúrico al 5% (500 ml) y se agitó intensamente para inducir la formación del sólido. El sólido resultante se filtró a vacío, a continuación se lavó con tolueno, agua, y metanol sucesivamente. A continuación, el sólido se añadió e una disolución de acetato de etilo caliente y la disolución heterogénea resultante se agitó durante 30 minutos y después el sólido se recogió y se secó durante la noche en un horno de vacío para proporcionar 16,6 g (78%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

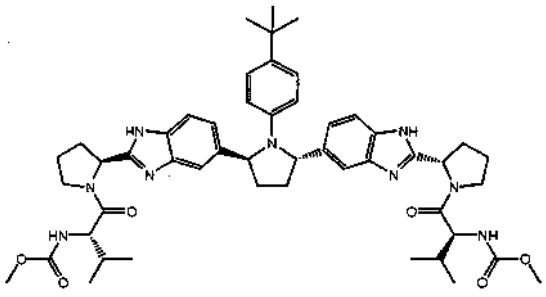
Ejemplo 109C

(1S,4S)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol

(R)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinametanol (1,08g, 4,28mmol) se disolvió en 70 ml de THF a temperatura ambiente en un matraz seco bajo atmósfera de nitrógeno y borato de trimetilo (650 ul, 5,54 mmol) se añadió gota a gota. La disolución resultante se agitó durante 1 h. La solución se enfrió en un baño frío hasta ~ 10 °C y N,N-dietilanilina borano (9,18 ml, 51,6 mmol) se añadió gota a gota con cierto burbujeo. Después de 15 min, esta disolución se introdujo en un embudo de adición y se añadió gota a gota a 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona (Ejemplo 109B) (10,0g, 25,2 mmol) suspendida en 200 ml de THF y se enfrió a ~ 10 °C. Se observó burbujeo. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y 30 ml de MeOH se añadieron gota a gota hasta que cesó el burbujeo, después la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró para eliminar las trazas del material de partida insoluble sin reaccionar. El filtrado se concentró, se vertió sobre HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio; se concentró para obtener el compuesto del título (9,9 g, 99%) en forma de un sólido cerúleo de color amarillo. HPLC quiral con un e.e. >99,9% (el diol RR fue indetectable). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,94 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 2H), 4,65 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 109D

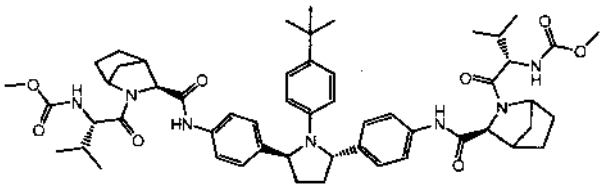
El producto del Ejemplo 109C se procesó como en el Ejemplo 113A, 113B, 113C, y 113D, sustituyendo 4-t- butilanilina por 4-ciclohexilanilina en el procedimiento de la etapa 113A para obtener 0,212 g (22%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,69 (d, J = 4,01 Hz, 2 H) 1,86 - 2,05 (m, 6 H) 2,13 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 (d, J = 2,60 Hz, 2 H) 3,51 - 3,56 (m, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J = 8,13 Hz, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,35 (d, J = 3,47 Hz, 2 H) 6,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 7,81 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,98 - 12,08 (m, 2 H); MS TFA+ *m/z* 889.



Ejemplo 110

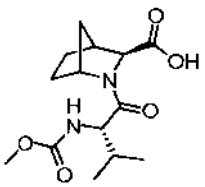
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilpheuil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 28K se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chirapak IA eluyendo con una mezcla de hexano/metanol/tetrahidrofurano (3:1:1) para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,89-2,00 (m, 6 H) 2,12 - 2,23 (m, 4 H) 3,14 - 3,24 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (td, J = 8,38, 2,33 Hz, 2 H) 5,07 - 5,16 (m, 2 H) 5,30 - 5,39 (m, 2 H) 6,23 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,90 (ddd, J = 8,95, 4,72, 4,55 Hz, 2 H) 7,06 (t, J = 9,22 Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,02 (d, J = 23,42 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 888 (M+H)+.



Ejemplo 111

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptane-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo



Ejemplo 111A

Ácido (3S)-2-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptane-3-carboxílco

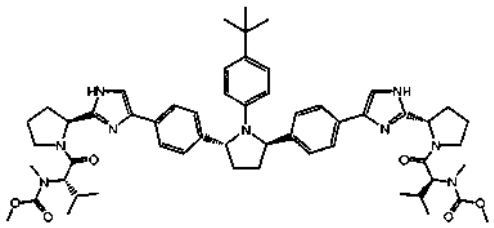
(3S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptane-3-carboxilato de etilo (1,25 g, 7,39 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,42 g, 8,13 mmol), diisopropiletilamina (6,45 ml, 36,9 mmol), y HATU (2,95 g, 7,76 mmol) se combinaron en dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente y se agitaron durante 2 horas. La disolución se diluyó con agua y el producto se filtró y se secó. El éster seco (1,0g, 3,06 mmol) se capturó en agua (15 ml) y etanol (15 ml) y se trató con hidróxido de sodio (0,5 g, 12,5 mmol) a temperatura ambiente durante 17 horas. La disolución se lavó con éter, a continuación, la fase acuosa se neutralizó con HCl concentrado hasta pH 7 y el producto se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido cerúleo.

Ejemplo 111B

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabiciclo[2.2.1]heptane-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 37E (0,05g, 0,13 mmol), el producto del Ejemplo 111A (0,097 g, 0,324 mmol), diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,648 mmol), y HATU (0,104 g, 0,272 mmol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron durante 3 horas. La disolución se vertió sobre salmuera, se extrajo con acetato

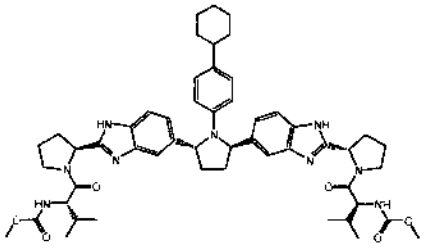
de etilo, se concentró, y se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 12 g. eluyendo con 0-6% metanol en diclorometano para obtener el compuesto del título en forma de sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,91 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 0,98 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,32 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 1,36 - 1,46 (m, 2 H) 1,59 - 1,74 (m, 6 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,90 (td, J = 13,88, 6,94 Hz, 2 H) 2,01 - 2,09 (m, 2 H) 2,40 - 2,47 (m, 2 H) 2,60 (d, J = 1,19 Hz, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,94 (s, 2 H) 4,04 - 4,15 (m, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 5,15 (d, J = 6,51 Hz, 2 H) 6,17 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,49 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H)



Ejemplo 112

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)(metil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}metilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 126H se procesó como en el Ejemplo 42B-42G, sustituyendo el ácido (S)-2-(metoxicarbonil(metil)amino)-3-metilbutanoico por el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico en la etapa 42G, para dar 0,07 g (40%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,83 (d, J = 6,51 Hz, 6 H) 1,09 (s, 9 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 2,00 (m, 4 H) 2,03 - 2,21 (m, 6 H) 2,77 (s, 6 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,63 (s, 6 H) 3,74 - 3,84 (m, 2 H) 4,98 - 5,07 (m, 2 H) 5,16 - 5,23 (m, 2 H) 6,21 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 7,15 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 7,22 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 7,51 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,13 Hz, 4 H) 11,70 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 968,7 (M+H)+; MS ESI+ *m/z* 968,7 (M+H)+.



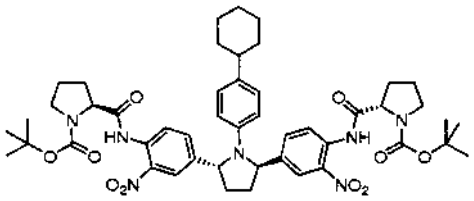
Ejemplo 113

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan- 2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 113A

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 109C (2,0g, 4,99 mmol) y trietilamina (1,51 ml, 14,96 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Cloruro de metanosulfonilo (0,855 ml, 10,97 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La disolución se concentró a sequedad y se disolvió en dimetilformamida (8 ml). Se añadió 4-ciclohexilanilina (5,24 g, 29,9 mmol) y la disolución se calentó a 65 °C durante 2 h y después se vertió en HCl 1 M y se extrajo con diclorometano, se concentró, y se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 80g. eluyendo con acetato de etilo/hexanos 0-20% para obtener 1,38 g (51%) del compuesto del título.

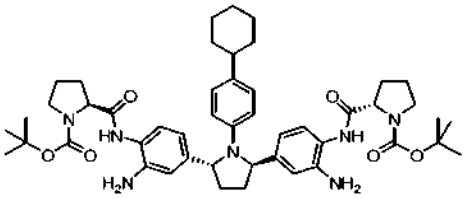


Ejemplo 113B

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 113A (1,29 g, 2,39 mmol), (S)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,53 g, 7,16 mmol), carbonato de cesio (2,33g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,33 g, 0,573 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,328 g, 0,358 mmol) se combinaron en dioxano (18 ml) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 15 min, a continuación el matraz se tapó con un condensador de reflujo y la disolución se calentó a 100 °C durante 8 horas. Tras filtrar por celita y concentrar, el residuo se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 80 g, eluyendo con acetato de etilo 0-20% en diclorometano para obtener 1,71 g (80%) del compuesto del título.

Ejemplo 113C



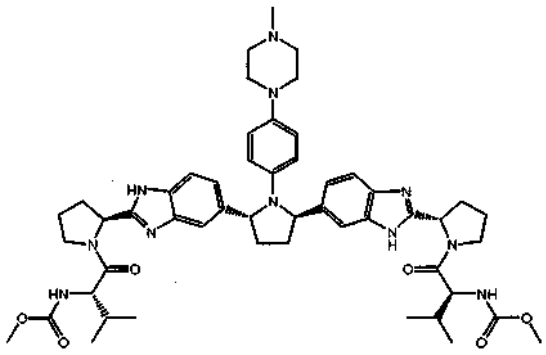
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 113B (1,71 g, 1,91 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con óxido de platino (V) (0,11 g, 0,48 mmol). El matraz se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno y se agitó durante 18 horas y a continuación se filtró a través de celite y se concentró para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 113D

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan- 2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 113C se procesó de acuerdo con el método de los Ejemplos 28I, 28J, y 28K para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,03 - 1,29 (m, 6 H) 1,55 - 1,74 (m, 7 H) 1,84 - 2,06 (m, 6 H) 2,11 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,02 - 4,13 (m, 2 H) 5,08 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,38 (m, 2 H) 6,24 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 2 H) 7,06 (t, J = 7,54 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 11,98 - 12,05 (m, 2 H); MS ESI+ *m/z* 914,5.

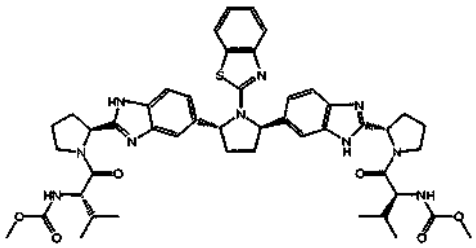


Ejemplo 114

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 109C (1,0g, 2,49mmol) se procesó como en los Ejemplos 113A-113D, sustituyendo 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina por 4-ciclohexilanilina en el procedimiento del Ejemplo 113A y sustituyendo níquel Raney en tetrahidrofurano por óxido de platino (IV) en tetrahidrofurano y etanol en el procedimiento del Ejemplo 113C para obtener 0,028 g (50%) del compuesto del título como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,65 - 1,72 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 8 H) 2,13 (s, 3 H) 2,15 - 2,23 (m, 4 H) 2,32 (s, 2 H) 2,77 (s, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (d, J = 4,66 Hz, 4 H) 4,02 - 4,08 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,28 - 5,37 (m, 2 H) 6,23 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,54 (ddd, J = 9,00, 4,66, 4,55 Hz, 2 H) 7,02 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 12,01 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 556 (M+H)+.

Ejemplo 115



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 115A

(2R,5R)-1-alil-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 109C (5,0 g, 12,46 mmol) y alilamina se procesaron como en el Ejemplo 113A para obtener 1,5 g (39%) del compuesto del título como un aceite espeso.

Ejemplo 115B

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 115A (2,0 g, 4,74 mmol) se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y agua (4 ml) y se trató con cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio(I) (0,219 g, 0,237 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 3 horas. La mezcla se repartió entre carbonato de sodio al 5% y acetato de etilo, a continuación la capa orgánica se concentró y el producto se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 80 g eluyendo con diclorometano para obtener 1,33 g (74%) del compuesto del título.

Ejemplo 115C

2-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)benzo[d]tiazol

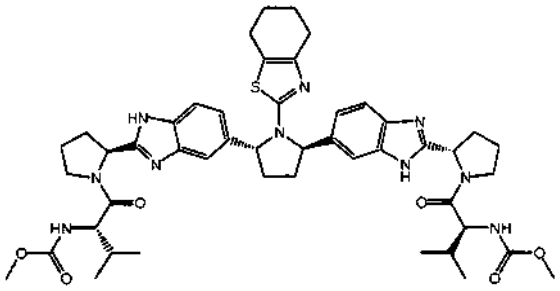
El producto del Ejemplo 115B (0,335 g, 0,877mmol), 2-bromobenzo[d]tiazol (0,281 g, 1,32 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) 0,08 g (0,088 mmol),, BINAP (0,055 g, 0,088 mmol), y terc-butóxido de sodio (0,126 g, 1,32 mmol) se combinaron en dioxano (8 ml) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, El tubo se precintó y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y diclorometano, y la capa orgánica se concentró y se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 24 g, eluyendo con hexanos: diclorometano 1:1, seguido de 100% de diclorometano para dar 0,165 g (37%) del compuesto del título.

Ejemplo 115D

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 115C se procesó como en los Ejemplos 113B, 113C, y 113D para obtener 0,040 g (38%) del

compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,88 (m, 12 H) 1,76 - 1,84 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 3 H) 1,95 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,26 (m, 4 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,51 Hz, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 6,90 (t, J = 7,54 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 3 H) 7,22 - 7,35 (m, 4 H) 7,40 (d, J = 8,13 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,52-7,59 (m, 1 H) 12,07 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 889.



Ejemplo 116

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 116A

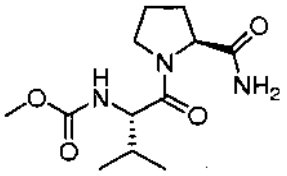
Sal de clorhidrato de (S)-pirrolidina-2-carboxamida

A (S)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (29,8 g, 139 mmol) se añadió una disolución de HCl 4N en dioxano (209 ml, 836 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación la mezcla se concentró y se trituró con éter, después se filtró al vacío y se secó a vacío para proporcionar 21,6 g (104%) del compuesto del título como un sólido incoloro.

Ejemplo 116B

Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

Al ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (57 g, 487 mmol) disuelto en dioxano (277 ml) se añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (803 ml, 1606 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (75 ml, 973 mmol) durante 1 h, que ocasionó el calentamiento de la disolución. Después de la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante 22 h, después se enfrió y se extrajo con diclorometano (400 ml). La capa acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo, después se añadió ácido clorhídrico 12 N gota a gota hasta que el pH fue 2. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, después el sólido resultante se filtró a vacío y se secó en un horno de vacío para proporcionar 80g (94%) del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,50 (bs, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

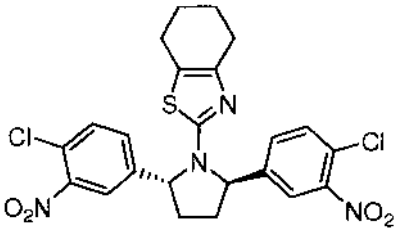


Ejemplo 116C

(S)-1-((S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 116A (21,6 g, 144 mmol), el producto del Ejemplo 116B (29,1 g, 166 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (27,6 g, 180 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34,6 g, 180 mmol) y 4-metilmorfolina (63,5 ml, 578 mmol) se disolvió en diclorometano (960 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución resultante se concentró para dar un residuo, a continuación se añadió agua y la disolución se extrajo con isopropanol al 25% en una disolución de cloroformo (2 x 2000 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera y después el extracto orgánico se secó con $mgSO_4$, y después se concentró para dar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0-10% metanol en diclorometano para proporcionar 25 g (64%) del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 4,24 (dd, J = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 0,92 (d,

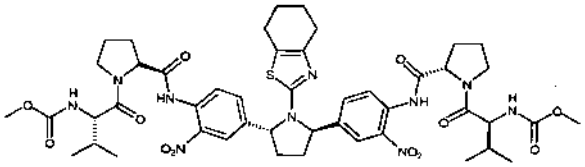
J=6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 8,6 Hz, 3H).



Ejemplo 116D

2-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazol

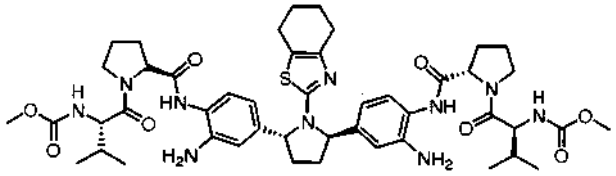
El producto del Ejemplo 109C (0,80 g, 1,489 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina se procesaron de acuerdo con el método del Ejemplo 113A para obtener 0,375 g (50%) del compuesto del título



Ejemplo 116E

([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-nitrobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo (ACD v12))

El producto del Ejemplo 116D (0,375 g, 0,722 mmol) se procesó como en el Ejemplo 113B, sustituyendo el producto del Ejemplo 116C por (S)-2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de terc*butilo para obtener 0,59 g (83%) del compuesto del título.



Ejemplo 116F

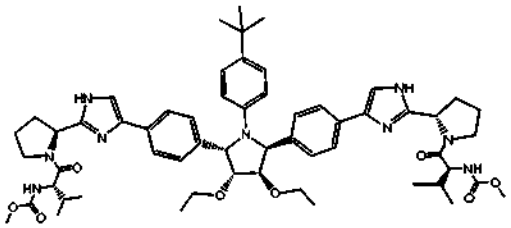
([(2R,5R)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de terc-butilo (ACD v12))

El producto del Ejemplo 116E (0,59 g, 0,596 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se trató con suspensión de níquel Raney en agua (0,25 ml). El matraz se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se filtró a través de un tapón de sílice y se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 116G

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

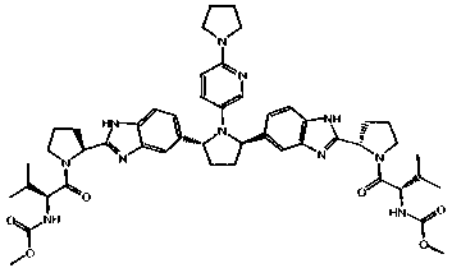
El producto del Ejemplo 116F (0,55 g, 0,592 mmol) se disolvió en tolueno (6 ml) y se trató con ácido acético (0,34 ml, 5,92 mmol) y se calentó a 65 °C durante 4 horas. La disolución se concentró a sequedad y se purificó mediante una columna de sílice combi-instantánea de 12 g, eluyendo con metanol 0-6% en diclorometano para obtener 0,245 g (48%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12 H) 1,53 - 1,61 (m, 4 H) 1,67 - 1,75 (m, 2 H) 1,88 - 2,07 (m, 6 H) 2,15 - 2,27 (m, 6 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 2,59 (d, J = 1,63 Hz, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,07 (t, J = 8,57 Hz, 2 H) 5,12 - 5,20 (m, 2 H) 5,38 - 5,46 (m, 2 H) 7,05 (dd, J = 12,79, 9,00 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 4 H) 7,39 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 12,06 (d, J = 6,83 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 893,5.



Ejemplo 117

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-3,4-dietoxi-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1 -il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

3,4-O-isopropilideno-D-manitol se procesó de acuerdo con el método de los Ejemplos 79C, 79D, 79E, 79F, 79G, 79H, y 79I para proporcionar el compuesto del título, donde se utilizó yodoetano en la etapa de O-alquilación (método del Ejemplo 79D) en lugar de yodometano. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 12H) 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 6H) 1,13 (s, 9H) 1,85-2,03 (m, 4H) 2,03-2,13 (m, 2H) 2,13-2,24 (m, 2H) 2,24-2,40 (m, 2H) 3,03 (m, 2H) 3,54-3,89 (m, 9H) 3,69 (d, J = 1,7 Hz, 6H) 4,25 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,31 (br s, 2H) 5,19-5,29 (m, 4H) 5,36 (br s, 2H) 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,90-6,98 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 1029 (M+H)+.



Ejemplo 118

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 118A

5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (10 g, 63,1 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente se añadió pirrolidina (15,72 ml, 189 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La disolución enfriada se concentró *a vacío* y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NaOH 1 M. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (9,52g, 78%). MS (ESI) *m/z* 194 (M+H)+.

Ejemplo 118B

6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina

El material del Ejemplo 118A (9,52 g, 49,3 mmol) se disolvió en THF (50 ml) y DMF (40 ml) y se añadió a un frasco presurizado que contenía níquel Raney 2800, en suspensión acuosa (45%) (9,52g, 162 mmol) y se agitó durante 2 h a 30 psi (206,7 kPa) bajo H_2 gaseoso. La disolución se filtró a través de una membrana de nilón, se lavó con CH_3OH y el filtrado se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (7,78 g, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,81-1,91 (m, 4H) 3,17-3,29 (m, 4H) 4,30 (s, 2H) 6,25 (d, J = 8,7, 1H), 6,90 (dd, J = 2,8, 8,7, 1H), 7,55 (d, J = 2,6, 1H). MS (ESI) *m/z* 164 (M+H)+.

Ejemplo 118C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(pirrolidin-1-il)piridina-3-il)pirrolidina-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

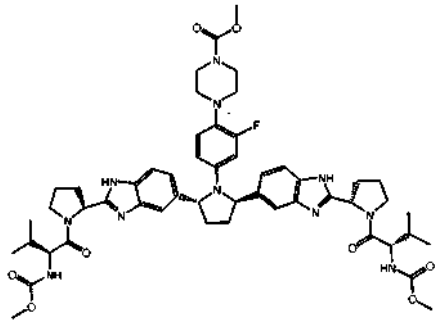
Ejemplo 118B y Ejemplo 109C se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A, 113B, 116F, y 28I para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 118D

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una disolución del Ejemplo 118C (741 mg, 0,94 mmol) en dioxano (4 ml) se añadió 4 M HCl en dioxano (4,0 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó *a vacío* y el residuo se disolvió en DMF (9,4 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,99 ml, 5,65 mmol) seguida de ácido (S)-2-(metoxicarbonil-amino)-

3-metilbutanoico (379 mg, 2,16 mmol), HOBT (331 mg, 2,16 mmol), y EDC (415 mg, 2,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió sobre EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-6% CH_3OH/CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (165 mg, 0,183 mmol, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,73-0,95 (m, 12H) 1,66-2,27 (m, 12H) 3,09 (br s, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (br. s, 4H) 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,13 (br s, 2H), 5,33 (br s, 2H), 6,12 (br s, 1H) 6,64 (br. s, 1H), 7,00-7,47 (m, 10H) 12,02 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 903 (M+H)+.



Ejemplo 119

4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazina-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 119A

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

A una disolución caliente de piperazina (7,78 g, 90 mmol) en DMSO (40 ml) se añadió gota a gota 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (2,0 ml, 18,07 mmol). La disolución se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (4,05 g, 17,98 mmol, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 3,03-3,09 (m, 4H) 3,26-3,29 (m, 4H) 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 7,91 (dd, J = 13,1-2,6 Hz, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 226 (M+H)+.

Ejemplo 119B

4-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

A una disolución del Ejemplo 119A (4,0 g, 17,76 mmol) en dioxano (40 ml) at 0 °C se añadió NaOH 2 M (29,3 ml, 58,6 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (2,75 ml, 35,5 mmol). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó con EtOAc y se añadió HCl 1 N hasta que todo el sólido se disolvió, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N, H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (4,69 g, 16,56 mmol, 93%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 3,20-3,31 (m, 4H) 3,62-3,71 (m, 4H) 3,75 (s, 3H) 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H) 7,93 (dd, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 284 $(M+H)^+$.

Ejemplo 119C

4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

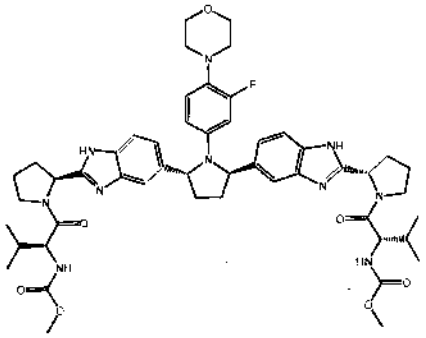
A una disolución del Ejemplo 119B (3,0 g, 10,59 mmol) en EtOAc (40 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (300 mg) y la disolución se agitó bajo un globo de H_2 gaseoso durante 1,5 h. La disolución se filtró a través de Celite, el catalizador se lavó con EtOAc, y el filtrado se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (2,68g, 10,59

mmol, 100%).

Ejemplo 119D

4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazina-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 119C y Ejemplo 109C se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A-113C, 26I, y 118D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,82-2,07 (m, 7H) 2,10-2,28 (m, 4H) 2,61-2,73 (m, 5H) 3,54 (s, 6H) 3,56 (s, 3H) 3,82 (br s, 4H) 3,99-4,11 (m, 2H) 5,09-5,19 (m, 2H) 5,29-5,41 (m, 2H) 6,01-6,13 (m, 2H) 6,61-6,72 (m, 1H) 7,06 (s, 2H) 7,20 (s, 1H) 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 3H) 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H) 7,46 (d, 1H) 12,04 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 993 (M+H)+.



Ejemplo 120

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 120A

4-(2-Fluoro-4-nitrofenil)morfolina

Una suspensión de morfolina (4,72 ml, 4,72 g, 54,2 mmol) y fosfato de potasio dibásico (9,44 g, 54,2 mmol) en DMSO (27 ml) se trató con 3,4-difluoronitrobenceno (3,0 ml, 4,31 g, 27,1 mmol) se calentó a 60 °C durante 18 h. la disolución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado el compuesto del título (6,32 g, aprox. 100%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 8,00 (ddd, J = 9,0, 2,6, 0,9 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 13,1, 2,6 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,88 (m, 4 H), 3,29 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz, 4 H). MS +DCI *m/z* (abundancia relativa) 227 (10, M+H), 244 (100, M+NH4).

Ejemplo 120B

3-Fluoro-4-morfolinoanilina

Una disolución del producto del Ejemplo 120A (2,26 g, 10,00 mmol) en acetato de etilo (35 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbono (300 mg) seguido por hidrogenación bajo una atmósfera (101 kPa) de presión durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Ejemplo 120C

4-(4-((2R,5RJ-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)morfolina

Una disolución del compuesto del Ejemplo 109C (2,00 g, 4,99 mmol) y trietilamina (4,17 ml, 3,03 g, 29,9 mmol) en diclorometano seco (25 ml) a 0 °C se trató con cloruro de metanosulfonilo (1,17 ml, 1,71 g, 14,96 mmol) seguido por agitación a 0 °C durante 30 min. La disolución se calentó a ta y después se concentró *a vacío*. El residuo se combinó con el compuesto del Ejemplo 120B y N,N-dimetilanilina (1,26 ml, 1,21 g, 9,98 mmol) y se disolvió en DMF seco (14 ml) seguido por calentamiento a 50 °C durante 2 h. Ls disolución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido por extracción con agua (3 x) y disolución de ácido clorhídrico 1 N (2 x) y disolución saturada de canales de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración *a vacío* da como resultado un aceite de color naranja, que se cromatografió en un cartucho de 340 g de gel de sílice, eluyendo con 10-80% de acetato de etilo en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (1,39 g, 50%) en forma de una espuma rígida de color naranja. RMN ^{1}H (400

MHz, CDCl3) δ 7,92 (m, 2 H), 7,58 (m, 9 H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 5,99 (m, 2 H), 5,20 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,79 (m, 4 H), 2,92 (m, 6 H), 2,54 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H).

Ejemplo 120D

(2R,2'RJ-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

En un tubo de microondas una suspensión del Ejemplo 120C (1,39 g, 2,48 mmoles), el compuesto del Ejemplo 116C (2,02 g, 7,43 mmol), Xantphos (129 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (2,42 g, 7,43 mmol) en dioxano (14 ml) se desgasificó por purga de nitrógeno durante 30 min. La mezcla se trató con tris(dibenzilideneacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,074 mmol) seguido por desgasificación durante 5 min más. El tubo de microondas se precintó y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y disolución saturada de cloruro de sodio. La disolución se secó (Na_2SO_4) y se agitó durante la noche con 3-mercaptopropil) gel de sílice. La filtración y concentración *a vacío* da como resultado un sólido, que se cromatografió en un cartucho de 340 g de gel de sílice, eluyendo con 0-10% de metanol en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título como un sólido de color naranja. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80-0,90 (m, 12H) 1,74 (br s, 2H) 1,82-2,03 (m, 10H) 2,08-2,20 (m, 2H) 2,71-2,81 (m, 4H) 3,52 (s, 6H) 3,62 (m, 4H) 3,76 (s, 2H) 4,02 (m, 2H) 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H) 5,39 (s, 2H) 6,04-6,19 (m, 2H) 6,72-6,81 (m, 1H) 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,47-7,60 (m, 4H) 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 2H) 10,41 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 1031 (M+H)+.

Ejemplo 120E

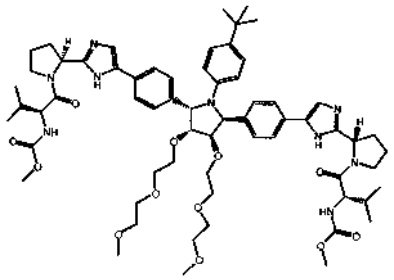
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenileno)bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1diil)bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una disolución del Ejemplo 120D (640 mg, 0,621 mmol) en EtOH (4 ml) y THF (4 ml) se añadió PtO_2 (35 mg) y la disolución se agitó bajo un globo de H_2 gas durante 16 h. La disolución se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró *a vacío* para obtener el compuesto del título (322 mg, 0,332 mmol, 53%).

Ejemplo 120F

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una disolución del Ejemplo 120E (320 mg, 0,33 mmol) en tolueno (1,5 ml) se añadió ácido acético glacial (0,057 ml, 0,99 mmol) y la disolución se agitó a 50 °C durante 3 h. La disolución enfriada se concentró *a vacío* y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno 2 veces. El producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-4% CH_3OH/CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (100 mg, 0,107 mmol, 32%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H) 1,69 (br s, 2H) 1,81-2,10 (m, 8H) 2,11-2,28 (m, 4H) 2,64-2,78 (m, 4H) 3,54 (s, 6H) 3,59 (s, 4H) 3,73-3,92 (m, 4H) 4,06 (s, 2H) 5,02-5,21 (m, 2H) 5,36 (s, 2H) 6,03-6,14 (m, 2H) 6,60-6,73 (m, 1H), 7,00-7,15 (m, 2H) 7,15-7,37 (m, 4H) 7,36-7,61 (m, 2H), 12,06 (br s, 2H). MS (ESI) *m/z* 935 (M+H)+.

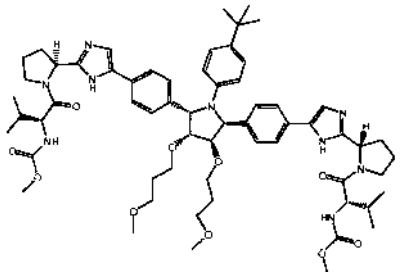


Ejemplo 121

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-3,4-bis[2-(2-metoxietoxi)etoxi]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

3,4-O-isopropilideno-D-manitol se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano como el agente alquilante con adición de yoduro de sodio), 79E-79G, 79H (tiempo de reacción de 18 horas), 66D, y 66E para dar el compuesto del título (46 mg) como un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (d, J = 7,9 Hz, 4 H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,19

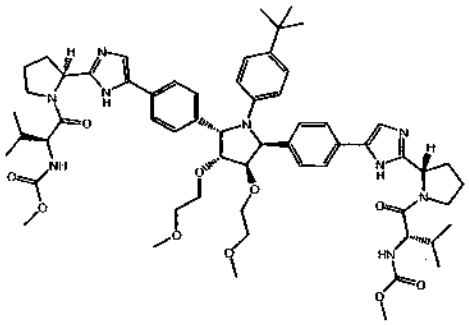
(s, 4 H), 6,90 (m, 2 H), 6,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,07 (d, J = 3,6 Hz, 2 H),4,32 (s, 2 H), 4,06 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 6,0 H



Ejemplo 122

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-3,4-bis(3-metoxipropoxy)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

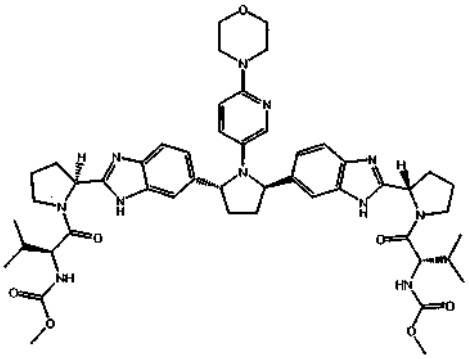
3,4-O-isopropilideno-D-manitol se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-3-metoxipropano como el agente alquilante con adición de yoduro de sodio), 79E-79H, 66D, y 66E para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (s, 4 H), 7,52 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,30 (m, 4 H), 7,18 (d, J = 7,1 Hz, 4 H), 6,91 (m, 2 H), 6,24 (m, 2 H), 5,40 (m, 2 H), 5,06 (m, 2 H), 4,31 (m, 2 H), 4,11 (m, 2 H), 3,78 (s, 4 H), 3,66 (m, 4 H), 3,56 (m, 10 H), 3,14 (m, 14 H), 2,14 (m, 6 H), 1,94 (d, J = 3,5 Hz, 8 H), 1,43 (m, 6 H), 1,07 (s, 10 H), 0,89 (d, J = 6,1 Hz, 6 H), 0,84 (d, J = 5,9 Hz, 6H).



Ejemplo 123

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-3,4-bis(2-metoxietoxi)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

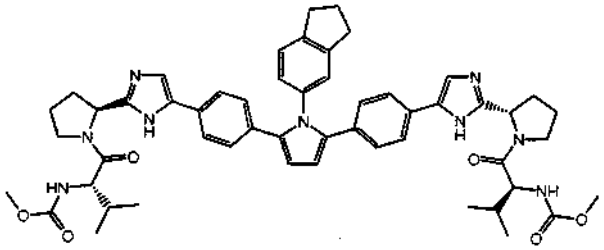
3,4-O-isopropilideno-D-manitol se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-metoxietano como el agente alquilante con adición de yoduro de sodio), 79E, 79F, 79G, y 79H, donde, en el Ejemplo 126G se sustituyó el (S)-2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en aplicación del método del Ejemplo 79H, para proporcionar el compuesto del título (43 mg) como un sólido de color beige claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 4 H), 7,47 (m, 2 H), 7,37 (m, 2 H), 7,27 (m, 4 H), 7,19 (s, 4 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,26 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,06 (d, J = 3,7 Hz, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,79 (s, 4 H), 3,66 (m, 6 H), 3,53 (s, 6 H), 3,25 (m, 6 H), 3,12 (s, 6 H), 2,13 (m, 4 H), 1,94 (m, 6 H), 1,07 (s, 9 H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6 H), 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 1088 (100, M+H).



Ejemplo 124

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

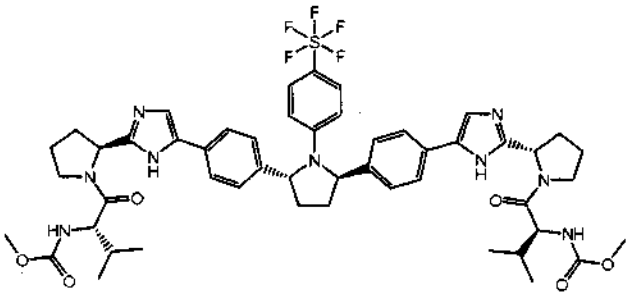
Ejemplo 109C y Ejemplo 154B se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 113A, 113B, 116F, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 4 h), 66D, y 66E se concentraron para dar el compuesto del título (120 mg) como un sólido de color beige claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,03 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,64 (m, 1 H), 6,49 (m, 1 H), 5,36 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 3,77 (m, 3 H), 3,55 (m, 9 H), 3,04 (s, 4 H), 2,19 (s, 3 H), 1,95 (m, 5 H), 1,73 (s, 3 H), 0,82 (m, 12 H). MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 918 (100, M+H).



Ejemplo 125

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-il)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 26E y 5-aminoindan se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,1446 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,91 - 0,79 (m, 12H), 2,18 - 1,87 (m, 12H), 2,74 (t, J = 6,7, 2H), 2,86 (t, J = 6,8, 2H), 3,53 (s, 6H), 3,84 - 3,68 (m, 4H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 5,03 (dd, J = 6,8, 2,9, 2H), 6,54 - 6,40 (m, 2H), 7,10 - 6,86 (m, 5H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 13,7, 8,5, 4H), 11,70 (s, 1H), 12,07 - 11,96 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 920 (M+H)+, 918 (M-H)+.



Ejemplo 126

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 126A

Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

Una mezcla de ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (10,0 g, 85,0 mmol), NaOH (3,41 g, 85,0 mmol) y $NaHCO_3$ (4,7 g, 44,4 mmol) in H_2O (85 ml) se enfrió a 0 °C. Una mezcla de cloroformiato de metilo (7,3 ml, 94,0 mmol) disuelta en Et_2O (40 ml) se añadió lentamente a la mezcla acuosa y se agitó durante 20 horas hasta llegar a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 2,0 con HCl (conc). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) y después se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 7,5 g (50%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 176 (M+H)+.

Ejemplo 126B

(S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de cloruro de oxalilo (14,1 ml, 161 mmol) en CH_2Cl_2 (331 ml) se enfrió a -75 °C. Dimetilsulfóxido (19,4 ml, 273 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) se añadió lentamente durante 30 minutos seguido de agitación a -75 °C durante 15 minutos más. A -75 °C, (S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (25,0 g, 124 mmol) en CH_2Cl_2 (132 ml) se añadió lentamente durante una hora, seguido por 15 minutos más de agitación. Después, aún a -75 °C, Et_3N (87 ml, 621 mmol) se añadió durante 30 minutos seguido por 15 minutos más de agitación. A continuación, la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% a 0 °C. La mezcla se diluyó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y se repartió. La fase orgánica se lavó con H_2O (5 x 150 ml) y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 24,7g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 200 (M+H)+.

Ejemplo 126C

(S)-2-(1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 126B (24,7g, 124,0 mmol) y NH_4OH (62,0 ml, 497 mmol) en metanol (62 ml) se agitó a 0 °C seguido por la adición lenta de hidrato de glioxal (29,9 ml, 262 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación por trituración con tBuOMe da como resultado 15,5g (53%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 238 (M+H)+.

Ejemplo 126D

(S)-2-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 126C (15,5 g, 65,4 mmol) en CH_2Cl_2 (260 ml) se agitó a 0 °C seguido de la adición en porciones de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (24,5, 137,0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con H_2O (3 x 200 ml) y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación por trituración con Et_2O da como resultado 24,9 g (96%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 396 (M+H)+.

Ejemplo 126E

(S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 126D (12,5 g, 31,5 mmol) en dioxano (400 ml) y H_2O (400 ml) recibió una disolución de of Na_2SO_3 (43,7 g, 347 mmol) en H_2O (400 ml) y se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla se concentró hasta la mitad de su volumen y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). La fase orgánica se lavó a continuación con salmuera, se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación por trituración (CH_2Cl_2, tBuOMe, y hexanos) da como resultado 5,2 g (52%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 317 (M+H)+.

Ejemplo 126F

Clorhidrato de (S)-5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

Una mezcla del Ejemplo 126E (5,0g, 15,8 mmol) en HCl 4M HCl/Dioxano (40 ml) se dejó agitar durante una hora. La mezcla se concentró para dar 3,99g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 217 (M+H)+.

Ejemplo 126G

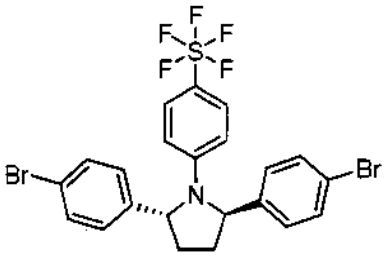
(S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 126F (3,99g, 15,8 mmol), Ejemplo 126A (2,77 g, 15,8 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,63 g, 19,0 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,90 g, 19,0 mmol) y N-metilmorfolina (12,2 ml, 111,0 mmol) en DMF (150 ml) se dejó agitar durante la noche. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 75% EtOAc en hexanos) dio 5,2 g (88%) del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 (dd, J = 6,67, 3,63 Hz, 6 H), 1,84 - 1,96 (m, 3 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 3,51 (s, 3 H), 3,66 - 3,80 (m, 2 H), 3,96 - 4,03 (m, 1 H), 4,91 - 4,99 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 12,01 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 373 (M+H)+.

Ejemplo 126H

(1S,4S)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol

(1S,4S)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol se preparó usando el método del Ejemplo 69A y (R)-alfa, alfa-difenil-2-pirrolidinametanol).



Ejemplo 126I

(2R,5R)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-sulfopentafluorurofenil)pirrolidina

Una disolución de anhídrido metanosulfónico (2,95 ml, 23,02 mmol) en 2-Me THF (15 ml) se enfrió en un baño de hielo/sal a ~0°C. A esta disolución fría se añadió una disolución del Ejemplo 126H (4,0524 g, 10,13 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,5 ml, 31,8 mmol) en 2-Me THF (40 ml) gota a gota durante 40 min. La reacción se calentó lentamente a 20 °C. En este momento se añadió sulfopentafluoruro de 4-aminofenilo (7,1238 g, 32,5 mmol) y la mezcla se calentó a 38 °C durante 17 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua. La fracción orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (1x) y se concentró. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexano) da como resultado el compuesto del título (1,95 g, 33%). LC/MS Rt 2,38 *m/z* 584 (M+H)+.

Ejemplo 126J

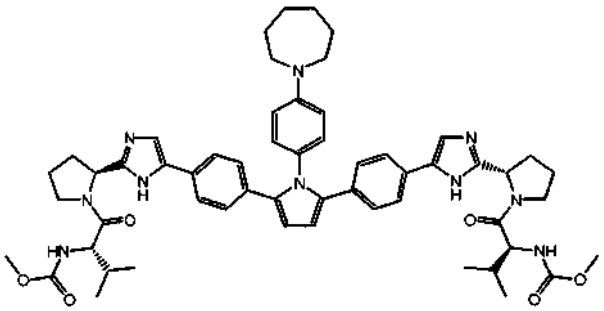
(2R,5R)-1-(4-sulfopentafluorofenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 126I se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 39E para dar el compuesto del título (1,67 g, 74%). MS (ESI) *m/z* 678 (M+H)+.

Ejemplo 126K

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

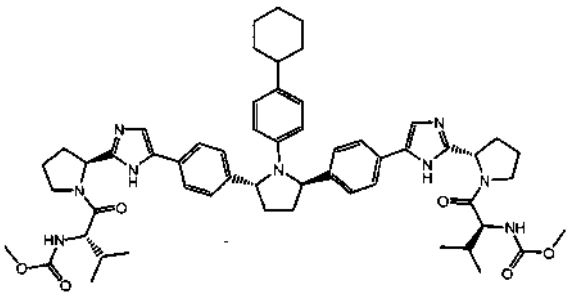
El producto del Ejemplo 126J y Ejemplo 126G se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 39F para dar el compuesto del título (0,75 g, 30%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (dd, J = 6,7, 15,8, 12H), 2,26 - 1,66 (m, 14H), 3,53 (s, 6H), 3,87 - 3,63 (m, 4H), 4,14-3,91 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 3,0, 6,7, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,34 (d, J = 9,1, 2H), 7,17 (d, J = 8,2, 4H), 7,26 (dd, J = 8,4, 17,3, 2H), 7,75 - 7,34 (m, 8H), 12,22 - 11,46 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1010 (M+H)+, 1008 (M-H)+.



Ejemplo 127

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[4-(azepan-1-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

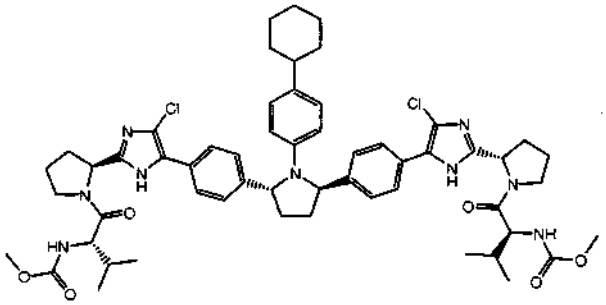
Ejemplo 26E y 4-(1-azepanil)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (6,1 mg). MS (ESI) *m/z* 977 (M+H)+.



Ejemplo 128

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

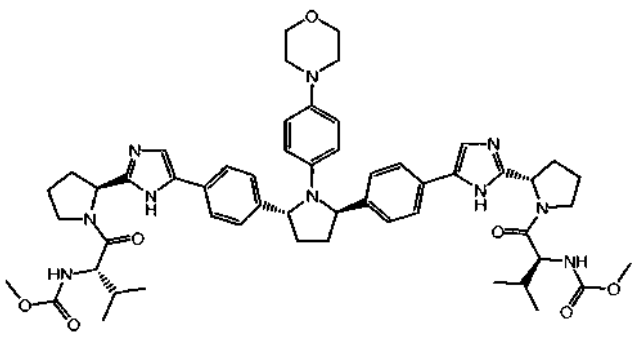
Ejemplo 126H y 4-ciclohexilanilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 126I, 126J, y 126K para proporcionar el compuesto del título (0,14 g). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (dd, J = 16,6, 6,9, 12H), 1,32 - 1,06 (m, 8H), 1,65 (dd, J = 19,1, 6,2, 7H), 2,27 - 1,82 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,78 (d, J = 6,8, 2H), 4,10 - 3,95 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 6,9, 3,1, 2H), 5,19 (t, J = 6,7, 2H), 6,21 (d, J = 8,7, 2H), 6,76 (dd, J = 8,6, 3,7, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 4H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,37 (d, J = 1,8, 1H), 7,50 (t, J = 11,3, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 11,68 (s, 1H), 12,10 - 11,93 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 966 (M+H)+.



Ejemplo 129

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-cloro-5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{4-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

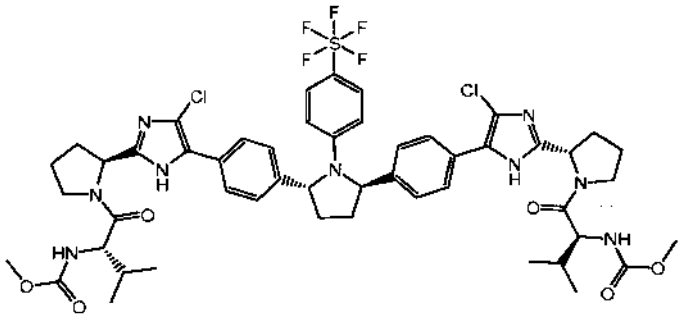
Se añadió N-clorosuccinimida (0,046 g, 0,342 mmol) a una disolución del producto del Ejemplo 128 (0,1435 g, 0,149 mmol) en diclorometano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (2 x) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, MeOH/diclorometano) a continuación con HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20,4 mg, 13%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,94 - 0,73 (m, 12H), 1,39 - 0,99 (m, 8H), 1,75 - 1,41 (m, 6H), 2,27 - 1,77 (m, 12H), 3,53 (s, 6H), 3,86 - 3,66 (m, 3H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 5,11 - 4,89 (m, 2H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 5,55 - 5,33 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8,7, 1H), 6,88 - 6,67 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 4,3, 8,4, 1H), 7,42 - 7,02 (m, 6H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,61 (t, J = 8,5, 1H), 11,68 (d, J = 10,7, 1H), 12,49 - 12,26 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 1034 (M+H)+.



Ejemplo 130

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

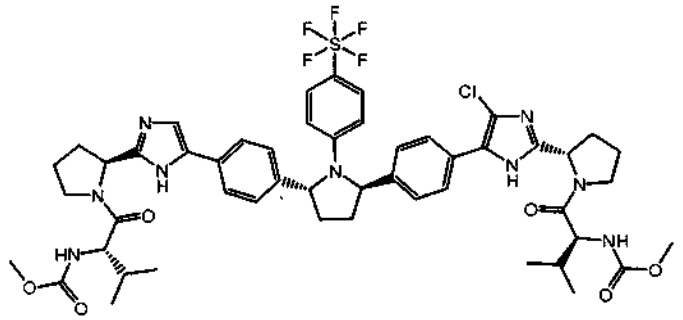
Ejemplo 126H y 4-morfolinoanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 126I, 39E, 39F, 39I, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (dd, J = 12,2, 6,6, 12H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 6H), 2,21 - 2,03 (m, 4H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,58 - 2,54 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,67 - 3,57 (m, 4H), 3,77 (d, J = 6,1, 3H), 4,04 (t, J = 8,3, 2H), 5,06 (dd, J = 6,7, 3,0, 2H), 5,18 (t, J = 5,0, 2H), 6,22 (d, J = 9,0, 2H), 6,58 (dd, J = 9,0, 1,9, 2H), 7,14 (d, J = 8,4, 4H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 7,37 (d, J = 1,8, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 1H), 7,63 (t, J = 10,0, 4H), 11,68 (s, 1H), 12,15 - 11,90 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 969 (M+H)+.



Ejemplo 131

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-cloro-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{4-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

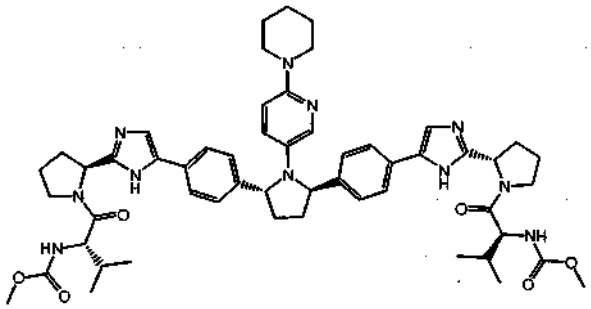
El producto del Ejemplo 126K se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 129. La mezcla de productos monoclorado y diclorado se purificó *mediante* HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (90,9 mg, 19%). RMN ^{1}H (base libre) (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84 (dd, J = 6,8, 16,1, 12H), 2,23 - 1,70 (m, 13H), 3,53 (s, 6H), 3,85 - 3,66 (m, 4H), 4,02 (ddd, J = 4,8, 10,8, 16,1, 3H), 5,05 - 4,91 (m, 2H), 5,43 (d, J = 5,8, 2H), 6,36 (d, J = 9,1, 2H), 7,28 (d, J = 8,4, 2H), 7,34 (d, J = 8,3, 4H), 7,46 (d, J = 9,4, 2H), 7,72 - 7,58 (m, 4H), 12,43 (s, 2H). MS(ESI) *m/z* 1078 (M+H)+.



Ejemplo 132

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-cloro-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(pentafluoro-lambda~6~-sulfanil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

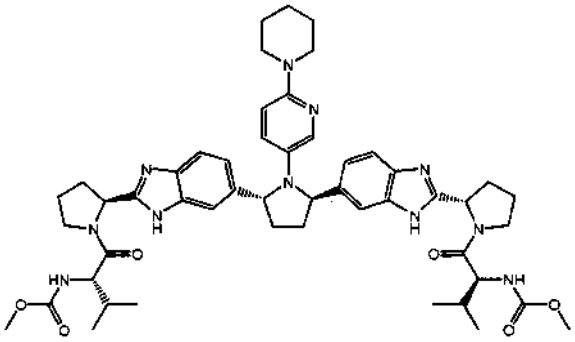
El producto del Ejemplo 126K se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 129. La mezcla de productos monoclorado y diclorado se purificó *mediante* HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (33,3 mg, 7%). RMN ^{1}H (base libre) (500 MHz, DMSO-d6) δ 0,94 - 0,76 (m, 12H), 2,24-1,63 (m, 13H), 3,53 (d, J = 1,2, 6H), 3,86 - 3,68 (m, 4H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 3,2, 7,1, 1H), 5,48 - 5,30 (m, 2H), 6,35 (d, J = 9,1, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,58 - 7,38 (m, 4H), 7,73 - 7,59 (m, 4H), 12,50 - 11,65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1044 (M+H)+, 1042 (M-H)+.



Ejemplo 133

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

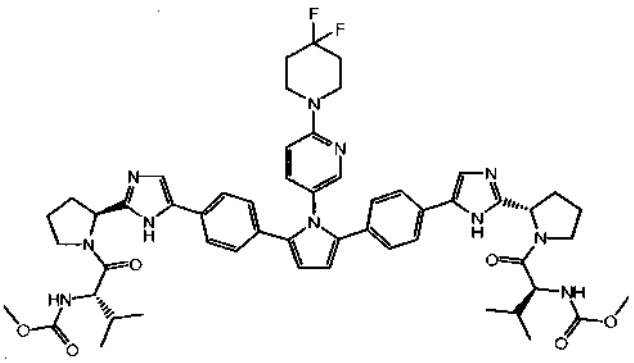
Ejemplo 126H y 6-(piperidin-1-il)piridina-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 126I, 39E, 39F, 39I, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (91,4 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,85 (dt, J = 7,1, 14,3, 12H), 1,24 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,70 (d, J = 5,2, 2H), 2,04 - 1,82 (m, 6H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 3,21 - 3,03 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,87 - 3,67 (m, 4H), 4,12 - 3,96 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 3,2, 7,0, 2H), 5,20 (t, J = 6,8, 2H), 6,49 (dd, J = 3,1, 9,1, 1H), 6,60 (dd, J = 2,9, 9,2, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 4H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 7,38 (d, J = 1,8, 2H), 7,51 (t, J = 10,4, 1H), 7,64 (dd, J = 8,1, 15,7, 3H), 11,69 (s, 1,4H), 12,06 (t, J = 32,1, 0,6H).



Ejemplo 134

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109C y 6-(piperidin-1-il)piridina-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A, 113B, 116F (reducción con Ra-Ni realizada en un frasco SS presurizado durante 120 min a 30 psi (206,7 kPa) a temperatura ambiente), 28I (reacción realizada a 50 °C durante 4 horas), 39I, y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (71 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-D4) δ,0,89 (ddd, J = 6,5, 20,7, 26,0, 12H), 1,62 - 1,43 (m, 6H), 2,48 - 1,80 (m, 13H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 4H), 3,64 (s, 6H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 4,22 (d, J = 7,3, 2H), 5,21 (dd, J = 5,2, 7,6, 1H), 5,44 - 5,30 (m, 2H), 6,50 (d, J = 9,1, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 1H), 7,59 - 7,15 (m, 7H). MS (ESI) *m/z* 916 (M+H)+, 914 (M-H)+.



Ejemplo 135

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

Ejemplo 135A

2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-nitropiridina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (5 g, 31,5 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (4,97 g) en etanol (40 ml) a temperatura ambiente se añadió N,N-diisopropiletilamina (12,00 ml, 69,4 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 horas. La reacción se concentró, se repartió entre CH_2C_l2 y NaOH 1 M. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía (elución con 2% de MeOH-CH_2Cl_2 después 3% de MeOH-CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo MS (DCI) *m/z* 261 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 135B

6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina

El producto del Ejemplo 135A (4,56 g, 18,75 mmol) y el disolvente THF (20 ml)/DMF se añadieron a Ra-Ni 2800, suspensión acuosa (4,56 g, 78 mmol) en un frasco tipo SS de 250 ml presurizado, y se agitó durante 2 h a 30 psi (207 kPa) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (3,40 g, 85%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 2,03 - 1,88 (m, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,8, 1H), 6,93 (dd, J = 2,9, 8,8, 1H), 7,61 (d, J = 2,6, 1H). MS (ESI) *m/z*214 (M+H+).

Ejemplo 135C

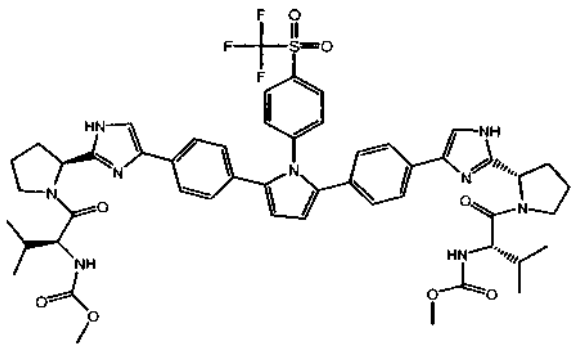
5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridina

TFA (0,046 ml, 0,596 mmol) se añadió a una mezcla del producto del Ejemplo 138B (0,2114 g, 0,298 mmol) y el producto del Ejemplo 135B (0,095 g, 0,447 mmol) en tolueno (2,98 ml), La mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se añadió más cantidad de TFA (0,023 ml, 0,298 mmol) y se agitó durante otra hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 135D

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolid-in-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il] carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 135C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 26J para dar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,94 - 0,73 (m, 12H), 2,03 - 1,82 (m, 10H), 2,20 - 2,04 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,64 (s, 4H), 3,86 - 3,69 (m, 4H), 4,04 (dd, 2H), 5,04 (dd, J = 3,0, 7,0, 2H), 6,53 - 6,39 (m, 2H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4, 3H), 7,13 (dd, J = 10,9, 19,3, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,42 (d, J = 1,7, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,66 - 7,49 (m, 4H), 7,85 (dd, J = 2,7, 9,7, 1H), 12,16 - 11,64 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1000 (M+H)+, 998 (M-H)+.



Ejemplo 136

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-

imidazol-4-il}fenil)-1-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 136A

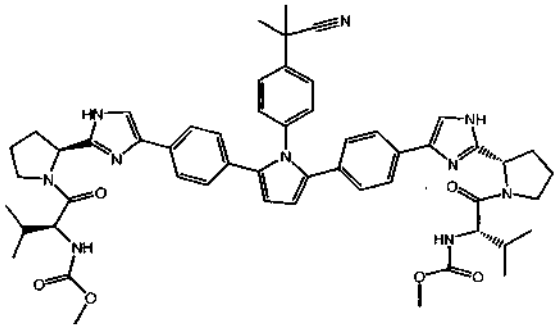
2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometilsulfonil)fenil)-1H-pirrol

A una suspensión del producto del Ejemplo 26E (0,60 g, 1,52 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonil)anilina (0,51 g, 2,27 mmol) en tolueno (12 ml), se añadió una disolución 1 N de cloruro de titanio (IV) (1,6 ml, 1,6 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se filtró, y el residuo sólido se suspendió en una mezcla de agua y dietil éter. El sólido se diluyó con agua y éter y se agitó intensamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró y a continuación se lavó abundantemente con dietil éter para obtener el compuesto del título como una mezcla bruta que se utilizó en posteriores reacciones sin purificación adicional (0,60g, rendimiento del 68% para el producto bruto).

Ejemplo 136B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-{4-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

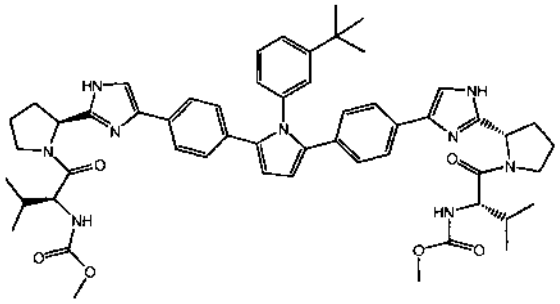
Ejemplo 136A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26G, 26H, 65B, y 65C para proporcionar el compuesto del título (90 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 - 11,68 (m, 2H), 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,63 - 7,42 (m, 8H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 4H), 6,64 - 6,53 (m, 2H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,18 - 1,79 (m, 10H), 0,90 - 0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1013.



Ejemplo 137

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2-cyanopropan-2-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 26E y 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanenitrilo se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 26H, 65B, y 65C para proporcionar el compuesto del título (100 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,15 - 11,68 (m, 0H), 7,58 - 7,44 (m, 0H), 7,44 - 7,36 (m, 0H), 7,30 - 7,12 (m, 0H), 7,07 - 6,91 (m, 0H), 6,55 - 6,42 (m, 0H), 5,06 - 4,96 (m, 0H), 4,02 (t, J = 8,3, 0H), 3,81 - 3,67 (m, 0H), 3,52 (s, 0H), 2,15 - 1,82 (m, 0H), 1,65 (s, 0H), 0,90 - 0,74 (m, 1H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 948.



Ejemplo 138

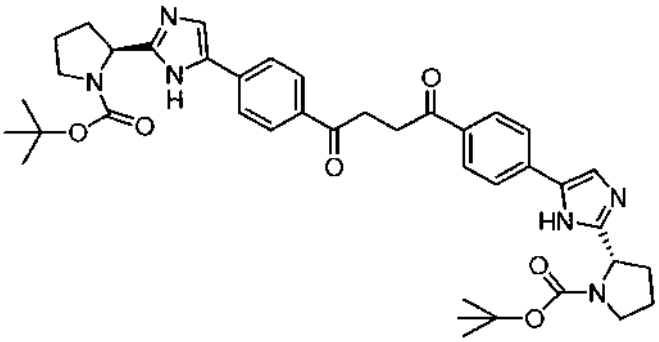
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-

1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-ilrildazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 138A

1,4-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)butano-1,4-diona

A una disolución de producto del Ejemplo 26E (2,00 g, 5,05 mmol), bis(pinacolato)diborano (3,85 g, 15,15 mmol), acetato de potasio (1,982 g, 20,20 mmol) en dimetoxietano (50 ml) a temperatura ambiente se añadió el aducto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,412 g, 0,505 mmol) y la mezcla se desgasificó (purga con N_2). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla fría se filtró a través de una almohadilla de celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con éter, salmuera y se secó (Na_2SO_4). Tras la filtración y eliminación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía (columna de 80 g, elución en gradiente desde 0% a 40% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,22 g; 90%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 400 MHz): δ 8,02 (AA'XX', J = 8,24 Hz, 4H), 7,91 (AA'XX', J = 8,13 Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,36 (s, 24H).



Ejemplo 138B

(2S,2'S)-2,2'-[(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis(benceno-4,1-diil-1H-imidazol-5,2-diil)]dipirrolidina-1-carboxilato de di-terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 138A (2,22 g, 4,53 mmol), aducto de $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,37 g, 0,45 mmol), carbonato de sodio 1 M (18 ml, 18 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (4,30 g, 13,6 mmol) en etanol (23 ml)/tolueno (23 ml) se desgasificó (purga de N_2) y se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante la noche. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía (elución en gradiente desde 30% a 100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,90 g; 59%) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 12,06 (m, 2H), 8,04-7,96 (m, 4H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,69 (m, 2H), 4,85-4,75 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,24-1,87 (m, 10H), 1,39 (s a, 8H), 1,14 (s a, 10H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 709.

Ejemplo 138C

(S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-tert-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

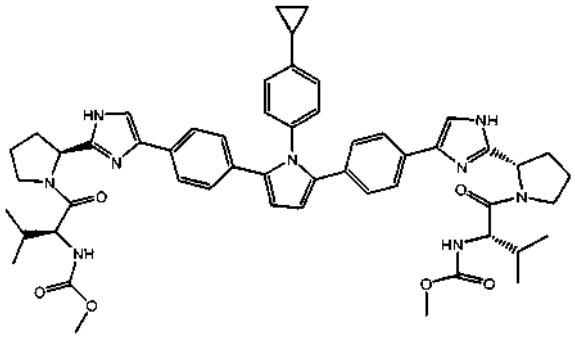
A una disolución del producto del Ejemplo 138B (180 mg, 0,25 mmol) y 3-tert-butilanilina (57 mg, 0,38 mmol) en tolueno (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (39 µL, 0,50 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. A la mezcla enfriada se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre alcohol isopropílico al 25% en $CHCl_3$ y disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 138D

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-l-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Una disolución que consiste en clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (109 mg, 0,57 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (87 mg, 0,57 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (100 mg, 0,57 mmol) y 4-metilmorfolina (0,14 ml, 1,0 mmol) en DMF (2,6 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se añadió el producto del Ejemplo 138C (161 mg, 0,26 mmol). Se añadió una cantidad adicional de 4-metilmorfolina a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó durante 3,5 horas y a continuación, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó durante 16 horas más. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió por filtración. El residuo se lavó con una cantidad abundante de agua seguido de dietil éter. El producto bruto se purificó mediante cromatografía

en gel de sílice se eluyó con un gradiente de disolvente de 0-5% de metanol en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 6%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 - 11,65 (m, 2H), 7,57 - 7,45 (m, 4H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,08 (m, 5H), 7,05 - 6,91 (m, 4H), 6,79 (t, J = 7,5, 1H), 6,53 - 6,40 (m, 2H), 5,05 - 4,99 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,3, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 3,56 - 3,47 (m, 6H), 2,18 - 1,79 (m, 10H), 1,09 (s, 9H), 0,89 - 0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 937.



Ejemplo 139

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 139A

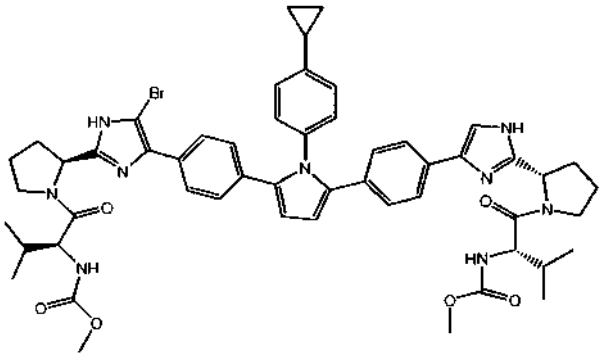
(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-4H-imidazol) tetrakis(2,2,2-trifluoroacetate)

A una disolución del producto del Ejemplo 138B (0,30g, 0,43 mmol) y 4-ciclopropilanilina (85 mg, 0.64 mmol) en tolueno (3,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (65 µL, 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. A la mezcla enfriada se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se trituró a continuación con dietil éter para obtener el compuesto del título (0,42g, rendimiento del 28%).

Ejemplo 139B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D sustituyendo el producto del Ejemplo 139A por el producto del Ejemplo 138C para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 40%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- D6) δ 12,09 - 11,63 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 4H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 7,07 - 6,88 (m, 8H), 6,54 - 6,39 (m, 2H), 5,07 - 4,97 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,3, 2H), 3,83 - 3,66 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18 - 1,79 (m, 10H), 1,26 - 1,19 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 2H), 0,90 - 0,74 (m, 12H), 0,69 - 0,60 (m, 2H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 921.

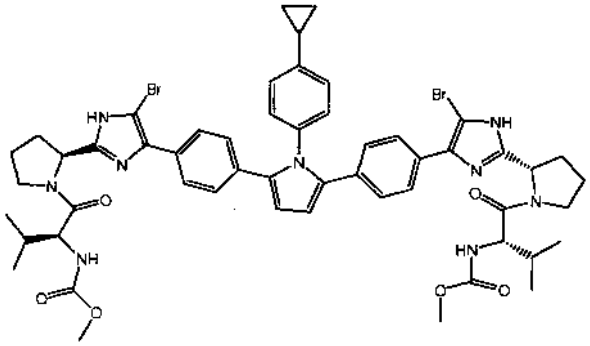


Ejemplo 140

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-bromo-4-(4-{1-(4-ciclopropilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

A una suspensión del producto del Ejemplo 139 (47 mg, 0,051 mmol) in CH_2Cl_2 (0,5 ml) se añadió una mezcla de of

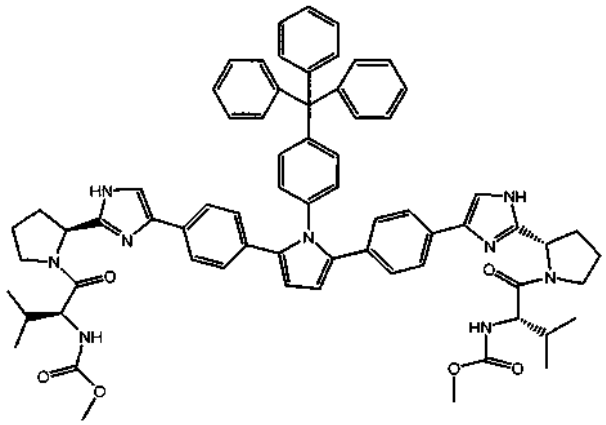
1-bromopirrolidina-2,5-diona (9,1 mg, 0,051 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida y se trituró con dietil éter para proporcionar una mezcla de compuestos bromados que se sometió a purificación mediante HPLC en fase inversa eluida con un gradiente 10-100% de CH_3CN en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 13%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-d6) δ 14,32 (s, 1H), 12,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 4H), 7,31 (d, J = 8,4, 1H), 7,24 (d, J = 8,5, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 4H), 7,09 - 7,00 (m, 4H), 6,61 (d, J = 3,7, 1H), 6,57 (d, J = 3,7, 1H), 5,07 (t, J = 7,0, 1H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,08 (t, J = 7,9, 1H), 4,02 (t, J = 8,3, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,18 - 1,83 (m, 10H), 1,22 (s, 1H), 1,01 - 0,93 (m, 2H), 0,89-0,72 (m, 12H), 0,70 - 0,62 (m, 2H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1000.



Ejemplo 141

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El compuesto del título se formó como un producto adicional del Ejemplo 140. La mezcla de productos se sometió a purificación mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de 10-100% de CH_3CN en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 23%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,43 (s, 2H), 7,54 (dd, 4H), 7,25 (d, J = 8,4, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 4H), 6,55 (s, 2H), 4,99 - 4,89 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,3, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 3,51 (s, 6H), 2,22 - 2,03 (m, 4H), 2,00 - 1,81 (m, 6H), 1,27 - 1,19 (m, 1H), 1,02 - 0,92 (m, 2H), 0,90-0,77 (m, 12H), 0,70 - 0,61 (m, 2H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1078.



Ejemplo 142

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(4-tritilfenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 142A

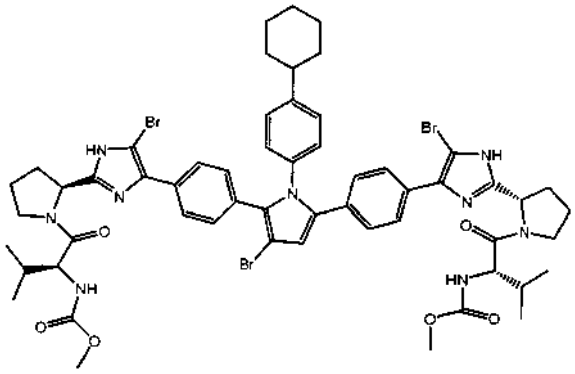
(S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-tritilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol) tetrakis(2,2,2-trifluoroacetato)

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 139A sustituyendo 4-tritilanilina por 4-ciclopropilanilina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 142B

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

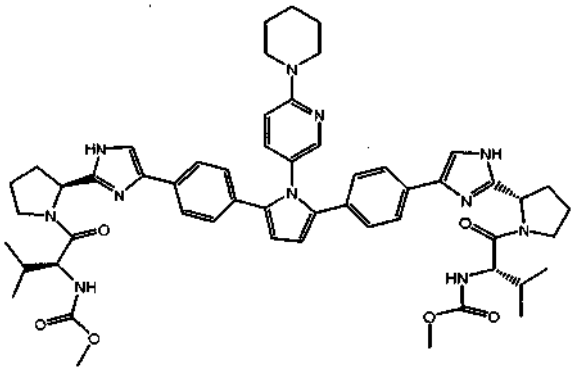
El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D sustituyendo el producto del Ejemplo 142A por el producto del Ejemplo 138C para proporcionar el compuesto del título (71 mg, rendimiento del 43%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- D6) δ 12,15 - 11,69 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,15 (m, 11H), 7,10 - 6,91 (m, 14H), 6,55 - 6,44 (m, 2H), 5,11 - 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,5, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,21 - 1,83 (m, 10H), 0,92 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1123.



Ejemplo 143

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[4-bromo-5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2-il]fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una suspensión del producto del Ejemplo 74 (100 mg, 0,10 mmol) in CH_2Cl_2 (1,0 ml) at -78 °C se añadió una mezcla de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (59 mg, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, se calentó a temperatura ambiente y posteriormente se concentró a presión reducida y se trituró con dietil éter para obtener el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 83%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,47 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,54 (d, J = 26,1, 4H), 7,29 - 6,98 (m, 10H), 6,71 (s, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,1, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 4H), 3,52 (s, 6H), 2,18-1,58 (m, 16H), 1,35 - 1,20 (m, 5H), 0,90 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1200.



Ejemplo 144

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 144A

5-nitro-2-(piperidin-1-il)piridina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropiridina (100 g, 632 mmol) en etanol (2000 ml) a temperatura ambiente se añadió piperidina (206 ml, 2,08 moles) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se concentró y

el residuo se capturó en CH_2Cl_2, después se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La mezcla se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (130,4 g, rendimiento del 99%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,94 (d, J = 2,9, 1H), 8,17 (dd, J = 9,6, 2,9, 1H), 6,93 (d, J = 9,6, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 1,69 - 1,64 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 4H).

Ejemplo 144B

6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de producto del Ejemplo 144A (130,4g, 629 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (165g, 755 mmol) en etanol (750 ml) se añadió PtO_2 (5,4g, 24 mmol). La mezcla se presurizó a 40 psi (275,79 kPa) con H_2 y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para garantizar la reacción completa, se añadió más cantidad de PtO_2 (3,2g, 14 mmol) y la mezcla presurizada se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación, se concentró a presión reducida y se absorbió sobre gel de sílice y se colocó en la parte superior de un tapón de 4 a 5" (10,16 a 12,7 cm) de sílice en un embudo de vidrio sinterizado de 3000 ml. El material se eluyó con dietil éter al 15% en CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con hexanos en ebullición. Se recuperó producto adicional después de concentrar el filtrado, que a continuación se cromatografió en gel de sílice eluido con dietil éter al 10% en CH_2Cl_2. Las fracciones adecuadas se recogieron y se concentraron, a continuación se trituraron con hexanos en ebullición. Los dos lotes de sólidos de color lavanda se combinaron para proporcionar el compuesto del título (100g, rendimiento del 57%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 9,0 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 6,74 (d, J = 9,1, 1H), 3,42-3,37 (m, 4H), 1,57 - 1,49 (m, 6H), 1,45 (9, 1H).

Ejemplo 144C

Clorhidrato de 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina

El producto del Ejemplo 144B (1,00 g, 3,62 mmol) se añadió lentamente a ácido clorhídrico 4 M (10 ml, 40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Tras agitar durante toda la noche, se añadió éter y el sólido se filtró. Se secó en un horno de vacío para dar un sólido de color blanco (0,817 g; 84%). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 1,77 (s, 6H), 3,65 (s, 4H), 7,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,7, 9,8 Hz, 1H).

Ejemplo 144D

5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

A una disolución de producto del Ejemplo 138B (0,20 g, 0,28 mmol) y el producto del Ejemplo 144C (0,11 g, 0,42 mmol) en tolueno (2,8 ml) se añadió TFA (22 µL, 0,28 mmol). la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla enfriada se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a ta. A continuación, el disolvente se eliminó a presión reducida y se trituró con dietil éter y se secó para proporcionar 0,31 g del compuesto deseado como sal de TFA. RMN ^{1}H (DMSO-d_6; 400 MHz): δ 9,78 (s a, 2H), 7,84 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (AA'XX', J = 8,34 Hz, 4H), 7,35 (dd, J = 9,11-2,71 Hz, 1H), 7,18 (AA'XX', J = 8,46 Hz, 4H), 6,79 (d, J = 9,11 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,79 (t app, J = 7,81 Hz, 2H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,25-1,98 (m, 6H), 1,65-1,45 (m, 6H).

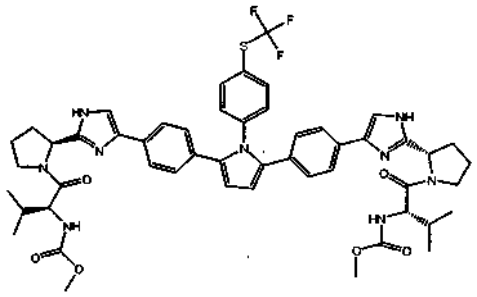
Ejemplo 144E

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil }pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

A una disolución de clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,17 g, 0,89 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,14 g, 0,89 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,16 g, 0,89 mmol) en DMF (1,0 ml) se añadió 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutes y a continuación se añadió una disolución del producto del Ejemplo 144D (0,31 g, 0,25 mmol) y 4-metilmorfolina (0,2 ml, 1,8 mmol) en DMF (0,7 ml). Después de agitar durante 4 h, se añadió agua a esta mezcla y el sólido se recogió por filtración y después se lavó con agua y dietil éter. El residuo se purificó mediante gel de sílice eluyendo con THF al 60% en hexanos para proporcionar 100 mg del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ 12,17 - 11,70 (m, 2H), 7,84

- 7,76 (m, 1H), 7,64 - 7,50 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,31 - 7,02 (m, 7H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 2H), 5,09

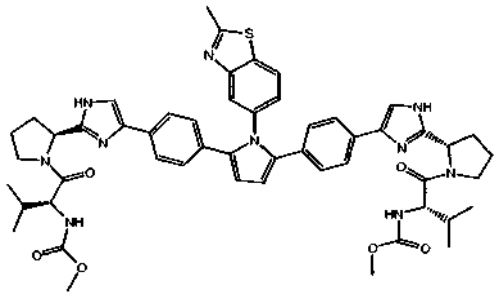
- 5,01 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,3, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 4H), 2,03 - 1,86 (m, 6H), 1,61 - 1,46 (m, 6H), 0,90 - 0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 965.



Ejemplo 145

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

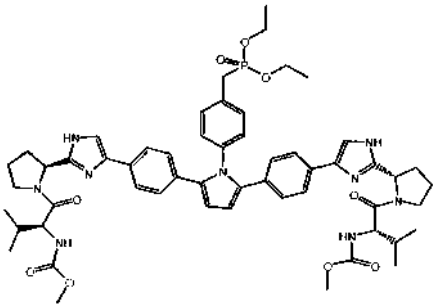
Ejemplo 138B y 4-(trifluorometiltio)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (19 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 - 11,65 (m, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,15 (m, 4H), 7,06 - 6,92 (m, 4H), 6,58 - 6,46 (m, 2H), 5,08 - 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 3,85 - 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,23 - 1,79 (m, 10H), 0,93 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 981.



Ejemplo 146

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 138B y clorhidrato de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (19 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,04 - 11,63 (m, 2H), 8,02 - 6,85 (m, 15H), 6,58 - 6,45 (m, 2H), 5,07 - 4,96 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,4, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,21 - 1,78 (m, 10H), 0,93 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 952.

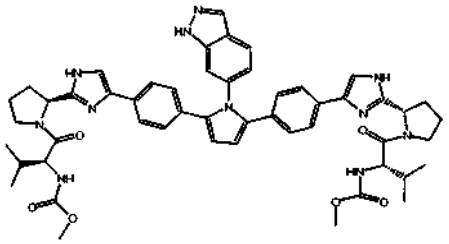


Ejemplo 147

(4-{2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-1-il-bencil)fosfonato de dietilo

Ejemplo 138B y 4-aminobencilfosfonato de dietilo se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,19-11,63 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 4H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,10 (m, 4H), 7,10 - 6,91 (m, 6H), 6,53 - 6,40 (m, 2H), 5,10 - 4,98 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4,

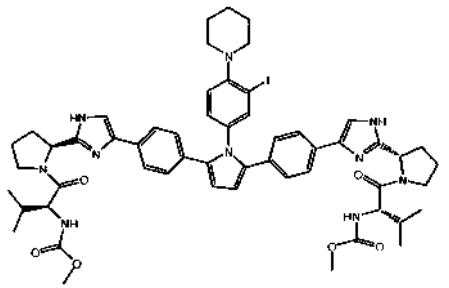
2H), 3,91 - 3,67 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,23 (d, J = 21,8, 2H), 2,22 - 1,80 (m, 10H), 1,15 - 1,04 (m, 6H), 0,92 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1031.



Ejemplo 148

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(1H-indazol-6-il)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

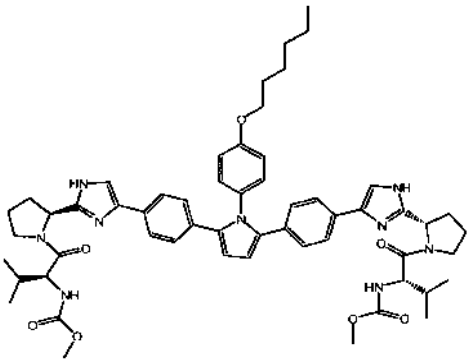
Ejemplo 138B y 1H-indazol-6-amina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (24 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,08 - 12,99 (m, 1H), 12,05 - 11,62 (m, 2H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 - 7,09 (m, 3H), 7,05 - 6,77 (m, 5H), 6,58 - 6,47 (m, 2H), 5,06 - 4,97 (m, 2H), 4,02 (t, J = 8,4, 2H), 3,83 - 3,66 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,20 - 1,78 (m, 10H), 0,89 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 921.



Ejemplo 149

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

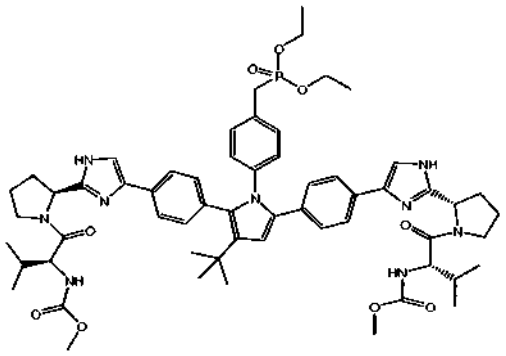
Ejemplo 138B y 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,15-11,69 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 6,77 (m, 7H), 6,52 - 6,42 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,4, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,01 - 2,89 (m, 4H), 2,19 - 1,82 (m, 10H), 1,68 - 1,43 (m, 6H), 0,92 - 0,75 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 982.



Ejemplo 150

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(hexiloxy)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

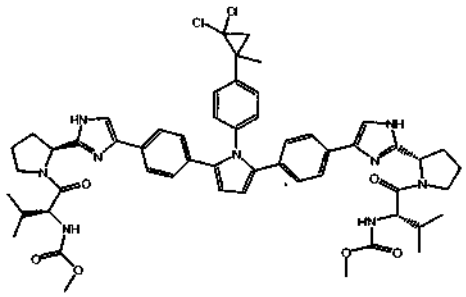
Ejemplo 138B y 4-(hexiloxi)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (15 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 - 11,67 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 6H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,52 - 6,42 (m, 2H), 5,07 - 5,01 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,5, 2H), 3,92 (t, J = 6,4, 2H), 3,83 - 3,70 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,19 - 1,83 (m, 10H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 1,45 - 1,21 (m, 6H), 0,92 - 0,77 (m, 15H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 981.



Ejemplo 151

(4-{3-tert-butil-2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-1-il}bencil)fosfonato de dietilo

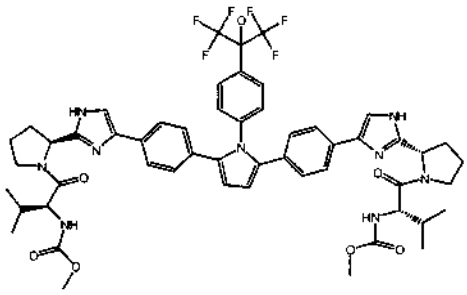
El compuesto del título se formó como un producto adicional del Ejemplo 147. La mezcla de productos se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de 0-5% de metanol en CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,68 (d, J = 13,5, 2H), 7,55 - 7,39 (m, 5H), 7,37 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 6,90 (m, 8H), 6,43 (s, 1H), 5,07 - 4,99 (m, 2H), 4,06 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,58 (m, 8H), 3,53 (s, 6H), 3,07 (d, J = 21,5, 2H), 2,20 - 1,81 (m, 10H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,0, 6H), 0,90 - 0,78 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1087.



Ejemplo 152

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

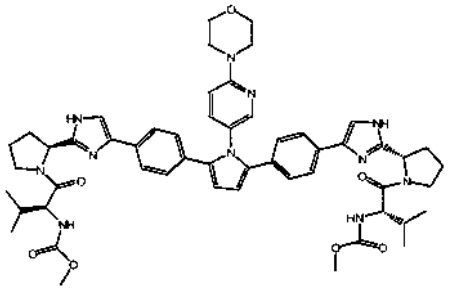
Ejemplo 138B y 4-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (36 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,18 - 11,68 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,22 (m, 6H), 7,17 - 6,90 (m, 6H), 6,57 - 6,44 (m, 2H), 5,08 - 5,00 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,3, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,22 (t, J = 8,5, 1H), 2,18 - 1,81 (m, 10H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,92 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1003.



Ejemplo 153

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 138B y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (45 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,08 - 11,71 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,01 - 7,37 (m, 8H), 7,33 - 7,13 (m, 4H), 7,06 - 6,89 (m, 4H), 6,57 - 6,47 (m, 2H), 5,03 (d, J = 6,8, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 3,77 (d, J = 6,2, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,21 - 1,80 (m, 10H), 0,92 - 0,76 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1047.



Ejemplo 154

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 154A

4-(5-nitropiridin-2-il)morfolina

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144A sustituyendo morfolina por piperidina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 154B

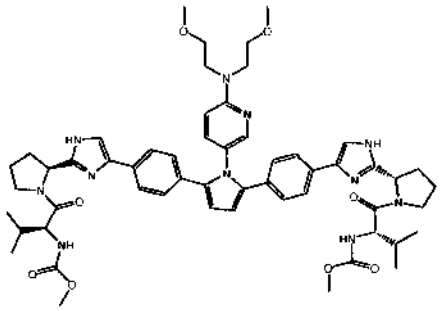
6-morfolinopiridin-3-amina

A una disolución del producto del Ejemplo 154A (12,5, 59,5 mmol) en THF (150 ml) se añadió to Ra-Ni 2800, suspensión acuosa (12,5 g, 212 mmol) en una botella presurizada SS de 500 ml. La mezcla se presurizó (H_2, 30 psi (207 kPa) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 154C

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 138B y Ejemplo 154B se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,16 - 11,69 (m, 2H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 4H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,02 (m, 7H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,52 - 6,41 (m, 2H), 5,10 - 5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,7, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 4H), 3,69 - 3,59 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,45 - 3,37 (m, 4H), 2,20 - 1,82 (m, 10H), 0,94 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 967.



Ejemplo 155

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 155A

N,N-bis(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144A sustituyendo bis(2-metoxietil)amina por piperidina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 155B

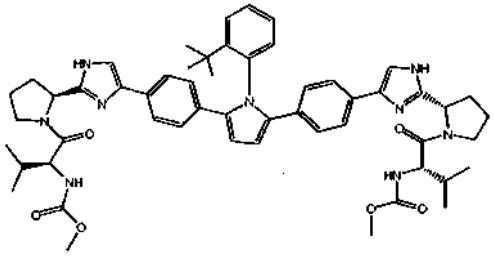
N2,N2-bis(2-metoxietil)piridina-2,5-diamina

Ejemplo 155A se procesó de acuerdo con el método del Ejemplo 154B para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 155C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-{6-[bis(2-metoxietil)amino]piridin-3-il}-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

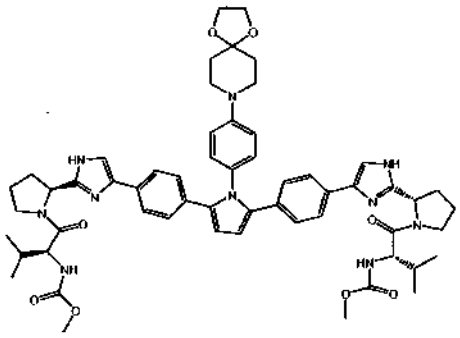
Ejemplo 138B y Ejemplo 155B se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,17 - 11,67 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 4H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 6,52 - 6,40 (m, 2H), 5,09 - 5,00 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,2, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,57 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 3,21 (s, 6H), 2,20 - 1,84 (m, 10H), 0,84 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1013.



Ejemplo 156

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(2-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

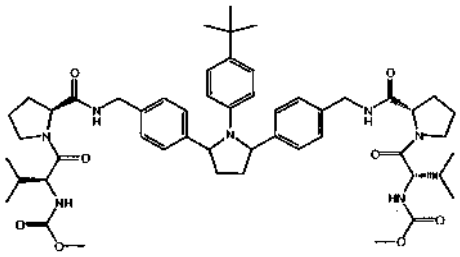
Ejemplo 138B y 2-tert-butilanilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (10 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,07 - 11,64 (m, 2H), 7,61 - 7,11 (m, 12H), 7,06 - 6,93 (m, 4H), 6,65 - 6,49 (m, 2H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,04 (t, J = 7,2, 2H), 3,82 - 3,69 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 2,17 - 1,83 (m, 10H), 0,92 - 0,77 (m, 21H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 937.



Ejemplo 157

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-il)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 138B y 4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)anilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (156 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,06 - 11,65 (m, 2H), 7,59 - 7,46 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 7,09 - 6,96 (m, 4H), 6,90 (p, 4H), 6,53 - 6,39 (m, 2H), 5,08 - 4,98 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,4, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,86 - 3,71 (m, 4H), 3,53 (s, 6H), 3,29 - 3,20 (m, 4H), 2,19 - 1,83 (m, 10H), 1,73 - 1,64 (m, 4H), 0,93 - 0,77 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1022.



Ejemplo 158

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilmethanediilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 158A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibenzonitrilo

Una disolución del Ejemplo 42C (2,0 g, 3,9 mmol) y cianuro de cobre(I) (1,047 g, 11,69 mmol) en DMF (19 ml) se calentó en un microondas durante 7 horas a 160 °C. Después, la mezcla se vertió sobre agua (700 ml) y a continuación se añadió hidróxido de amonio concentrado (40 ml) y la disolución se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/hexanos) para dar 1,23 g (78%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 406 (M+H)+.

Ejemplo 158B

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dimethanamina

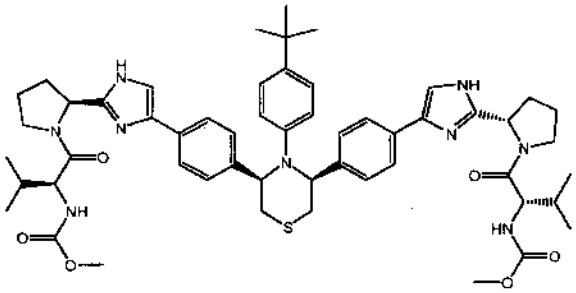
A una disolución del Ejemplo 158A (0,63 g, 1,554 mmol) en THF (21 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio (0,236 g, 6,21 mmol) a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 70 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de extracción con EtOAc y la capa orgánica se extrajo con disolución de Rochelle. La disolución orgánica se secó a continuación, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 414 (M+H)+.

Ejemplo 158C

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilmethanediilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 158B (45 mg, 0,109 mmol), El producto del Ejemplo 37B (62,2 mg, 0,228 mmol) y HATU (91

mg, 0,239 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió base de Hünig (0,095 ml, 0,544 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano) para dar 55 mg (55%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,11 (m, 2 H), 7,08 (s, 2 H), 6,95 (m, 8 H), 6,74 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 5,97 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,01 (m, 2H), 4,15 (m, 4H), 4,05 (m, 4 H), 3,80 (m, 2 H), 3,31 (s, 6 H), 2,40 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 1,85 (m, 4 H), 1,80 (m, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,70 (m, 2H), 0,65 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 923 (M+H)+.



Ejemplo 159

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)thiomorfolin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1 -oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 159A

2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanona)

Una disolución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (27,8 se enfrió en un baño de hielo, después se añadió sulfuro de sodio nonahidrato (12,01 gota a gota durante un plazo de 45 minutos. La disolución resultante se agitó, el precipitado formado en la reacción se recogió y después se lavó con agua 18,5 g (43%) del compuesto del título.

Ejemplo 159B

2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanol)

A una disolución del Ejemplo 159A (5,0 g, 11,68 mmol) en etanol (78 ml) se añadió borohidruro sódico (0,972 g, 25,7 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, la disolución se concentró, después se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N (100 ml) y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 5,05 g (100%) de un sólido incoloro como el compuesto del título.

Ejemplo 159C

N,N'-(2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etane-2,1-diil))bis(4-tert-butilanilina)

A una disolución del Ejemplo 159B (5,05 g, 11,68 mmol) en THF (145 ml) y diclorometano (145 ml) se añadió trietilamina (4,86 ml, 35,1 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta disolución se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,276 ml, 29,2 mmol) gota a gota seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos más seguido de concentración a temperatura ambiente para dar un residuo. El residuo resultante se disolvió en DMF (39 ml) seguido de la adición de 4-tert-butilanilina (18,62 ml, 117 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N seguido de extracción con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-30% EtOAc/hexanos) consiguió 2,67g (42%) del compuesto del título.

Ejemplo 159D

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-tert-butilfenil)tiomorfolina

A una disolución del Ejemplo 159C (350 mg, 0,504 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió gel de sílice (1,0 g) que se había deshidratado por calentamiento a 180°C en un horno de vacío durante 3 horas, y ácido trifluorometanosulfónico (0,045 ml, 0,504 mmol) y se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió diclorometano y el gel de sílice se eliminó por filtración y la disolución se extrajo con una disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar 220 mg (80%) del

compuesto del título como una mezcla de los isómeros. MS (ESI) *m/z* 546 (M+H)+.

Ejemplo 159E

4-(4-tert-butilfenil)-3,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)thiomorfolina

El producto del Ejemplo 159D (200 mg, 0,367 mmol) se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 42D para dar 105 mg (45%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI) *m/z* 640 (M+H)+.

Ejemplo 159F

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-tert-butilfenil)thiomorfolina-3,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 159E (190 mg, 0,297 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (282 mg, 0,891 mmol) se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 42E para proporcionar 110 mg (43%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros. MS (ESI) *m/z* 859 (M+H)+.

Ejemplo 159G

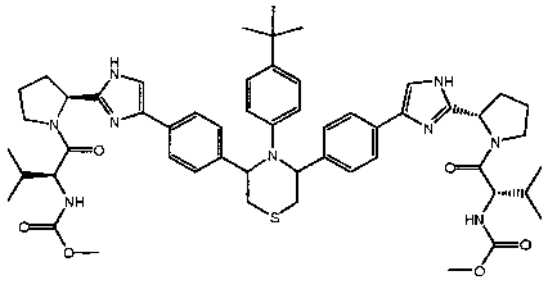
4-(4-tert-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)tiomorfolina

Al producto del Ejemplo 159F (110 mg, 0,128 mmol) se añadió dimetoxietano (5 ml) y una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó mediante cromatografía en fase invertida (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 12 mg (14%) del compuesto del título en forma de mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 658 (M+H)+.

Ejemplo 159H

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5R)-4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)thiomorfolin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il }carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 159G (10 mg, 0,015 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (5,86 mg, 0,033 mmol) y HATU (12,71 mg, 0,033 mmol) en DMSO (0,5 ml) se añadió base de Hünig (0,013 ml, 0,076 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y diclorometano, y la capa orgánica se secó con $mgSO_4$), se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se redisolvió en metanol (5 ml) a continuación se añadió carbonato de potasio (50 mg) después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, los sólidos se eliminaron mediante filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 0-10% metanol/diclorometano) para dar 7 mg (47%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,65 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 7,32 (m, 4 H), 7,23 (m, 4H), 6,85 (m, 4 H), 5,02 (m, 2 H), 4,38 (m, 2H), 4,02 (m, 2 H), 3,75 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,10 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,08 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 0,97 (s, 9 H), 0,82 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 973 (M+H)+.

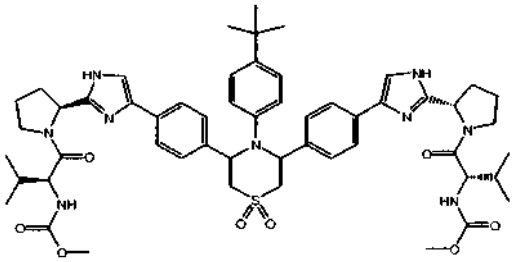


Ejemplo 160

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5S)-4-(4-fert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)thiomorfolin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1 -oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3R,5R)-4-(4-fert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)thiomorfolin-3-il]fenil}- 1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

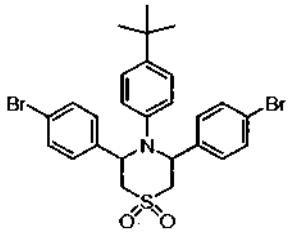
El producto del Ejemplo 159E (100 mg, 0,156 mmol), el producto del Ejemplo 126G (146 mg, 0,391 mmol), y aducto de

[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (25,5 mg, 0,031 mmol) en una mezcla de tolueno (3 ml), etanol (3 ml) y una disolución acusa de bicarbonato de sodio 1N (0,469 ml, 4,69 mmol) y se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la disolución durante 10 min, después se calentó a 80 °C durante 18 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml) y a continuación se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (C18), eluyendo con 10-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%) para dar 8,5 mg (6%) del compuesto del título en forma de mezcla de estereoisómeros. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,70 (bs, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 7,45 (m, 2 H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 2 H), 7,01 (m, 2 H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 5,38 (m, 2 H), 5,07 (m, 2H), 4,03 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,10 (m, 2 H), 2,12 (m, 4 H), 1,91 (m, 4 H), 1,12 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 973 (M+H)+.



Ejemplo 161

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1,1-dioxidotiomorfolin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



Ejemplo 161A

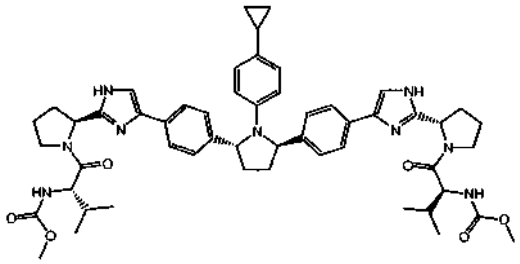
1,1-dióxido de 3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-tert-butilfenil)tiomorfolina (ACD v12)

Una disolución del Ejemplo 159D (850 mg, 1,56 mmol) en una mezcla de acetona (15 ml), agua (5 ml) y THF (5 ml) se añadió una disolución de tetróxido de osmio (2,5% en terc-butanol, 0,587 ml, 0,047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A continuación, la disolución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, se secó el extracto orgánico, se filtró y se concentró para dar 900 mg (100%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 578 (M+H)+.

Ejemplo 161B

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1,1-dioxidotiomorfolin-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

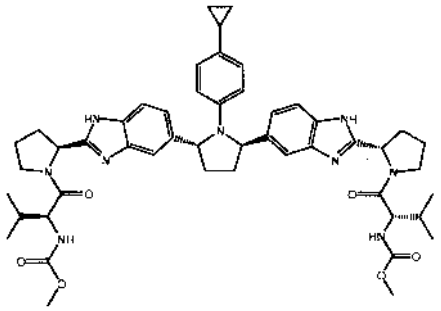
Ejemplo 161A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 42D, 42E, 159G, y 159H para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros trans. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 11,73 (bs, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 7,55 (m, 2 H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 6,60 (m, 2 H), 5,48 (m, 2 H), 5,06 (m, 2H), 4,04 (m, 2 H), 3,78 (m, 6 H), 3,52 (s, 6 H), 2,11 (m, 4 H), 1,92 (m, 6 H), 1,13 (s, 9 H), 0,92 (m, 12 H); MS (ESI) *m/z* 1005 (M+H)+.



Ejemplo 162

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-[(2R,5R)-1-(4-cydopropilfenil)-5-(4-(2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1 -oxobutan-2-il}carbamato de metilo

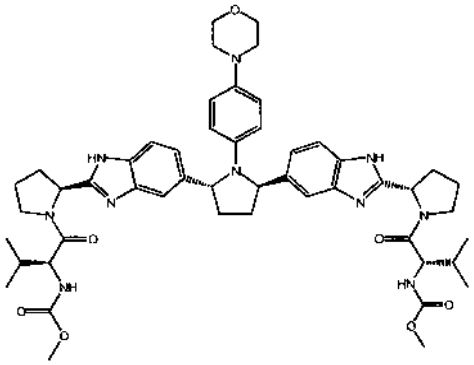
El producto del Ejemplo 95B se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (85/10/5). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,33 - 0,43 (m, 2 H) 0,65 - 0,72 (m, 2 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H) 1,56 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,84 - 2,03 (m, 6 H) 2,06 - 2,19 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,73 - 3,84 (m, 4 H) 4,04 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J = 6,89, 3,09 Hz, 2 H) 5,14 - 5,23 (m, 2 H) 6,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,60 - 6,67 (m, 2 H) 7,09 - 7,31 (m, 6 H) 7,34 - 7,68 (m, 6 H) 11,62 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924,6 (M+H).



Ejemplo 163

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan- 2-il}carbamato de metilo

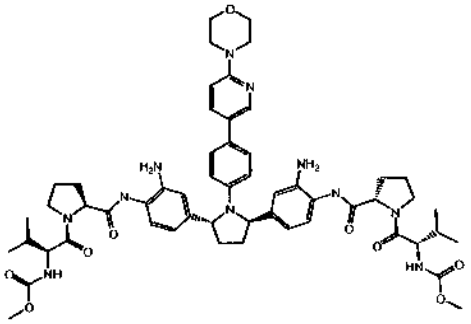
Ejemplo 109C y 4-ciclopropilanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A (la reacción de ciclación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche), 113B, 113C, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 3 horas), 28J, y 66E para proporcionar el compuesto del título (122 mg) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,32 - 0,39 (m, 2 H) 0,63-0,69 (m, 2 H) 0,77 - 0,90 (m, 12 H) 1,53 - 1,61 (m, 1 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 8 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,87 (m, 4 H) 4,00 - 4,07 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,31 - 5,39 (m, 2 H) 6,22 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,57 - 6,65 (m, 2 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 4 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,97 - 12,27 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 872,5 (M+H)+.



Ejemplo 164

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109C y 4-morfolinoanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A (la reacción de ciclación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante la noche), 113B, 113C, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 2 horas), 28J, y 28K para proporcionar el compuesto del título (100 mg) como un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 - 2,03 (m, 8 H) 2,15 - 2,22 (m, 4 H) 2,72 - 2,78 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,57 - 3,62 (m, 4 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 4,00 - 4,12 (m, 2 H) 5,09 - 5,18 (m, 2 H) 5,30 - 5,37 (m, 2 H) 6,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,52 - 6,59 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 7,54 Hz, 2 H) 7,18 - 7,32 (m, 4 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,91 - 12,28 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 917,5 (M+H)+.



Ejemplo 165

([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 165A

(2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(4-iodofenil)pirrolidina

Ejemplo 109C (3,34 g, 6,0 mmol) y 4-yodoanilina (7,88 g, 36,0 mmol) se procesaron de acuerdo con el método del Ejemplo 113A, la reacción se dejó continuar durante 4 días a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (2,01 g, 57%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 165B

4-(5-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

El producto de 165A (1,869 g, 3,2 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (0,929 g, 3,20 mmol), fosfato de potasio (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,029 g, 0,032 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-phosfaadamanto (0,028 g, 0,096 mmol) se combinaron en THF (18 ml) / agua (6 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (20% a 40%) para obtener el compuesto del título (1,01 g, 51%) en forma de un sólido.

Ejemplo 165C

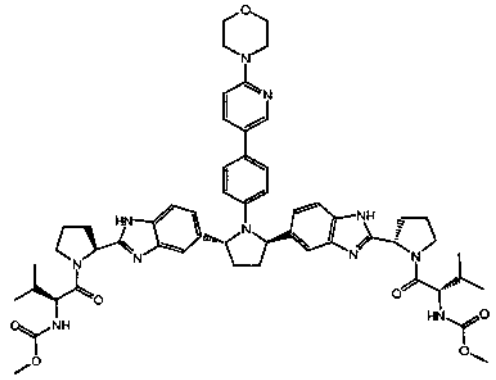
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 165B (683 mg, 1,10 mmol), el producto del Ejemplo 116C (895 mg, 3,30 mmol), carbonato de cesio (1004 mg, 3,08 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (60,4 mg, 0,066 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (115 mg, 0,198 mmol) se combinaron en dioxano (15 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 3%) para obtener el compuesto del título (631 mg, 53%) en forma de un sólido.

Ejemplo 165D

([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

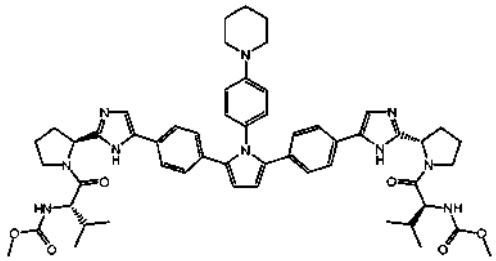
El producto del Ejemplo 165C (628 mg, 0,576 mmol) y Ra-Ni 2800 (628 mg) se combinaron en THF (40 ml). La mezcla se hidrogenó a 30 psi (207 kPa) durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2% a 5%) para obtener el compuesto del título (590 g, 99%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,91 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,62 - 1,69 (m, 2 H) 1,82 - 2,04 (m, 8 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 2,52 - 2,56 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,62 (m, 2 H) 3,65 - 3,70 (m, 4 H) 3,78 - 3,85 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,36 - 4,44 (m, 2 H) 4,87 (s, 4 H) 5,06 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 6,36 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,42 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 6,57 (d, J = 1,19 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,89 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,23 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,24 Hz, 2 H) 7,68 (dd, J = 8,78, 2,49 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 2,49 Hz, 1 H) 9,24 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 1030,6 (M+H)+.



Ejemplo 166

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

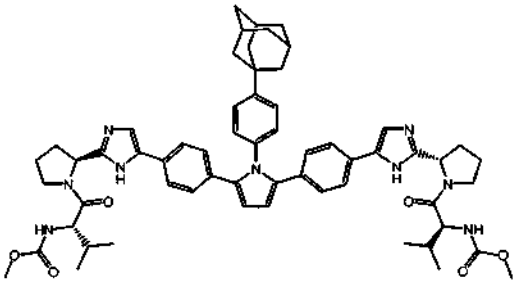
El producto del Ejemplo 165D (520 g, 0,505 mmol) y ácido acético (0,087 ml, 1,514 mmol) se combinaron en tolueno (10 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2% a 5%) para obtener el compuesto del título (309 mg, 62%) en forma de un sólido. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 - 1,76 (m, 2 H) 1,84 - 2,05 (m, 8 H) 2,14 - 2,21 (m, 2 H) 2,55 - 2,60 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,62 - 3,69 (m, 4 H) 3,75 - 3,87 (m, 4 H) 4,02 - 4,08 (m, 2 H) 5,06 - 5,17 (m, 2 H) 5,40 - 5,47 (m, 2 H) 6,40 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,75 (d, J = 8,89 Hz, 1 H) 7,02 - 7,20 (m, 4 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,60 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 11,96 - 12,11 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 994,5 (M+H)+.



Ejemplo 167

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 26E y 4-piperidinoanilina (Maybridge) se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para proporcionar el compuesto del título (106 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,83 (d, J = 6,73 Hz, 6 H) 0,87 (d, J = 6,73 Hz, 6 H) 1,50 - 1,62 (m, 6 H) 1,90 - 2,15 (m, 10 H) 3,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 (m, 4 H) 4,04 (m, 2 H) 5,04 (m, 2 H) 6,47 (m, 6H) 6,80 - 7,35 (m, 10 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 11,73 (s, 2 H).

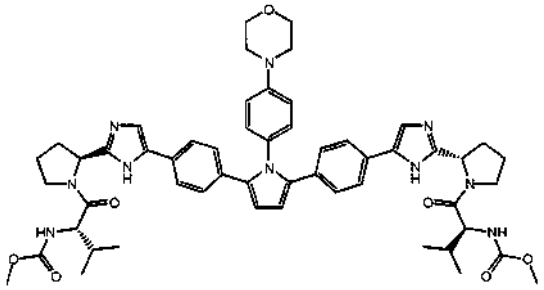


Ejemplo 168

[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(triciclo[3.3,1,1~3,7~]dec-1-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

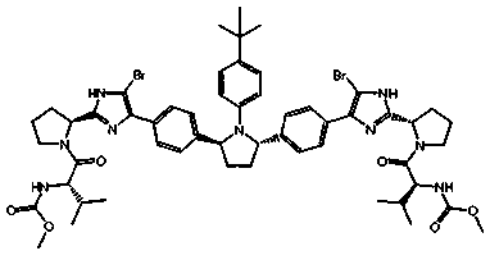
Ejemplo 26E y clorhidrato de 4-(1-adamantanil)anilina (Enamina) se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para proporcionar el compuesto del título (320 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, metanol- D4) δ 0,91 (m, 12 H) 1,75 - 2,35 (m, 25 H) 3,64 (s, 6 H) 3,84 (m, 2 H) 4,00 (m, 2 H) 4,20 (m, 2 H) 5,12 (m, 2 H) 6,48 (s, 2 H) 7,02 (m, 6 H) 7,31 (m, 4 H) 7,46 (m, 6 H) 7,72 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,24 Hz, 1 H).

Ejemplo 169



[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 26E y 4-morfolinoanilina (Aldrich) se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D, y 74E para proporcionar el compuesto del título (133 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,83 (d, J = 6,83 Hz, 6 H) 0,87 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 1,88 - 2,17 (m, 10 H) 3,11 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 - 3,80 (m, 8 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 5,04 (m, 2 H) 6,41 - 6,51 (m, 2 H) 6,84 - 7,35 (m, 10 H) 6,93 - 7,02 (m, 1H) 11,71 - 12,03 (m, 2 H).

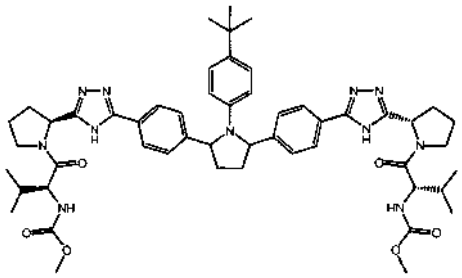


Ejemplo 170

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[(2S,5S)-5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una disolución del Ejemplo 44 (0,100 g, 0,106 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml) a ta se añadió N-bromosuccinimida (0,019 ml, 0,223 mmol). Después de 15 min, la reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (elución en gradiente al 1% desde 0% hasta 4% de MeOH-CH_2Cl_2; columna de 12 g) para proporcionar 60 mg (51%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,8 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 0,87 (d, J = 6,56 Hz, 6 H) 1,11 (s, 9 H) 1,72 - 1,75 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 7 H) 2,10

- 2,15 (m, 5 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70-3,75 (m, 4 H) 4,00 - 4,06 (m, 2 H) 4,96 - 5,00 (m, 2 H) 5,27 - 5,35 (m, 2 H) 6,24 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 6 H) 7,60 - 7,65 (m, 4 H) 12,41 (m, 2 H).



Ejemplo 171

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il }fenil)pirroiidin-2-il]fenil)-4H-1,2,4-triazoi-3-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 171A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibenzoato de dimetilo

Una mezcla del Ejemplo 42C (0,5 g, 0,974 mmol), Et_3N (0,407 ml, 2,92 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(N) (71,3 mg, 0,097 mmol) en metanol (20 ml) se sometió a una atmósfera de monóxido de carbono gaseoso (60 psi, 413,14 kPa) durante 24 horas a 100 °C. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 25% EtOAc en hexanos) dio 396 mg (86%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)+.

Ejemplo 171B

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibenzohidrazida

Una mezcla del Ejemplo 171A (350 mg, 0,742 mmol) e hidrazina (0,140 ml, 4,45 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró para dar 350 mg del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 472 (M+H)+.

Ejemplo 171C

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4H-1,2,4-triazol-5,3-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del Ejemplo 171B (105 mg, 0,223 mmol), (S)-1-N-Boc-2-ciano-pirrolidina (175 mg, 0,891 mmol), y K_2CO_3 (9,23 mg, 0,067 mmol) en n-butanol (0,5 ml) se calentó a 150 °C durante 90 horas en un horno microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y después se lavó con H_2O y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 90% de EtOAc en hexanos) proporcionó 59 mg (32%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 829 (M+H)+.

Ejemplo 171D

Pentaclorhidrato de (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol)

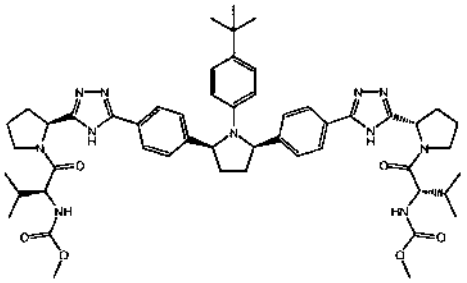
Una mezcla del Ejemplo 171C (59 mg, 0,071 mmol) en HCl 4M HCl/Dioxano (2 ml) se dejó agitar durante una hora. La mezcla se concentró para dar 58 mg (100%) del compuesto del título como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI) *m/z* 628 $(M+H)^+$.

Ejemplo 171E

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-4H-1,2,4-tr

iazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

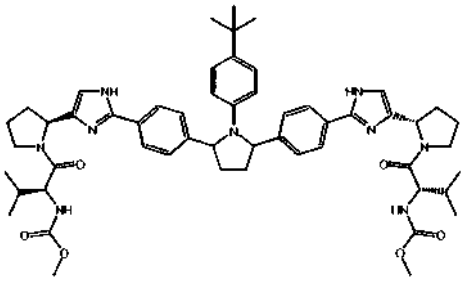
Una mezcla del Ejemplo 171D (58 mg, 0,071 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (25 mg, 0,142 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (30 mg, 0,157 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (24 mg, 0,157 mmol) y N-metilmorfolina (78 ml, 0,712 mmol) en DMF (1 ml) se dejó agitar durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó a continuación con H_2O y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para dar ambos compuestos del título del Ejemplo 171 (24 mg, 70%) que se eluyeron en primer lugar (isómeros trans) y el compuesto del título del Ejemplo 172, que se eluyó en segundo lugar (isómero cis). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,27 (d, J = 6,72 Hz, 2 H), 0,71 (dd, J = 6,61-2,49 Hz, 2 H), 0,78 - 0,95 (m, 9 H), 1,03 (d, J = 6,07 Hz, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,22 (s, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 3 H), 1,82 - 2,30 (m, 10 H), 3,52 (s, 6 H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,71 - 3,92 (m, 3 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 5,07 - 5,15 (m, 1 H), 5,25 - 5,34 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 4,88 Hz, 1 H), 6,21 (dd, J = 8,73, 3,20 Hz, 2 H), 6,94 (dd, J = 8,78, 2,82 Hz, 2 H), 7,16 - 7,46 (m, 6 H), 7,83 - 7,92 (m, 4 H), 14,01 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 943 (M+H)+.



Ejemplo 172

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El compuesto del título, Ejemplo 172, fue el segundo compuesto en eluirse descrito en los procedimientos del Ejemplo 171E. El procedimiento da como resultado 21 mg (61%) del compuesto del título (isómero cis). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,27 (d, J = 6,29 Hz, 2 H), 0,71 (d, J = 6,61 Hz, 2 H), 0,81 - 0,96 (m, 9 H), 1,03 (d, J = 6,07 Hz, 12 H), 1,12 (s, 9 H), 1,22 (s, 2 H), 1,82 - 2,30 (m, 12 H), 3,52 (s, 6 H), 3,72 - 3,91 (m, 4 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,33 (d, J = 4,23 Hz, 1 H), 4,73 - 4,83 (m, 2 H), 5,09 - 5,18 (m, 2 H), 6,33 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,03 (dd, J = 8,78, 3,04 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 4 H), 7,92 - 8,01 (m, 4 H), 13,84 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 943 (M+H)+.



Ejemplo 173

{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 173A

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibenzonitrilo

Una mezcla del Ejemplo 42C (1,0 g, 1,948 mmol) y CuCN (523 mg, 5,84 mmol) en dimetilformamida (9,5 ml) se calentó a 160 °C durante 4,5 horas en un horno microondas. La mezcla se vertió en una mezcla de dimetilamina/H_2O (1/10) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). El combinado de capas orgánicas se lavó con H_2O y salmuera.. A continuación, la

fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 20% EtOAc en hexanos) dio 395 mg (50%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 406 (M+H)+.

Ejemplo 173B

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibencimidato de dimetilo

Una mezcla del Ejemplo 173A (0,5 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se burbujeó en una cantidad en exceso de HCl (g) durante 45 minutos. A continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 173C

4,4'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)dibencimidamida

Una mezcla del Ejemplo 173B (0,579 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se burbujeó en una cantidad en exceso de NH_3 (g) durante 45 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró y se sometió a purificación *mediante* cromatografía (columna C18 en fase inversa usando un gradiente de 10-100% de acetonitrilo en TFA acuoso al 0,1%) para dar el compuesto del título como una mezcla de isómeros trans; el isómero cis se descartó. MS (ESI) *m/z* 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 173D

(S)-1-((S)-2-(2-diazoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 37B (100 mg, 0,367 mmol) y Et_3N (154 µL, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (50 ml, 0,386 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutes seguido de adición de un exceso de diazometano en Et_2O. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc. Después, la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (gel de sílice, 100% EtOAc) dio 82 mg (75%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 297 (M+H)+.

Ejemplo 173E

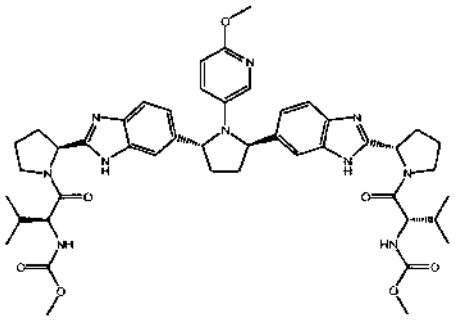
(S)-1-((S)-2-(2-bromoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 173D (70 mg, 0,236 mmol) in HOAc (0,6 ml) a temperatura ambiente se añadió HBr al 48% (80 ml, 0,709 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre hielo/H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 63 mg (76%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 350 (M+H)+.

Ejemplo 173F

{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1- oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-2-il}fenil)pirrolidin-2-il] fenil}-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

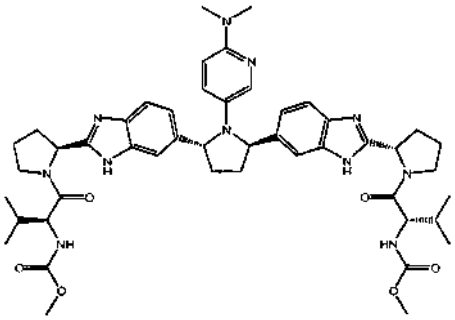
Una mezcla del Ejemplo 173E (59,6 mg, 0,171 mmol), Ejemplo 173C (25 mg, 0,057 mmol) y K_2CO_3 (65 mg, 0,470 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y salmuera. A continuación, la fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para dar 4,5 mg (6,7%) el compuesto del título del Ejemplo 173 (isómeros trans). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78-0,89 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,68 - 1,74 (m, 4 H), 1,88 - 2,04 (m, 8 H), 3,52 (s, 6 H), 3,70 - 3,78 (m, 4 H), 4,04 (t, J = 8,19 Hz, 2 H), 5,07 (t, J = 4,61 Hz, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 6,21 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 6,82 (s, 2 H), 6,93 (d, J = 8,67 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,26 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 7,78 (d, J = 8,13 Hz, 4 H), 7,82 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 12,11 - 12,20 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 941 (M+H)+.



Ejemplo 174

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109C y 6-metoxipiridin-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A (se usó diclorometano como disolvente y la ciclación se realizó a temperatura ambiente durante la noche), 165C, 113C, y 166 para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante HPLC en una columna C18 semipreparativa de fase invertida usando un gradiente de acetonitrilo 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para dar 27 mg del compuesto del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,86 (m, 12 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 1,84 - 2,04 (m, 4 H), 2,13 - 2,22 (m, 4 H), 2,52 - 2,60 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,55 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 4 H), 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 5,31 - 5,41 (m, 2 H), 6,36 - 6,45 (m, 2 H), 6,74 (dd, J = 9,00, 3,04 Hz, 2 H), 7,05 (t, J = 8,57 Hz, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, J = 17,02 Hz, 3 H), 7,28 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,13 Hz, 1 H), 12,03 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 864 (M+H)+.



Ejemplo 175

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 175A

N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) y una disolución de dimetilamina al 40% (10,66 g, 95 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 75 ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 x 100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó ($mgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 5,27 g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 168 (M+H)+.

Ejemplo 175B

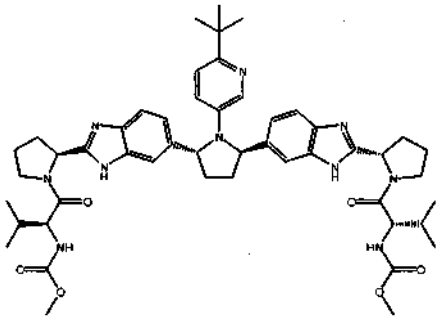
N^2,N^2-dimetilpiridina-2,5-diamina

Una mezcla del Ejemplo 175A (5,27 g, 31,5 mmol) y níquel Raney (5,27 g, 90 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se sometió a una atmósfera (30 psi, (207 kPa)) de hidrógeno gaseoso durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para dar 4,3 g (100%) del compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 138 (M+H)+.

Ejemplo 175C

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

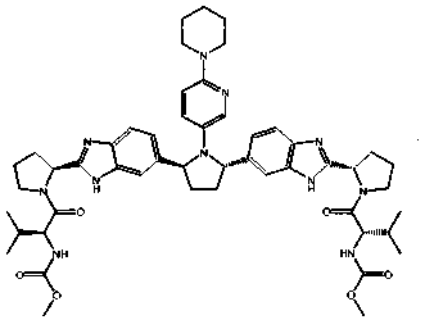
Ejemplo 175B se procesó usando los métodos citados o descritos en el Ejemplo 174 para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 12 H), 1,71 (d, J = 4,99 Hz, 2 H), 1,86 - 2,05 (m, 6 H), 2,12 - 2,23 (m, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,70 (s, 6 H), 3,16 (s, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H), 5,09 - 5,18 (m, 2 H), 5,33 (d, J = 5,53 Hz, 2 H), 6,33 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 6,63 (dd, J = 9,05, 2,98 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 4 H), 7,34 - 7,48 (m, 2 H), 12,02 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 877 (M+H)+.



Ejemplo 176

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil-butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

6-tert-Butilpiridin-3-amina se procesó usando los métodos citados o descritos en el Ejemplo 174 para proporcionar el compuesto del título (62,5 mg) del compuesto del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,88 (m, 12 H), 1,08 (s, 9 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 7 H), 2,12 - 2,23 (m, 4 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 3,16 (d, J = 5,20 Hz, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,76 - 3,85 (m, 4 H), 4,00 - 4,11 (m, 3 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 5,37 - 5,46 (m, 2 H), 6,54 - 6,61 (m, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,08 (t, J = 9,00 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 3 H), 7,39 (d, J = 8,13 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 3,25 Hz, 1 H), 12,04 (d, J = 27,76 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 890 (M+H)+.



Ejemplo 177

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 177A

5-((2S,5S)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

(1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol (preparado usando (S)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinametanol y el método del Ejemplo 109C) (0,60 g, 1,5 mmol) se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 182A para obtener el compuesto del título (0,41 g, 50%).

Ejemplo 177B

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 177A (0,20 g, 0,369 mmol) se combinó con el producto del Ejemplo 116C (0,30 g, 1,11 mmol), carbonato de cesio (0,336 g, 1,03 mmol), Xantphos (38 mg, 0,066 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20,3 mg, 0,022 mmol). Se añadió 1,4-dioxano anhidro (3,7 ml), y la mezcla se burbujeó con N_2 gaseoso durante 15 min. La mezcla resultante se agitó en un tubo precintado a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ($NaSO_4$), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-10% MeOH/CH_2Cl_2) dio el compuesto del título (235 mg, 60%).

Ejemplo 177C

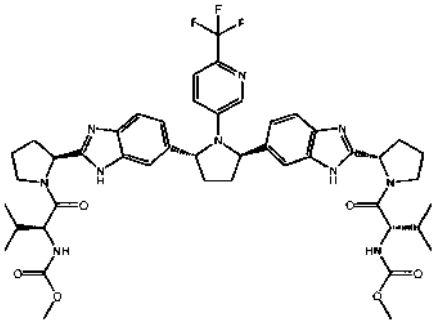
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una disolución del producto del Ejemplo 177B (237 mg, 0,234 mmol) en etanol (1,2 ml) y tetrahidrofurano (1,2 ml) se añadió óxido de platino(IV) (13,29 mg, 0,059 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtró por Celite, se lavó con metanol /metanol y se concentró. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0-10% MeOH/CH_2Cl_2) dio el compuesto del título (186 mg, 84%).

Ejemplo 177D

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

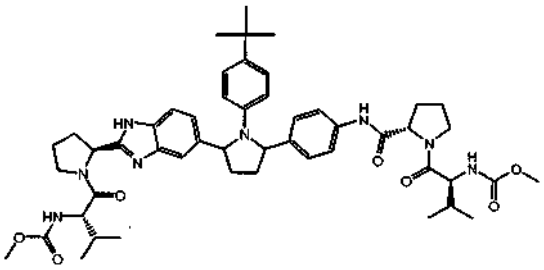
A una disolución del producto del Ejemplo 177C (113 mg, 0,119 mmol) en tolueno (1,2 ml) se añadió ácido acético (34 ml, 0,593 mmol) y tamices moleculares 3A. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18) usando un gradiente de disolvente de 10-90% CH_3CN en agua (TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se repartió entre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (9 mg, 8%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- D6) δ ppm 0,78 - 0,85 (m, 7 H), 0,87 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 6 H), 1,23 (s, 1 H), 1,43 (s, 6 H), 1,72 (s, 2 H), 1,97 (s, 5 H), 2,18 (s, 3 H), 3,09 (s, 4 H), 3,30 (s, 2 H), 3,53 (d, J = 1,5 Hz, 6 H), 3,81 (s, 4 H), 4,07 (s, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 6,48 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,59 - 6,64 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,25 - 7,34 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 12,06 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 916 (M+H)+.



Ejemplo 178

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109C y 5-amino-2-(trifluorometil)piridina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 182A, 177B, 177C, y 177D para proporcionar el compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 - 0,89 (m, 15 H), 1,61 (s, 4 H), 1,97 (s, 6 H), 2,19 (s, 5 H), 3,50 - 3,58 (m, 7 H), 3,82 (s, 4 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 6,89 - 6,98 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 4 H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 11,94 (d, J = 12,9 Hz, 2 H). MS *m/z* 901 (M+H)+.



Ejemplo 179

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5S)1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

Ejemplo 179A

1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-di ona

A una mezcla de cloruro de cinc (39,1 g, 287 mmol) en benceno (215 ml) se añadió dietilamina (22,24 ml, 215 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (20,57 ml, 215 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h. y 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (35,0 g, 143 mmol) y 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (42,9 g, 215 mmol) se añadieron en una porción. La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. Se añadió una disolución acuosa al 5% de H_2SO_4 (50 ml) y se agitó intensamente para inducir la precipitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con benceno, agua, metanol, y CH_2Cl_2. El sólido se secó *a vacío* para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 179B

1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diol

A una disolución de producto del Ejemplo 179A (10,0 g, 27,6 mmol) in EtOH (220 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,190 g, 57,9 mmol) en varias porciones durante 1 h. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h, se filtró a través de Celite, y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución acuosa 1N de HCl. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (9,29 g, 92%)

Ejemplo 179C

1-(4-tert-butilfenil)-2-(4-cloro-3-nitrofenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidina

A una disolución del producto del Ejemplo 179B (9,29 g, 25,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (200 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (10,53 ml, 76 mmol), seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (4,93 ml, 63,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, y a continuación se concentró *a vacío*. El sólido resultante se disolvió en DMF anhidro (70 ml), Se añadió 4-tert-butilanilina (40,4 ml, 253 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a ta y se vertió sobre una disolución acuosa de HCl 1 N enfriada en hielo (500 ml) para obtener un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener el compuesto del título (13,2 g),

Ejemplo 179D

4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)-N-(4-metoxibenzil)-2-nitroanilina

El producto del Ejemplo 179C (13,2 g, 27,5 mmol) y 4-metoxibencilamina (18 ml, 139 mmol) se combinaron y se agitaron a 145 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta, y se añadió CH_2Cl_2. El precipitado resultante se eliminó por filtración, y el filtrado se lavó sucesivamente con una disolución acuosa 1N de HCl y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-25% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (5,0 g, 31%).

Ejemplo 179E

4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(4-metoxibenzil)benceno-1,2-diamina

A una disolución del producto del Ejemplo 179D (2,74 g, 4,72 mmol) en EtOH (25 ml) y THF (25 ml) se añadió óxido de

platino (IV) (0,5 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta bajo 1 atm (101 kPa) de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró por Celite, se lavó con metanol, y el filtrado se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-45% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (1,74 g, 71%).

Ejemplo 179F

(2S)-2-(4-(5-(3-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxamido)-4-(4-metoxibenzilamino)fenil)-1-(4-terc-butilfenil) pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 179E (1,74 g, 3,33 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (1,793 g, 8,33 mmol) y HATU (3,17 g, 8,33 mmol) en DMSO (33 ml) se añadió base de Hünig (1,746 ml, 10,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se repartió entre H_2O y CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-25% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (2,1 g, 69%).

Ejemplo 179G

(2S)-2-(4-(5-(4-amino-3-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidin-2-il)fen ilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del producto del Ejemplo 179F (1,06 g, 1,16 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) y H_2O (2 ml) se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (0,316 g, 1,393 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a ta durante 20 min y se lavó con una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-25% EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (0,53 g, 57%).

Ejemplo 179H

(2S)-2-(4-(5-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenil carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una disolución del producto del Ejemplo 179G (0,526 g, 0,662 mmol) en ácido acético (4,73 ml, 83 mmol) se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre CH_2Cl_2 y una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-2,5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (0,23 g, 45%).

Ejemplo 179I

(S)-N-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)fenil)pirro-lidina-2-carboxamida y (S)-N-(4-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-il)fenil)pirrolidina-2-carboxamida

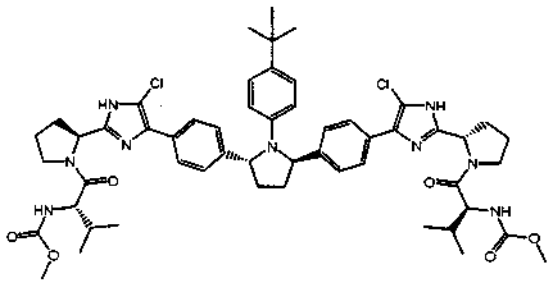
A una disolución del producto del Ejemplo 179H (0,302 g, 0,389 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió TFA (2,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró *a vacío*, y el producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18) usando un gradiente de acetonitrilo de 10-100% H_2O en agua (TFA al 0,1%). El isómero trans de pirrolidina se eluyó antes que el isómero cis de pirrolidina. Las fracciones que contenían el isómero trans se combinaron y se concentraron *a vacío*, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a vacío para obtener el compuesto del título (83 mg, 37%).

Ejemplo 179J

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5S)1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolina mida

A una mezcla del producto del Ejemplo 179I (83 mg, 0,144 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (63 mg, 0,361 mmol), y HATU (0,137 g, 0,361 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió base de Hünig (0,101 ml, 0,578 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se repartió entre CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-3,5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener los compuestos del título (80 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,99 (m, 12 H), 1,09 (s, 9 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,81 - 2,05 (m, 6 H), 2,07 - 2,24 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 6 H), 3,58 - 3,67 (m, 1 H), 3,76 - 3,85 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 4,43 (dd,

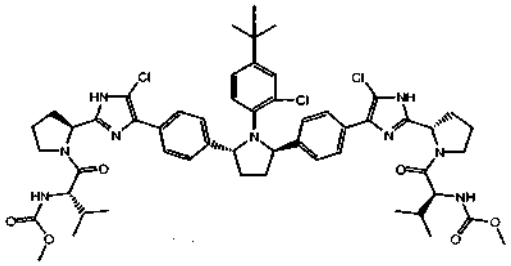
J = 8,0, 4,9 Hz, 1 H), 5,08 - 5,16 (m, 1 H), 5,16 - 5,25 (m, 1 H), 5,26 - 5,37 (m, 1 H), 6,21 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 2,5 H), 7,00-7,08 (m, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, J = 5,7 Hz, 2,5 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 0,5 H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 0,5 H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 9,98 (s, 1 H), 12,01 (m, 1 H); MS *m/z* 891,6 (M+H)+.



Ejemplo 180

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{5-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-5-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo

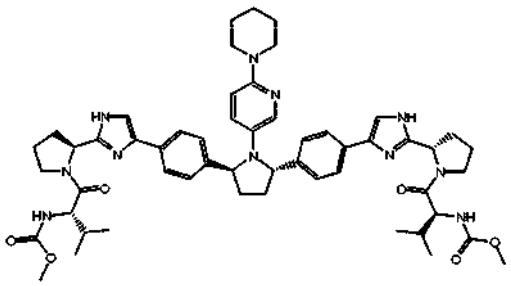
A una disolución del producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) en CH_2Cl_2 (1.2 ml) se añadió N-cloro- succinimida (54 mg, 0,41 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 9 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se sometió a HPLC en fase inversa (C18) usando un gradiente de disolvente de 40-100% de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó en una placa de TLC preparativa, eluyendo con 3% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (3,5 mg, 3%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 12 H), 1,11 (s, 9 H), 1,72 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 1,87 - 2,04 (m, 6 H), 2,05 - 2,23 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 4,04 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,98 (dd, J = 6,8, 3,5 Hz, 2 H), 5,29 (dd, J = 3,5, 2,5 Hz, 2 H), 6,23 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 4 H), 12,41 (s, 2 H); MS *m/z* 1009,1 (M+H)+.



Ejemplo 181

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butil-2-clorofenil)-5-(4-{5-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-5-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 180 para obtener el compuesto del título (4,7 mg, 4%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,89 (m, 12 H), 1,05 (s, 9 H), 1,85 - 1,97 (m, 10 H), 2,04 - 2,18 (m, 4 H), 3,52 (s, 6 H), 3,69 - 3,81 (m, 4 H), 4,03 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,95 (dd, J = 7,0, 4,0 Hz, 2 H), 5,53 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,91 - 6,95 (m, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 2 H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,30 - 7,41 (m, 4 H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 4 H), 12,34 (s, 2 H); MS *m/z* 1045,1 (M+H)+.



Ejemplo 182

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-methilo,-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 182A

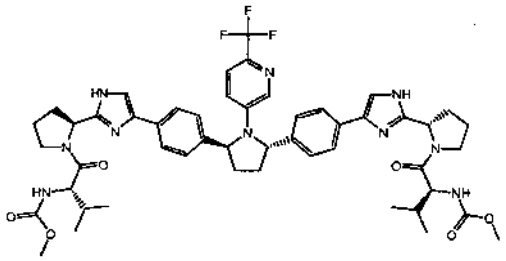
5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

A una suspensión del producto del Ejemplo 69A (0,50 g, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (12 ml) a 0 °C se añadió Et_3N (0,52 ml, 3,75 mmol), seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,243 ml, 3,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min y a continuación se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en DMF anhidro (10 ml), y se añadió Ejemplo 144C (1108 mg, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante toda la noche, y se repartió entre una disolución acuosa 0,2 N de HCl y EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de EtOAc y hexano para obtener el compuesto del título (107 mg, 16%).

Ejemplo 182B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 182A se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 42D, 42E, 42F, y 42G para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,94 (m, 12 H), 1,24 (s, 4 H), 1,44 (s, 6 H), 1,89 - 2,04 (m, 6 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 3,12 (s, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,77 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,05 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 5,06 (dd, J = 6,7, 3,0 Hz, 2 H), 5,19 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,45 - 6,53 (m, 1 H), 6,56 - 6,63 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 4 H), 11,69 (s, 2 H); MS *m/z* = 968,8 (M+H)+.



Ejemplo 183

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 183A

5-((2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometil)piridina

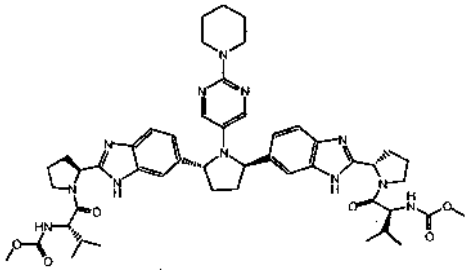
El producto del Ejemplo 69A (1,0 g, 2,5 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 182A, sustituyendo 6-(trifluorometil)piridin-3-amina por Ejemplo 144C, para obtener el compuesto del título (0,13 g, 10%).

Ejemplo 183B

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 183A se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 42D, 42E, 42F, y 42G para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H), 1,84 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 1,96 - 2,10 (m, 6 H), 2,11 - 2,20 (m, J = 10,8, 5,5 Hz, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,76 - 3,91 (m, 4 H), 4,10 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 5,11 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 5,56 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 4 H), 7,44 - 7,48 (m, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 2 H),

14,50 (s, 2 H); MS *m/z* 953,6 (M+H)+.



Ejemplo 184

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimdazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 184A

2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-amina

A una suspensión de 2-cloro-5-nitropirimidina (1,5 g, 9,40 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió piperidina (2,79 ml, 28,2 mmol), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla se concentró *a vacío*, y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y una disolución saturada acuosa de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío* para obtener un sólido (1,65 g, 84%). El sólido se llevó a un frasco presurizado de acero inoxidable de 250 ml y se disolvió en THF (20 ml). Se añadió Raney-Ni 2800 en suspensión acuosa (1,650 g, 28,1 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 2 h bajo H_2 gas a una presión de 30 psi (207 kPa). La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título (1,4 g, 99%).

Ejemplo 184B

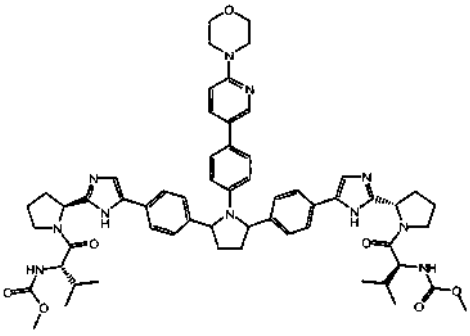
5-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina

El producto del Ejemplo 109C (1,09 g, 2,72 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 182A, sustituyendo Ejemplo 184A por Ejemplo 144C, para obtener el compuesto del título (0,59 g, 40%).

Ejemplo 184C

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il}-1H-bencimdazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 184B se sometió a los procedimientos descritos en los Ejemplos 177B, 177C, y 177D para obtener el compuesto del título. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71 - 0,91 (m, 12 H), 1,24 (s, 2 H), 1,32 - 1,41 (m, 4 H), 1,44 - 1,52 (m, 2 H), 1,82 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,92 - 2,26 (m, 12 H), 3,86 (s, 6 H), 4,12 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,20 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 2 H), 5,54 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,51 (s, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); MS *m/z* 917,5 (M+H)+.



Ejemplo 185

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-

il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 185A

2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-iodofenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 42B (1,39 g, 2,499 mmol) en DMF (6.25 ml) se trató con 4-yodoanilina (Aldrich, 4,38 g, 19,99 mmol), se calentó a 40-50 °C durante dos horas, se enfrió y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 3 X 50 ml con HCl 1 M, con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea con un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con 0-20% EtOAc en hexano dio el compuesto del título como una espuma de color castaño en forma de una mezcla de estereoisómeros (0,96 g, 66 %). MS (ESI) *m/z* 584 (M+H)+.

Ejemplo 185B

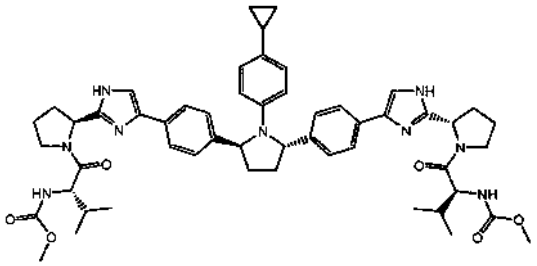
4-(5-(4-(2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

El producto del Ejemplo 185A (0,1 g, 0,171 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin- 2-il)morfolina (0,050 g, 0,171 mmol), fosfato de potasio (0,028 ml, 0,343 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,570 mg, 1,715 µmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-phosfaadamanto (1,504 mg, 5,14 mmol) se combinaron en THF (1,2 ml) / agua (0,4 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio 1M, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea con un cartucho de sílice ISCO de 12 g eluyendo con 20-70 % EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un polvo de color crema (91 mg, 86%). %). MS (ESI) *m/z* 620 (M+H)+.

Ejemplo 185C

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 185B se procesó como se describe en el Ejemplo 42D, 42E, 42F, y 42G para dar los compuestos del título. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,77 - 0,94 (m, 12 H) 1,71 - 2,47 (m, 16 H) 3,36 - 3,42 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,63 - 3,71 (m, 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1 H) 4,79 (d, J = 4,23 Hz, 1 H) 5,02 - 5,11 (m, 2 H) 5,24 - 5,32 (m, 1 H) 6,37 (d, J = 8,89 Hz, 1 H) 6,49 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J = 14,91-8,95 Hz, 1 H) 7,12 - 7,78 (m, 15 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 11,64 - 12,11 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 1046 (M+H)+.

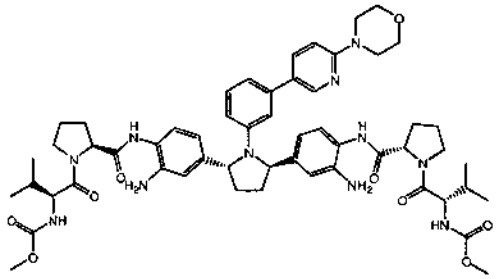


Ejemplo 186

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-cydopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 95B se purificó mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (85/10/5). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,35 - 0,42 (m, 2 H) 0,65 - 0,73 (m, 2 H) 0,80 - 0,92 (m, 12 H) 1,58 - 1,65 (m, 1 H) 1,67 - 1,71 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 6 H) 2,07 - 2,17 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,70 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J = 6,72, 2,82 Hz, 2 H) 5,16 - 5,25 (m, 2 H) 6,19 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,64 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 7,09 - 7,32 (m,

6 H) 7,36 - 7,69 (m, 6 H) 11,60 - 12,09 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 924,6 (M+H).



Ejemplo 187

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil] })biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 187A

(2R,SR)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)-1-(3-yodofenil)pirrolidina

El mesilato del Ejemplo 109C (4,17 g, 7,48 mmol) en DMF (15 ml) se trató con 3-yodoanilina (Aldrich, 7,2 ml, 59,8 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 3 X 50 ml con HCl 1 M, con agua, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea con un cartucho de sílice ISCO de 300 g eluyendo con 10-30% EtOAc en hexano da como resultado el compuesto del título como una espuma de color amarillo brillante (2,6 g, 60 %). MS (ESI) *m/z* 584 (M+H)+.

Ejemplo 187B

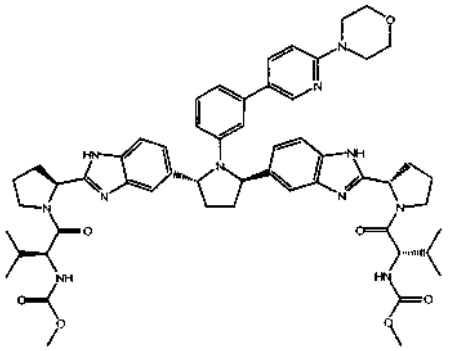
4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

El producto del Ejemplo 187A (1,4 g, 2,396 mmol), 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin- 2-il)morfolina (0,695 g, 2,396 mmol), fosfato de potasio (1,017 g, 4,79 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,022 g, 0,024 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-phosfaadamanto (0,021 g, 0,072 mmol) se combinaron en THF (18 ml) / agua (6 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos, se agitó durante 6 horas y se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio 1M, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea con un cartucho de sílice ISCO de 120 g eluyendo con 20-60 % EtOAc en hexano proporcionó el compuesto del título como un vidrio de color amarillo (1,1 g, 74%). MS (ESI) *m/z* 620 (M+H)+.

Ejemplo 187C

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-2-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

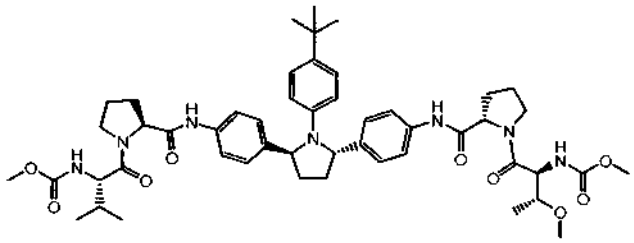
El producto del Ejemplo 187B (0,5 g, 0,806 mmol), se procesó de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplos 165C y 165D para dar el compuesto del título (400 mg, 45% en dos etapas). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (dd, J = 11,82, 6,61 Hz, 12 H) 1,35 - 2,22 (m, 14 H) 3,36 - 3,46 (m, 8 H) 3,52 (s, 6 H) 3,56 - 3,86 (m, 4 H) 3,97 - 4,43 (m, 4 H) 4,85 (s, 4 H) 5,09 (s, 2 H) 6,25 (d, J = 7,26 Hz, 1 H) 6,42-6,51 (m, 3 H) 6,58 (s, 2 H) 6,66 (d, J = 7,59 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J = 8,73, 2,33 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,06 Hz, 1 H) 9,23 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 1031 (M+H)+.



Ejemplo 188

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 187C (0,4 g, 0,388 mmol) se trató con ácido acético (0,089 ml, 1,553 mmol) en tolueno (7,77 ml) a 50 °C durante 4 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio al 10%, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía instantánea con un cartucho de sílice ISCO Gold de 12 g eluyendo con 1-6% MeOH en diclorometano da como resultado el compuesto del título (183 mg, 45%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,71 - 0,90 (m, 12 H) 1,62 - 2,28 (m, 14 H) 3,37 - 3,43 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,64 - 3,68 (m, 4 H) 3,80 (s, 4 H) 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,19 (m, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,29 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 6,54 - 6,64 (m, 2 H) 6,76 (d, J = 8,89 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 4,66 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 8,13 Hz, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,46 (s, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 12,01 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 995 (M+H)+.



Ejemplo 189

[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]carbonil}amino)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 189A

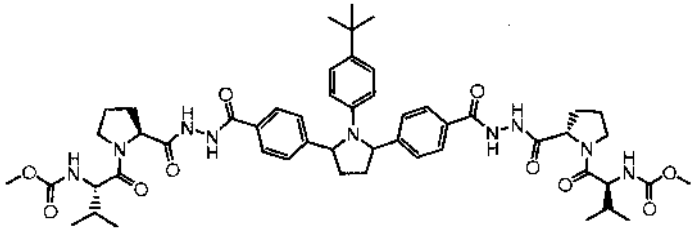
(S)-2-(4-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxamido)fenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una disolución del producto del Ejemplo 213 (33 mg, 0,052 mmol) en DMSO anhidro (0,5 ml) se añadió ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (13,3 mg, 0,062 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) y base de Hünig (18 µl, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H_2O y EtOAc. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-10% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (33 mg, 76%).

Ejemplo 189B

[(2S,3R)-1-{(2S)-2-[(4-{(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]carbonil}amino)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

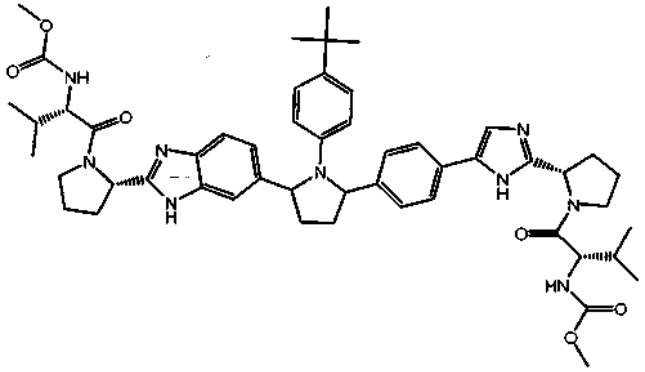
Una disolución del producto del Ejemplo 189A (30 mg, 0.036 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2:TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 45 min. La mezcla se concentró *a vacío*. y el residuo se repartió entre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc (2x). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró *a vacío* para obtener un sólido. El sólido se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 189A (27 mg), sustituyendo el ácido (2S,3R)-3- metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico por el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico, para obtener el compuesto del título (17 mg, 52%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,85 - 0,97 (m, 6 H), 1,08 - 1,19 (m, 12 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,80 - 2,05 (m, 8 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 3,58 - 3,72 (m, 2 H), 3,76 - 3,87 (m, 2 H), 3,98 - 4,06 (m, 1 H), 4,26 (t, J = 7,81 Hz, 1 H), 4,38 - 4,46 (m, 2 H), 5,15 (d, J = 6,40 Hz, 2 H), 6,17 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,24 Hz, 4 H), 7,32 (t, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,49 (dd, J = 8,57, 2,06 Hz, 4 H), 9,96 (d, J = 15,51 Hz, 2 H). MS (ESI) *m/z* 910.6 (M+H)+.



Ejemplo 190

([1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbonilhydrazine-2,1-diilcarbonil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo)

A una disolución del producto del Ejemplo 171B (50 mg, 0,106 mmol) y el producto del Ejemplo 37B (72 mg, 0,27 mmol) en DMSO anhidro (1 ml) se añadió HATU (100 mg, 0,27 mmol) y base de Hünig (56 µl, 0,32 mmol). y la mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min, y a continuación se repartió entre H_2O y EtOAc (2x). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-10% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (68 mg, 65%) como una mezcla de estereoisómeros cis y trans. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,81 - 0,98 (m, 12 H), 1,08 - 1,17 (m, 9 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,78 - 2,06 (m, 8 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H), 3,50-3,55 (m, 6 H), 3,58 - 3,69 (m, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 4,38 - 4,49 (m, J = 8,13 Hz, 2 H), 4,76 - 4,87 (m, 0,7 H), 5,28 - 5,40 (m, 1,3 H), 6,14 - 6,33 (m, 2 H), 6,92 - 7,08 (m, 2 H), 7,27 - 7,38 (m, J = 8,02 Hz, 5 H), 7,62 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,79 - 7,96 (m, 4 H), 9,87 - 9,98 (m, 2 H), 10,31 - 10,44 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 981.1 (M+H)+.



Ejemplo 191

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il} carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1 -il]-3-metil- 1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 191A

1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona

Cloruro de cinc (2,73 g, 20 mmol) se trató con benceno anhidro (10 ml) seguido de dietilamina (1,55 ml, 15 mmol) y terc-butanol (1,4 ml, 15 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,75 h hasta que todos los sólidos se disolvieron. A la suspensión turbia se añadió 4'-cloro-3'-nitroacetofenona seguido de 2,4'-dibromoacetofenona y la suspensión resultante de color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La suspensión resultante espesa de color blanco se trató con 25 ml de ácido sulfúrico al 5% con agitación, y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (50 ml), MeOH (50 ml) yCH_2Cl_2 (50 ml), después se secó *a vacío* a temperatura ambiente durante 1 h y a 55°C durante 5 h, para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco, 3,4 g, 86%.

Ejemplo 191B

1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol

El producto del Ejemplo 191A (4,62 g, 11,65 mmol) se mezcló con EtOH (100 ml) y la suspensión resultante se trató en porciones durante un periodo de cinco minutos con $NaBH_4$ sólido (0,97 g, 25,6 mmoles). La suspensión espumosa resultante se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La reacción se consideró completa según LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *a vacío* hasta obtener un residuo oleoso. El residuo se disolvió en CH_1Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g. La columna se eluyó con un gradiente de hexano/acetona, 90/10 a 20/80 durante 32 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *a vacío* obteniendo el compuesto del título como un sólido de color blanco, 3,14 g, 67%.

Ejemplo 191C

Dimetanosulfonato de 1-(4-bromofenil)-4-(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 191B (3,14 g, 7,84 mmol) se disolvió en 70 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió en un baño de hielo-acetona hasta -10 °C. Se añadió trietilamina (3,82 ml, 27,4 mmol) gota a gota a la disolución fría, seguido por la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,53 ml, 19,59 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 durante 10 minutos. La disolución resultante trasparente se agitó en frío durante 90 min. La reacción se consideró completa según el análisis por LC-MS, y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un sólido de color amarillo claro como el compuesto del título, (4,36 g, 100%), que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 191D

2-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina

El sólido de color amarillo brillante obtenido en el Ejemplo 191C (4,36 g, 7,84 mmol) se trató con DMF (15 ml) seguido de la adición gota a gota de 4-terc-butilanilina (12,47 ml, 78 mmoles, a continuación se introdujo en un baño de aceite a 52 °C y se agitó durante un total de 12 h. La mezcla de reacción se concentró *a vacío* hasta obtener un residuo oleoso. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml de HCl 0,5 M. La capa acuosa se volvió a extraer con 100 ml de EtOAc. El combinado de extractos orgánicos se lavó con una disolución que contenía $NaHCO_3$ al 10%, NaCl al 10%, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un aceite de color rojizo. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g. La columna se eluyó con un gradiente de hexano/acetona, 90/10 a 30/70 durante 32 minutos. el compuesto del título se aisló como una mezcla 1:1 de isómeros cis y trans de pirrolidina, 3,13 g, 75%.

Ejemplo 191E

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-nitroanilina

El producto del Ejemplo 191D (1,1 g, 2,14 mmol) se trató con 2,4-dimetoxibencilamina (3,22 ml, 21,41 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 140 °C (baño de aceite) durante 1 h. La mezcla de reacción homogénea resultante de color rojo se concentró *a vacío* dejando un aceite de color rojo. El aceite se diluyó con 30 ml de CH_2Cl_2, el sólido se filtró y el filtrado se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g. La columna se eluyó con CH_2Cl_2 durante un periodo de 25 min. Las fracciones se combinaron y se concentraron *a vacío* dando el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color naranja y una mezcla de estereoisómeros (1,18 g).

Ejemplo 191F

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(2,4-dimetoxibenzil)benceno-1,2-diamina

El producto del Ejemplo 191E (1,18 g, 1,831 mmol) se disolvió en una mezcla de THF(10 ml):EtOH(10 ml):EtOAc (10 ml), se trató con PtO_2 (42 mg) se evacuó durante 10 minutos, seguido de la introducción de H_2 (g) *con* un globo. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un sólido espumoso de color verde oscuro. El sólido se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 aplicado a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc; 90/10 a 30/70 durante 20 minutos. el compuesto del título se aisló como un sólido espumoso en forma de una mezcla de los isómeros, 0,54 g, 48%.

Ejemplo 191G

(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-2-(2,4-dimetoxibenzilamino)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

Ácido (S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidina-2-carboxílico (0,339g, 1,245 mmol) y HOBt (0,191 g, 1,245 mmol) se disolvieron en DMF (4 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con EDAC (0,245 g, 1,245 mmol) y N-Metilmorfolina (NMM) (0,55 ml, 4,98 mmoles). La disolución resultante se agitó 5 minutos en un baño de hielo, se trató gota a gota con el producto del Ejemplo 191F en DMF (4 ml) y la mezcla oscura resultante se agitó en el baño de hielo durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 18 h. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con 10% $NaHCO_3$ y 10% NaCl, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un residuo oleoso como el compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros (0,65 g). ESI+ (*m/z*): 868,2.

Ejemplo 191H

(2S)-1-((2S)-2-(2-amino-5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamatp de metilo

El producto del Ejemplo 191G (0,65 g, 0,748 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) a continuación se añadió ácido trifluoroacético concentrado (2 ml, 26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El disolvente se eliminó *a vacío* y el residuo se volvió a evaporar en CH_2Cl_2 y una vez en tolueno. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) se lavó con $NaHCO_3$ al 10%, se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un material espumoso de color marrón como el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (0,5 g).

Ejemplo 191I

(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-bromofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191H (0,5 g, 0,696 mmol) se trató con ácido acético (5 ml, 87 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 70 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *a vacío* dejando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) se lavó con 10% de $NaHCO_3$ (20 ml) y 10% de NaCl (20 ml), se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un sólido espumoso de color marrón. El residuo se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 to 95/5 durante 15 minutos y el producto se aisló como un sólido de color castaño como una mezcla de isómeros (0,31g). ESI(*m/z*)+: 702,3.

Ejemplo 191J

(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del Ejemplo 191I (0,31g, 0,442 mmoles, bis(pinacolato)diboro (0,34 g), 1.327 mmol) y acetato de potasio (0,17 g, 1,77 mmol) se combinaron y disolvieron en tolueno (5 ml), se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) en diclorometano (32 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con N_2 durante 5 minutos, se precintó y se colocó en un baño de aceite a 95°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 ml) se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un aceite de color marrón. El aceite se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g y la columna se eluyó con un gradiente de hexano:EtOAc, 50:50 a 0:100 durante 18 minutos. El compuesto del título se aisló como un sólido de color blanco en forma de una mezcla de isómeros (0,23 g).

Ejemplo 191K

(2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo.

El producto del Ejemplo 191J (0,23g, 0,308 mmol) y ee producto del Ejemplo 26D (0,195g, 0,615 mmol) se combinaron en un tubo de microondas de 20 ml y se disolvieron en tolueno (1,5 ml)/etanol(1,5 ml) . Se añadió a la disolución una disolución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,92 ml, 0,92 mmol) seguido de complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) en diclorometano (23 mg, 0,036 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con N_2 durante 10 minutos, se precintó y se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa de carbonato se separó, y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un sólido espumoso. El sólido se disolvió en 10 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95:5 durante 20 minutos. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color castaño en forma de una mezcla de isómeros (0,11g).

Ejemplo 191L

Cloruro de (2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidinio

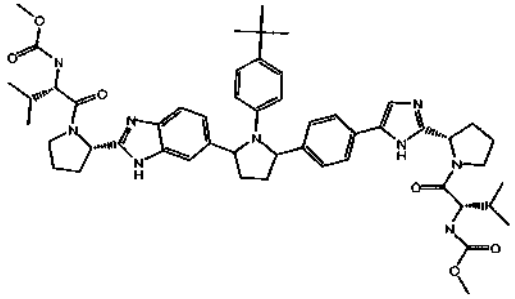
El producto del Ejemplo 191K (0,11 g, 0,28 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml), a continuación se añadió HCl 4N /dioxano (1 ml). La masa de sólido resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó *a vacío* dejando un sólido color castaño como el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (0,092g) que se almacenó a vacío toda la noche.

Ejemplo 191M

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1 -il]-3-metil- 1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

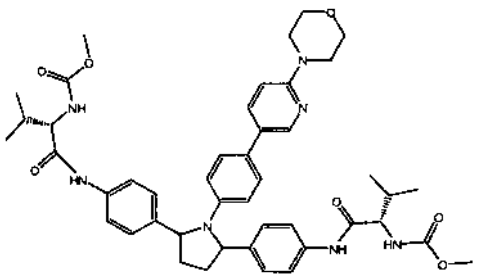
El producto del Ejemplo 191L (0,092g, 0,116 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,020 g, 0,116 mmol) y HOBt (000,018g, 0,116 mmol) se combinaron en un matraz RB de 25 ml y se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y se trató con EDAC (0,022g, 0,116 mmol) y N-metil- morfolina (0,12 ml, 1,091 mmol. La mezcla de reacción de color amarillo claro se agitó en el baño de hielo durante 1 h, después se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10% (20 ml), se secó con Na_2SO_4 (s) anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* dejando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 5 ml de CH_2Cl_2 y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH_2Cl_2/MeOH, 99/1 a 95:5 durante 22 minutos. El compuesto del título se aisló de la primera fracción eluida de la columna como un sólido de color blanco constituido por una mezcla de isómeros trans de la pirrolidina, 21 mg, 19%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,71 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6 H) 2,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,04 (m, 4 H) 5,06 (m, 2 H) 5,11 - 5,15 (m, 1 H) 5,18 - 5,26 (m, 1 H) 5,32 (m, 1 H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,00 (m, 2 H); ESI+: 914,5.



Ejemplo 192

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-fert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5R)-1-(4-fert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1 -il]-3-metil- 1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El compuesto del título se aisló de la fracción final eluida de la columna descrita en el Ejemplo 191M como un sólido de color blanco constituido por una mezcla de isómeros cis de la pirrolidina, 18 mg, 17%. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,71 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9 H) 1,99 (m, 6 H) 2,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,04 (m, 4 H) 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1 H) 5,11 - 5,15 (m, 1 H) 5,18 - 5,26 (m, 1 H) 5,32 (m, 1 H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,05 (m, 2 H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1 H) 11,68 (s, 1 H) 12,00 (m, 2 H); ESI+: 914,5.

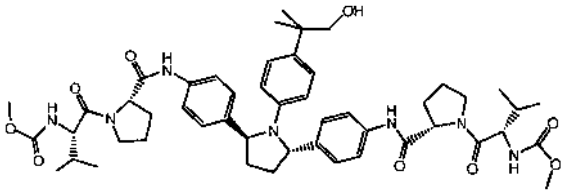


Ejemplo 193

([(2S,5S)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilimino[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilimino[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B, y 1F (sustituyendo el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (38,2 mg, 0,218 mmol) por el ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico). La HPLC de fase inversa (C_{18}) HPLC proporcionó el compuesto del

título, un sólido de color blanco, como una mezcla 1:1 de diastereómeros trans (40,4 mg, rendimiento del 50,6%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,89 (d, J = 6,72 Hz, 12 H) 1,67 (d, J = 5,64 Hz, 2 H) 1,92 - 2,04 (m, 2 H) 3,37 - 3,41 (m, 4 H) 3,53 (d, J = 2,06 Hz, 6 H) 3,67 (d, J = 5,10 Hz, 4 H) 3,94 (t, J = 8,08 Hz, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,33 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,78 (d, J = 8,89 Hz, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 6 H) 7,32 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 7,92 Hz, 4 H) 7,66 (dd, J = 8,84, 2,55 Hz, 1 H) 8,26 (d, J = 2,49 Hz, 1 H) 10,01 (s, 2 H). MS ESI(+) *m/z* @ 806,5 (M+H)+.



Ejemplo 194

({(2S,5S)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo)

Ejemplo 194A

2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de etilo

En un matraz Morton de 500 ml provisto de agitador mecánico se añadió a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno 2-(4-nitrofenil)acetato de etilo (10,0g, 55,2 mmol), dimetilformamida anhidra (200 ml) 18-corona-6 (2,189g, 8,28 mmol) y yoduro de metilo (23,13 ml, 370 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo e hidruro de sodio en forma de dispersión al 60% en aceite mineral (7,73g, 193 mmol) se añadió en porciones para mantener la temperatura interna en o por debajo de +10°C. La adición requirió cincuenta y tres minutos. Tras finalizar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El posterior enfriamiento en un baño de aceite fue seguido de la adición gota de agua de agua (200 ml) con agitación intensa. La mezcla se repartió entre agua (1200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase acuosa se extrajo con etil éter (3x200 ml cada) y la combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (3x150 ml), se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título con rendimiento casi cuantitativo lo suficientemente puro para usarse como aislado.

Ejemplo 194B

2-metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol

A una disolución de producto del Ejemplo 194A (12,32g, 55,2mmol) en THF anhidro (300 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota *con* una cánula BH_3 1 M en THF (200 ml) durante diez minutos y medio. Tras completar la adición, el matraz se equipó con un condensador, y la mezcla se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo en un baño de aceite durante diez horas antes de enfriarse a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa gota a gota de metanol (60 ml).La mezcla resultante se concentró hasta dar un aceite, que después se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se trató con HCl 1 N y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera (4x50 ml), se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se capturó en tolueno (25 ml) y se volvió a concentrar. El sólido aceitoso se suspendió en hexano (50 ml) y se recogió mediante filtración a vacío. La torta se lavó con hexano (50 ml) y después se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (9,55g, rendimiento del 89%) en forma de un sólido de color naranja. MS (DCI+) *m/z* @ 213,1 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 194C

2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194B (0,321g, 1,644 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (10 ml) y etanol (2 ml). A lo anterior se añadió óxido de platino (IV) (0,030g, 0,131mmol). El matraz se tapó con un septo y el contenido se desgasificó a vacío por tres veces. Se introdujo hidrógeno *con* un globo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 38,2 mg (0,167mmol) más de catalizador en dos alícuotas antes de que el análisis cromatográfico indicara que el material de partida se había consumido. Tras agitar durante una noche bajo atmósfera de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de un tapón de arena/celite seguido de un lavado con acetato de etilo. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice modificado con amina eluyendo con acetato de etilo - hexano comenzando al 8% y avanzando hasta 66% de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,3645g, rendimiento del 68%) en forma de un aceite trasparente. MS (DCI+) *m/z* @ 183,1 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 194D

2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194C (0,595g, 3,60mmol) se combinó en DMF (3 ml) con dimetanosulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo (0,259g, 0,530mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 37C, después se calentó durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 50°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x25 ml), se secó con $mgSO_4$, se filtró y se concentró a un aceite. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo - hexano proporcionó el compuesto del título (0,0835g, rendimiento del 34,1 %) en forma de un semisólido de color naranja.

Ejemplo 194E

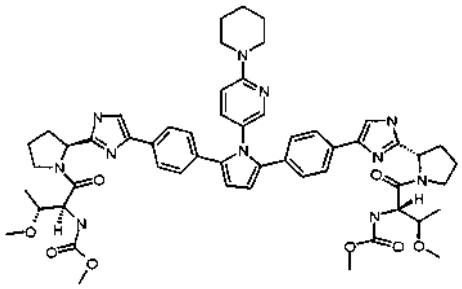
2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-aminofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194D (83,5 mg, 0,181mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 99B para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo como un sólido de color amarillo claro. MS (DCI+) *m/z* @ 402,3 (M+H)+.

Ejemplo 194F

({(2S,5S)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

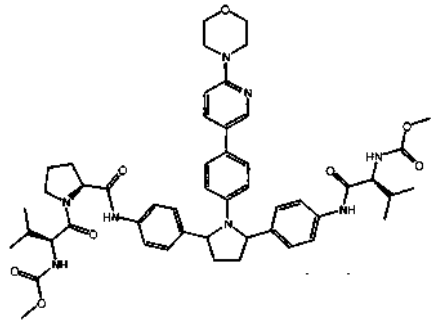
El producto del Ejemplo 194E (73,0 mg, 0,181mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 37B (104,0 mg, 0,380mmol) como se describe en el Ejemplo 37F. El compuesto del título se aisló tras purificación mediante HPLC de fase inversa (C18) como un sólido de color crema (97,4 mg, rendimiento del 59%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,79 - 0,96 (m, 12 H) 1,03 (s, 6 H) 1,61 (s, 2 H) 1,76 - 2,04 (m, 8 H) 2,04 - 2,17 (m, 2 H) 3,20 (dd, J = 5,42, 1,84 Hz, 2 H) 3,51 (s, 6 H) 3,60 (dd, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,01 (t, J = 8,46 Hz, 2 H) 4,35 - 4,49 (m, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,16 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,12 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 7,29 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,48 (d, J = 8,46 Hz, 4 H) 9,97 (s, 2 H). MS ESI(+), *m/z* @ 910,7 (M+H)+.



Ejemplo 195

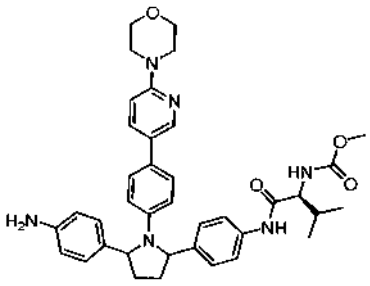
[(1S,2R)-2-metoxi-1-({(2S)-2-[4-(4-{5-[4-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-0-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}carbonil)propil]carbamato de metilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144E sustituyendo el ácido (2S,3S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico por el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 37%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,12 - 11,70 (m, 2H), 7,85 - 7,76 (m, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,03 (m, 7H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 6,54 - 6,41 (m, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,27 (t, J = 7,6, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 3,17 (s, 6H), 2,19-1,88 (m, 10H), 1,61-1,44 (m, 6H), 1,12 - 0,99 (m, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 997.



Ejemplo 196

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2S,SS)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L- prolinamida



Ejemplo 196A

(2S)-1-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

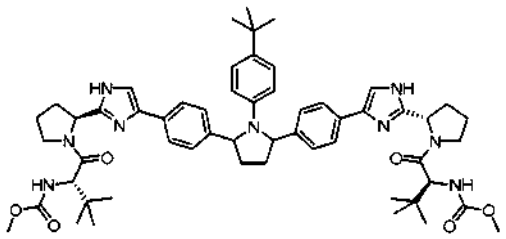
En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3- il)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina (30 mg, 0,061 mmol; preparada a partir del Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil- 1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina usando los métodos de los Ejemplos 99A y 99B), y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (11,22 mg, 0,064 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se añadió HATU (26,3 mg, 0,067 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,122 mmol), y la disolución de color amarillo se agitó a 25 °C durante 30 min. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 95:5 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 100% de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, después 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron mediante evaporación rotativa (baño de agua a 35°) hasta un volumen pequeño, se repartió entre iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (50 ml) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml), las capas se separaron, el extracto orgánico se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (14,6 mg, 37%) como una mezcla de estereoisómeros. MS (ESI+) *m/z* 649 (M+H)+, 707 (M+AcCN+NH_4)+, 1297 (2M+H)+.

Ejemplo 196B

W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2S,5S)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y W-(metoxicarbonil)-L-valil-W-{4-[(2R,5R)-5-(4-{[W-(metoxicarbonil)-L-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L- prolinamida

En un matraz de fondo redondo de 5 ml purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 196A (14 mg, 0,022 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se añadió en producto del Ejemplo 37B (6,46 mg, 0,024 mmol), HATU (9,30 mg, 0,024 mmol), y diisopropiletilamina (7,54 µL, 0,043 mmol). Se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó mediante RP-C_{18} HPLC (Waters Prep LC, módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 95:5 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 100% de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN, después 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron mediante evaporación rotativa (baño de agua a 35°) hasta casi sequedad, el residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos y se evaporó (3 veces), y el residuo se secó *a vacío* para obtener un sólido de color amarillo (11 mg). La sal de TFA se disolvió en iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (30 ml), se lavó abundantemente con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml), la fase acuosa se extrajo con iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (20 ml), el

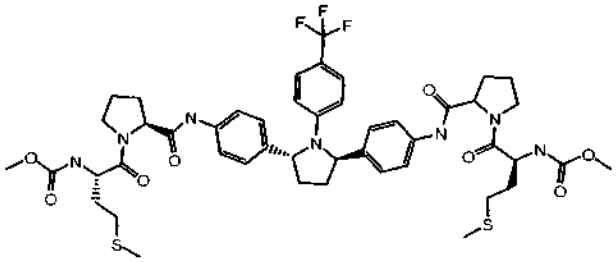
combinado de extractos orgánicos se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 - 0,96 (m, 12 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,81 - 2,21 (m, 7 H), 3,36 - 3,43 (m, 4 H), 3,49 - 3,56 (m, 6 H), 3,58 - 3,65 (m, 1 H), 3,65 - 3,70 (m, 4 H), 3,75 - 3,85 (m, 1 H), 3,94 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 8,19 Hz, 1 H), 4,42 (dd, J = 7,86, 4,93 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 6,32 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 9,00 Hz, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 4 H), 7,21 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 4 H), 7,66 (dd, J = 7,86, 1,14 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 2,17 Hz, 1 H), 10,00 (d, J = 3,47 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 903 (M+H)+.



Ejemplo 197

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-fert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El producto del Ejemplo 42F (0,228 g, 0,364 mmol) se procesó como en el Ejemplo 1H para obtener 0,035 g (10%) del compuesto del título como un sólido en forma de una mezcla de isómeros trans. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,91 (d, J = 7,59 Hz, 18 H) 1,08 (s, 9 H) 1,63 - 1,73 (m, 2 H) 1,83 - 2,24 (m, 12 H) 3,54 (s, 6 H) 3,70 - 3,80 (m, 2 H) 4,21 (d, J = 7,92 Hz, 2 H) 5,06 (dd, J = 6,99, 3,52 Hz, 2 H) 5,15 - 5,25 (m, 2 H) 6,21 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,92 (dd, J = 8,73, 2,44 Hz, 2 H) 7,05 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,14 (dd, J = 8,24, 3,47 Hz, 4 H) 7,37 (s, 2 H) 7,61 (d, J = 8,02 Hz, 4 H) 11,69 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 968,8 (M+H)+.



Ejemplo 198

[(2S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[({1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]fenil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198A

Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico

A una disolución de ácido (S)-2-amino-4-(metiltio)butanoico (1,0 g, 6,7 mmol) en dioxano a 0 °C se añadió NaOH (11,06 g, 22,12 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (1,04 ml, 13,4 mmol) y la disolución se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (1,3 g, 6,27 mmol, 94%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,95-2,07 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 3H) 2,14-2,28 (m, 1H) 2,59 (t, J = 7,4 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 4,52 (br s, 1H) 5,33 (br. s, 1H).

Ejemplo 198B

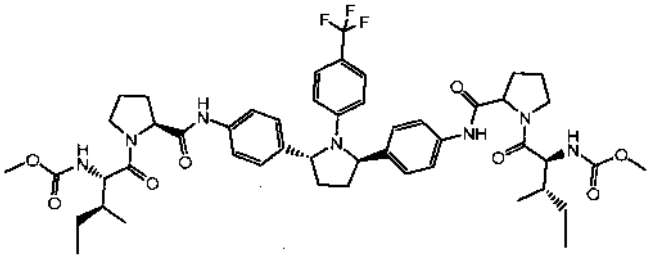
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dipirrolidina-2-carboxamida

Ejemplo 38A y 4-trifluorometilanilina se procesaron de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, y 34D para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 198C

[(2S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-{4-[({1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]pirrolidin-2-il}carbonil)amino]fenil}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-4-(metilsulfanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198B y Ejemplo 198A se procesaron de acuerdo con el método del Ejemplo 1H para proporcionar el compuesto del título que se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con 10-80% EtOAc/CH_2Cl_2 (29 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H) 1,83-2,00 (m, 6H) 2,02 (s, 6H) 2,04-2,26 (m, 4H) 2,43-2,61 (m, 8H) 3,47-3,83 (m, 4H) 3,69 (s, 6H) 4,75 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 4H) 5,15 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 5,43 (d, 2H) 6,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 4H) 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 4H) 9,05 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 971 (M+H)+.



Ejemplo 199

etil [(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 199A

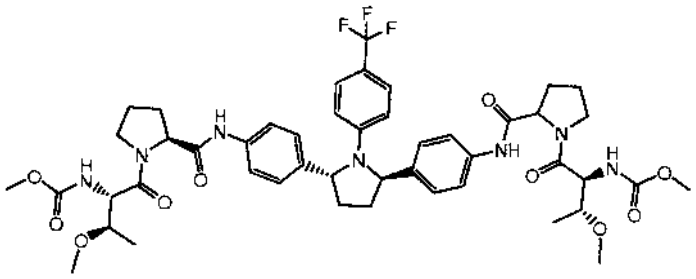
Ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico

A una disolución de ácido (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoico (1,0 g, 7,62 mmol) en dioxano (10 ml) at 0 °C se añadió NaOH (12,58 g, 25,2 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (1,18 ml, 15,25 mmol). La disolución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (1,4 g, 7,4 mmol, 97%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,27-1,39 (m, 1H), 1,38-1,53 (m, 2H) 1,58-1,72 (m, 3H) 1,82-1,94 (m, 2H) 2,04 (d, J = 3,8 Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 4,94 (br s, 1H).

Ejemplo 199B

[(2S,3S)-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilpentanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

A una disolución del Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) in DMSO (0,5 ml) se añadió Ejemplo 199A (48 mg, 0,254 mmol), seguido por HATU (96 mg, 0,254 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,089 ml, 0,507 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10-80% EtOAc/CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (11 mg, 0,012 mmol, 12%). RMN ^{1}H (400 Hz, CDCl3) δ ppm 0,78-1,00 (m, 12H) 1,69-1,81 (m, 4H) 1,81-1,94 (m, 2H) 1,99-2,10 (m, 2H) 2,09-2,24 (m, 2H), 2,50 (br s, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H), 3,63 (br s, 2H) 3,68 (s, 6H) 3,75-3,87 (m, 2H) 4,34 (t, J = 8,5 Hz, 2H) 4,79 (d, J = 6,3 Hz, 2H) 5,14 (d, J = 6,6 Hz, 2H) 5,28 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 6,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 4H) 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 4H) 9,23 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 935 (M+H)+.



Ejemplo 200

[(2S,3R)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 200A

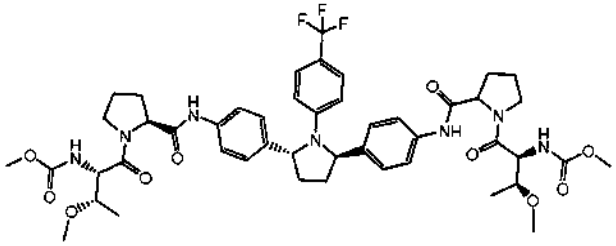
Ácido (2S,3R)-3-Metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico

Una disolución de O-metil-L-treonina (1,01 g, 7,59 mmol) en disolución saturada de bicarbonato (93 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (900 µL, 1,10 g, 11,61 mmol), seguido por agitación a ta durante 24 h. La mezcla se extrajo con metil t-butil éter y se enfrió a 0 °C. La mezcla se ajustó a pH 1-2 por adición de una disolución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x) y la combinación de extractos se extrajo con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4). La disolución se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título (1,31 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 5,44 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 6,2, 2,4 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). MS (+ESI) *m/z* (abundancia relativa) 192 (60, M+H), 209 (100, M+NH4).

Ejemplo 200B

[(2S,3R)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) y Ejemplo 200A (48,5 mg, 0,254 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para obtener el compuesto del título (10,5 mg, 0,011 mmol, 11%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 (s, 3H) 1,21 (s, 3H) 1,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H) 1,94-2,16 (m, 6H) 2,40-2,57 (m, 4H) 3,36 (s, 6H) 3,66-3,84 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,64-4,72 (m, 2H) 4,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H) 5,14 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 5,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H) 6,31 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 4H) 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 4H) 8,85 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 939 (M+H)+.



Ejemplo 201

[(2S,3S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 201A

Ácido (2S,3S)-3-Metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico

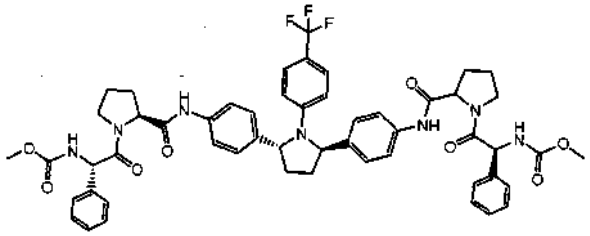
Una disolución de alil-O-metil-L-treonina (519 mg, 3,90 mmol) en disolución saturada de bicarbonato de sodio (47,6 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (453 µL, 553 mg, 5,85 mmol) seguido por agitación a ta durante 18 h.

La mezcla se extrajo con éter y la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó hasta pH 2-3 por adición de una disolución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3X). El combinado de capas orgánicas se extrajo con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4). La concentración *a vacío* da como resultado el compuesto del título (640 mg, 86%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ 5,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 201B

[(2S,3S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]butanoil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y Ejemplo 201A (32,3 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para obtener el compuesto del título (22 mg, 0,023 mmol, 35%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (s, 3H) 1,25 (s, 3H) 1,78 (d, J = 6,2 Hz, 2H) 1,87-1,99 (m, 2H) 1,99-2,16 (m, 4H) 2,45-2,58 (m, 4H) 3,20 (s, 6H) 3,46-3,56 (m, 2H) 3,65-3,83 (m, 6H) 3,69 (s, 6H) 4,51-4,59 (m, 2H) 4,78 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 5,14 (d, J = 6,7 Hz, 2H) 5,39 (d, J = 9,3 Hz, 2H) 6,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 4H) 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 4H) 8,94 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 939 (M+H)+.



Ejemplo 202

[(1S)-2-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

Ejemplo 202A

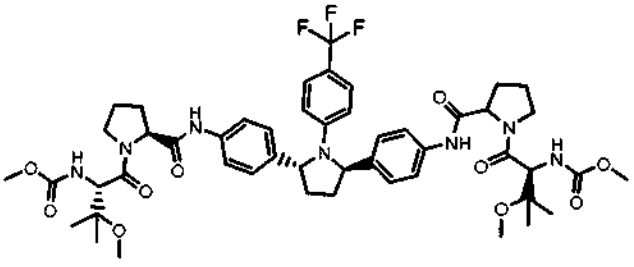
Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético

A una disolución del ácido (S)-2-amino-2-fenilacético (0,5 g, 3,31 mmol) en dioxano a 0 °C se añadió NaOH (5,46 g, 10,92 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (0,51 ml, 6,62 mmol) y la disolución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (0,35 g, 1,673 mmol, 51%).

Ejemplo 202B

[(1S)-2-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil}pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y Ejemplo 202A (35 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para obtener el compuesto del título (7,5 mg, 7,7 µmol, 11%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,76-2,05 (m, 8H) 2,43-2,58 (m, 4H) 3,18-3,29 (m, 2H) 3,57-3,65 (m, 2H) 3,67 (s, 6H) 4,82-4,86 (m, 2H) 5,18 (d, J = 6,9 Hz, 2H) 5,48 (d, J = 7,7 Hz, 2H) 5,99 (d, J = 7,7 Hz, 2H) 6,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 4H) 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,27-7,32 (m, 4H) 7,32-7,43 (m, 10H) 8,92 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 975 (M+H)+.



Ejemplo 203

[(2S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil) amino]-3- metilbutanoil }pirrolidin-2-il)carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobut an-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 203A

Ácido (S)-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico

Una disolución del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (252 mg, 1,89 mmol) en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6,3 ml) y tetrahidrofurano (6,3 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (764 mg, 3,50 mmol) seguido por agitación a ta durante 24 h. La mezcla se concentró *a vacío* para eliminar el tetrahidrofurano y la mezcla se extrajo con hexanos. La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3 por adición de una disolución de ácido cítrico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), la concentración *a vacío* da como resultado un sólido gomoso, que contenía otras impurezas además del producto deseado. Este material se disolvió en acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de un filtro Millipore para eliminar el material no disuelto. El filtrado se concentró *a vacío* y después de reposar a ta durante una semana, solidificó en su caso para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, Metanol-d_4) δ 4,08 (s, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,29 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H). MS (-ESI) *m/z* (abundancia relativa) 232 (100, M-H).

Ejemplo 203B

Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-metilbutanoico

A una disolución del Ejemplo 203A (363 mg, 1,56 mmol) en THF (7 ml) a 0 ºC se le añadió NaH (373 mg, 9,34 mmol) y la agitación continuó durante 15 min. Se añadió yodometano (0,78 ml, 12,45 mmol) y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La disolución se inactivó con H_2O, se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título (165 mg, 0,67 mmol, 43%). MS (ESI) *m/z* 248 (M+H)+.

Ejemplo 203C

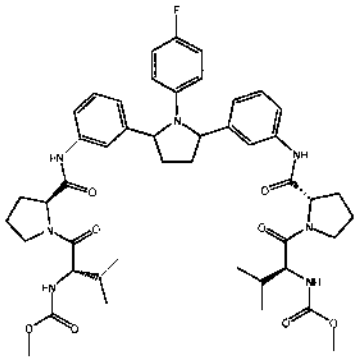
Ácido (S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

A una disolución del Ejemplo 203B (163 mg, 0,66 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó *a vacío* y el residuo se suspendió en una disolución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió NaOH 1 M (1,1 ml, 2,175 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloroformiato de metilo (0,102 ml, 1,3 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1N, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título (96 mg, 0,468 mmol, 71%).

Ejemplo 203D

[(2S)-3-metoxi-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-metoxi-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il) carbonil]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbam ato de metilo

Ejemplo 198B (80,7 mg, 0,136 mmol) y Ejemplo 203C (70 mg, 0,341 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para obtener el compuesto del título (62 mg, 0,064 mmol, 47%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (s, 3H) 1,33 (s, 3H) 1,39 (s, 2H) 1,74-1,82 (m,2H) 1,89 (s, 2H) 1,93-2,16 (m, 5H) 2,38-2,59 (m, 4H) 3,16-3,27 (m, 2H) 3,24 (s, 3H) 3,43-3,56 (m, 2H) 3,69 (s, 3H) 3,71-3,78 (m, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,84-3,94 (m, 1H) 4,61 (s, 1H), 4,70-4,81 (m, 2H) 5,15 (d, J = 6,3 Hz, 2H) 5,58 (s, 1H) 6,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 4H) 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,33-7,50 (m, 4H) 8,71 (s, 1H) 8,92 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 967 (M+H)+.



Ejemplo 204

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 204A

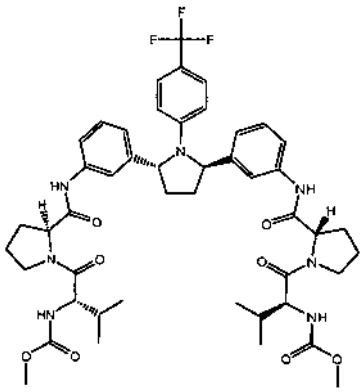
(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo y (2S,2'S)-terc-butil 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

La fracción etérea de la elaboración del Ejemplo 55F se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano/EtOAc) para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans (0,20 g, 10%). MS (ESI) *m/z* 742 (M+H)+.

Ejemplo 204B

([(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 204A se procesó usando el método descrito en el Ejemplos 19D y 19E (se usó el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico) para dar los compuestos del título (60,5 mg, 22%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,99 - 0,81 (m, 12H), 1,67 (dd, J = 3,4, 5,0, 3H), 2,06 - 1,79 (m, 8H), 2,20 - 2,06 (m, 5H), 3,52 (d, J = 2,3, 6H), 3,63 (c, J = 7,1, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 2H), 4,41 (dt, J = 12,8, 25,2, 2H), 5,11 (d, J = 28,1, 2H), 6,24 (dd, J = 6,0, 10,9, 2H), 6,80 (td, J = 4,2, 8,9, 2H), 6,88 (dd, J = 5,5, 6,4, 2H), 7,22 (ddd, J = 5,3, 10,4, 20,8, 2H), 7,32 (d, J = 8,3, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,8, 2H), 10,00 (d, J = 7,8, 2H). MS (ESI) *m/z*856 (M+H)+.



Ejemplo 205

({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis {benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 205A

(1S,4S)-1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-diol

El producto del Ejemplo 55A se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 33 para dar el compuesto del título (1,74 g, 84%). MS (DCI) *m/z* 350 $(M+NH_4)+$.

Ejemplo 205B

(2R,5R)-2,5-bis(3-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 205A y 4-aminobenzotrifluoruro se procesaron usando el método descrito en el Ejemplos 55C y 55D para dar el compuesto del título (0,27 g, 19%). MS (ESI) *m/z* 858 (M+H)+.

Ejemplo 205C

3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 205B se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 55E. El compuesto del título se aisló mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, metanol/diclorometano). MS (ESI) *m/z* 398 (M+H)+, 396 (M-H)+.

Ejemplo 205D

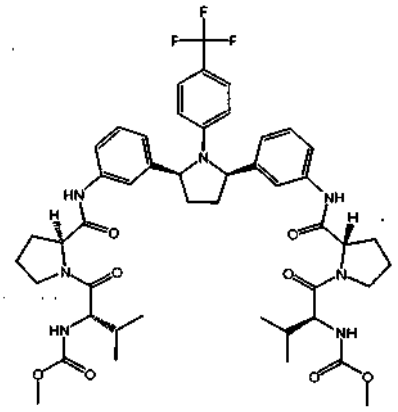
(2S,2'S)-2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El producto del Ejemplo 205C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 19C sustituyendo DMF por diclorometano para dar el compuesto del título (0,36 g, 77%). MS (ESI) *m/z* 792 (M+H+).

Ejemplo 205E

({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 205D se procesó usando el método descrito en el Ejemplos 19D y 19E (se usó el ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y sustituyendo HATU por HOBt y EDC) para dar el compuesto del título (13,5 mg, 3%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, metanol-D4) δ 1,08 - 0,89 (m, 12H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 2,32 - 1,93 (m, 10H), 2,62 (t, J = 6,9, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 4,20 (d, J = 8,0, 2H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,5, 2H), 6,42 (d, J = 8,8, 2H), 6,98 (d, J = 7,6, 2H), 7,17 (d, J = 7,4, 2H), 7,27 (t, J = 7,8, 2H), 7,52 - 7,37 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 906 (M+H)+, 904 (M-H)+.

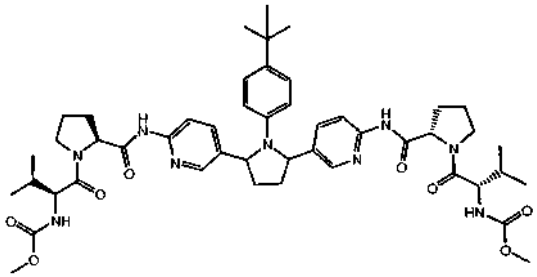


Ejemplo 206

({(2R,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 206 se aisló a partir de la purificación del Ejemplo 205E (12,5 mg, 3%). RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-d6) δ 0,90 (dt, J = 6,2, 10,3, 12H), 2,23 - 1,73 (m, 12H), 2,47 - 2,39 (m, 6H), 3,52 (d, J = 3,3, 4H), 3,89 - 3,73 (m, 2H), 4,03 (t, J = 8,4, 2H), 4,44 (dd, J = 4,9, 7,8, 2H), 4,83 (t, J = 5,5, 2H), 6,50 (d, J = 8,7, 2H), 7,36 - 7,15 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,7, 2H), 7,73 - 7,57 (m, 4H), 10,04 (d, J = 10,0, 2H). MS (ESI) *m/z* 906 (M+H)+, 904 (M-H)+.

Ejemplo 207



([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{piridina-5,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{piridina-5,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 207A

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butano-1,4-diona

El cloruro de cinc (3,04 g, 22,82 mmol), alcohol terc-butílico (1,576 ml, 16,71 mmol) y dietilamina (1,731 ml, 16,71 mmol) se combinaron en benceno (12 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que todos los sólidos se disolvieron. A esta suspensión se añadió 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (2,60 g, 16,71 mmol; referencia: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092), seguido de 2-bromo-1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (2,61 g, 11,14 mmol; referencia: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092). La mezcla resultante transparente se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla de reacción espesa se trató con H_2SO_4 al 5% (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (2,91g, 85%) en forma de un sólido.

Ejemplo 207B

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butano-1,4-diol

El producto del Ejemplo 207A (2,90 g, 9,38 mmol) y borohidruro de sodio (0,745g, 19,70 mmol) se combinaron en etanol (94 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1M. La fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título (2,62 g, 89%).

Ejemplo 207C

Dimetanosulfonato de 1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butano-1,4-diilo

El producto del Ejemplo 207B (2,23 g, 7,12 mmol) y trietilamina (2,98 ml, 21,36 mmol) se combinaron en diclorometano (50 ml). La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,383 ml, 17,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó para obtener el compuesto del título (aproximadamente 3,34 g) que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 207D

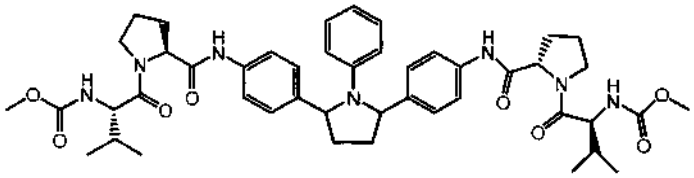
5,5'-(1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-cloropiridina)

El producto del Ejemplo 207C (3,34 g, 7,12 mmol) y 4-terc-butilanilina (6.38 g, 42,7 mmol) se combinaron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1M. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (5% a 30%) para obtener el compuesto del título (2,95 g, 97%) como un sólido de color amarillo en forma de una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 207E

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{piridina-5,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{piridina-5,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})bisearbamato de dimetilo

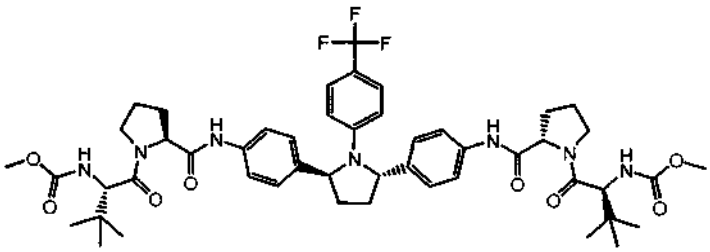
El producto del Ejemplo 207D (0,171 g, 0,40 mmol), el producto del Ejemplo 116C (0,326 g, 1,200 mmol), carbonato de cesio (0,365 g, 1,120 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,022 g, 0,024 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,042 g, 0,072 mmol) se combinaron en dioxano (4 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos y se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1% a 4%) para obtener el compuesto del título (5 mg, 1%) como una mezcla de diastereómeros trans 1/1. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (t, J = 6,41 Hz, 6 H) 0,92 (t, J = 7,32 Hz, 6 H) 1,12 (s, 9 H) 1,68 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 1,99 (m, 8 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,50 - 2,53 (m, 2 H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,64 (m, 2 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 3,98 - 4,03 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 5,27 (d, J = 6,26 Hz, 2 H) 6,18 - 6,27 (m, 2 H) 6,99 (dd, J = 8,77, 1,60 Hz, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 2 H) 7,59 (dd, J = 8,62, 2,06 Hz, 2 H) 7,96 (d, J = 8,39 Hz, 2 H) 8,12 - 8,20 (m, 2 H) 10,53 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 896,6 (M+H)+.



Ejemplo 208

([(2S,5S)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo y ([(2R,5R)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 85C como producto adicional. RMN ^{1}H (sal de TFA) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 - 0,88 (m, 6 H), 0,88 - 0,94 (m, 6 H), 1,60 - 1,65 (m, 2 H), 1,79 - 2,02 (m, 8 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 2 H), 4,01 (t, J = 8,3 Hz, 2 H), 4,38 - 4,43 (m, 2 H), 5,16 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 6,23 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 6,39 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,09 - 7,14 (m, 4 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,45 - 7,50 (m, 4 H), 9,97 (s, 2 H); MS *m/z* 838,4 (M+H)+.

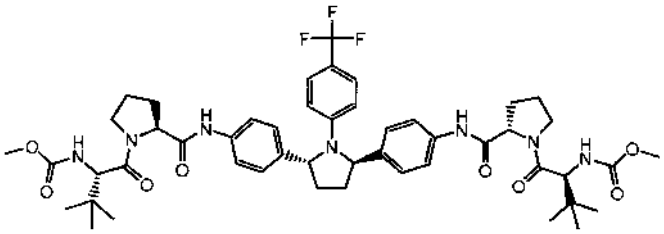


Ejemplo 209

({(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

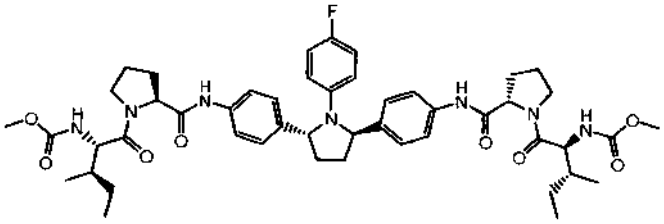
El producto del Ejemplo 23C se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 40% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 60% hexanos. El compuesto del título fue el primero de los 2 componentes en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,97 (s, 18 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 1,93 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,57 - 3,70 (m, 2 H), 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 4,38 - 4,48 (m, 2 H), 5,27 (d, J = 6,51 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,08 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,15 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 10,02 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 951.6 (M+H)+.

Ejemplo 210



({(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

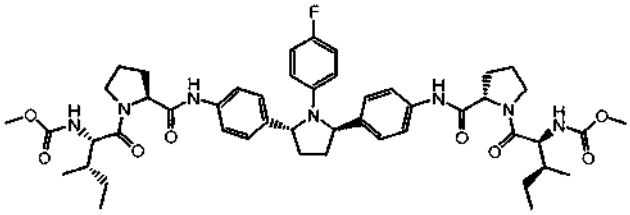
El producto del Ejemplo 23C se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 40% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 60% hexanos. El compuesto del título fue el segundo de los 2 componentes en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (s, 18 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,76 - 1,93 (m, 4 H), 1,94 - 2,06 (m, 2 H), 2,07 - 2,21 (m, 2 H), 3,54 (s, 6 H), 3,58 - 3,70 (m, 2 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 5,28 (d, J = 6,18 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,14 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 10,03 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 951.4 (M+H)+.



Ejemplo 211

([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S,3R)-3-metil-1-oxo pentane-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

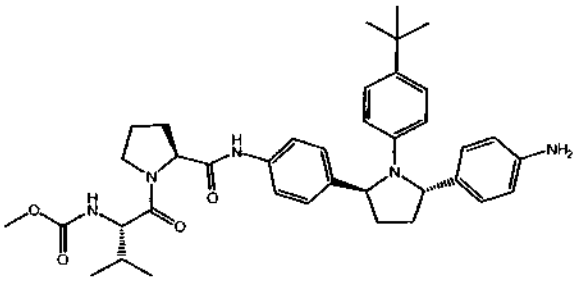
El producto del Ejemplo 25 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 50% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 50% hexanos. El compuesto del título fue el segundo de los 2 componentes en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,92 (m, 12 H), 1,05 - 1,19 (m, 2 H), 1,37 - 1,54 (m, 2 H), 1,57 - 1,70 (m, 2 H), 1,69 - 1,96 (m, 6 H), 1,94 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,22 (m, 2 H), 3,53 (s, 6 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 4,17 - 4,28 (m, 2 H), 4,42 (dd, J = 7,81-5,20 Hz, 2 H), 5,16 (d, J = 6,29 Hz, 2 H), 6,20 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,77 (t, J = 8,95 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 9,97 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 884.4 (M+H)+.



Ejemplo 212

([(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S,3S)-3-metil-1-oxo pentano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

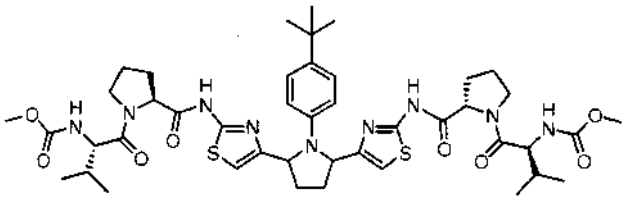
El producto del Ejemplo 24 se separó mediante cromatografía quiral en una columna semipreparativa Chiralpak AD-H eluyendo con 50% 2-PrOH:EtOH (1:1) / 50% hexanos. El compuesto del título fue el segundo de los 2 componentes en eluirse. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 (t, J = 7,37 Hz, 6 H), 0,88 (d, J = 6,72 Hz, 6 H), 1,02 - 1,18 (m, 2 H), 1,41 - 1,59 (m, 2 H), 1,59 - 1,75 (m, 4 H), 1,80 - 1,95 (m, 4 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,08 - 2,23 (m, 2 H), 3,52 (s, 6 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,74 - 3,89 (m, 2 H), 4,07 (t, J = 8,95 Hz, 2 H), 4,39 - 4,47 (m, 2 H), 5,16 (d, J = 6,18 Hz, 2 H), 6,20 (dd, J = 9,22, 4,45 Hz, 2 H), 6,78 (t, J = 8,95 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 7,35 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 9,99 (s, 2 H); MS (ESI) *m/z* 884.4 (M+H)+.



Ejemplo 213

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-aminofenil)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

A una disolución del producto del Ejemplo 37B (17,7 mg, 0,065 mmol) y el producto del Ejemplo 37E (50 mg, 0,130 mmol) en DMSO anhidro (1,3 ml) se añadió HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) y base de Hünig (0,015 ml, 0,084 mmol). y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min, y a continuación se repartió entre H_2O (5 ml) y EtOAc (3 x 5 ml). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (20 mg, 24%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,72 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,72 Hz, 3 H), 1,11 (s, 9 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,79 - 2,06 (m, 4 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 8,51 Hz, 1 H), 4,42 (dd, J = 8,08, 4,83 Hz, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 2 H), 5,02 (d, J = 7,16 Hz, 0,5 H), 5,08 (d, J = 7,59 Hz, 0,5 H), 6,18 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 6,48 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 6,84 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 7,11 (d, J = 8,57 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 8,57 Hz, 2 H), 9,97 (s, 1 H); MS (ESI) *m/z* 640,3 (M+H)+.



Ejemplo 214

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Ejemplo 214A

1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-dicarboxilato de dietilo

Una disolución de meso-2,5-dibromoadipato de dietilo (2,0 g, 5,55 mmol) y 4-terc-butilanilina (3.32 g, 22,22 mmol) en dimetoxietano (12 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante 10 h. La mezcla enfriada se reflujo entre EtOAc (100 ml) y una disolución acuosa de HCl 1 N (2x100 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-20% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título como un aceite (1,95 g, cuant.). La RMN ^{1}H indicó que era una mezcla 3:2 de los isómeros cis:trans de la pirrolidina.

Ejemplo 214B

Ácido 1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-dicarboxílico

A una disolución de producto del Ejemplo 214A (1,95 g, 5,61 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió una disolución de NaOH (0,95 g, 23,8 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró *a vacío* hasta aproximadamente 10 ml y se vertió sobre HCl 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml, y el combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener el compuesto del título como un sólido de color naranja claro (1,42 g, 87%) como una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 214C

Ácido trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-dicarboxílico

El producto del Ejemplo 214B se sometió a cromatografía en columna con gel de sílice C18 usando un gradiente de disolvente de 10-60% de acetonitrilo en H_2O (TFA al 0,1%). El compuesto del título fue el primero de los 2 componentes principales en eluirse.

Ejemplo 214D

1,1'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(2-diazoetanona)

A una disolución del producto del Ejemplo 214C (0,963 g, 3,31 mmol) en CH_2Cl_2 seco (20 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (1,157 ml, 13,22 mmol), seguido de 2-3 gotas de DMF, y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min hasta que no se observó agitación. La mezcla enfriada se concentró mediante evaporación con N_2 seco, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco, (10 ml). A la disolución a 0 °C se añadió una disolución de diazometano en Et_2O (~0,6 M, 20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró *a vacío*, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-100% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (0,54 g, 48%).

Ejemplo 214E

4,4'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)ditiazol-2-amina

Una disolución del producto del Ejemplo 214D (0,50 g, 1,47 mmol) en Et_2O (10 ml) se trató gota a gota con una disolución acuosa al 48% de bromuro de hidrógeno (0,500 ml, 4,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua (1 ml), y la mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). El combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en EtOH (15 ml). A la disolución resultante se añadió tiourea (0,45 g, 5,89 mmol), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró hasta aproximadamente 1 ml. Se añadió agua (10 ml), y el pH se neutralizó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó *a vacío* para obtener el compuesto del título (0,455 g, 77%).

Ejemplo 214F

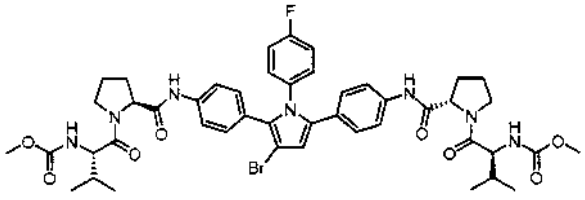
(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(trans-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 214E (0,2 g, 0,501 mmol), ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (0,431 g, 2,002 mmol), y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,151 g, 6,01 mmol) en DMF (4 ml) y piridina (4 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla se repartió entre una disolución acuosa 1N de HCl y EtOAc (3x), y el combinado de capas orgánicas se secó con Na_2SO_4. El agente desecante se eliminó por filtración, y el disolvente se eliminó *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de disolvente de 0-100% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (0,28 g, 71%) como una mezcla de diastereómeros trans 1/1.

Ejemplo 214G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanodiil)bis(oxometileno))bis(pirrolidina-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

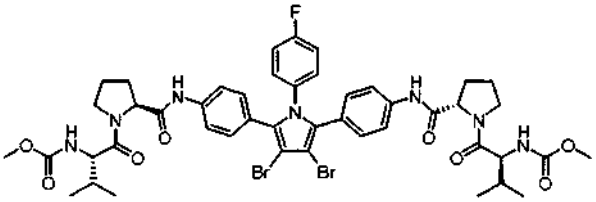
Una disolución del producto del Ejemplo 214F se agitó en HCl 2N en dioxano (0,4 ml) durante 1 h y después se concentró *a vacío*. El residuo se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans. RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,80 - 0,97 (m, 14 H), 1,12 - 1,16 (m, 9 H), 1,69 - 2,06 (m, 8 H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 6 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 3,77 - 3,91 (m, 2 H), 3,95 - 4,06 (m, 2 H), 4,47 - 4,59 (m, J = 7,16 Hz, 1 H), 5,08 - 5,17 (m, 2 H), 6,31 (t, J = 8,24 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 21,04 Hz, 2 H), 7,02 (dd, J = 8,67, 6,40 Hz, 2 H), 7,35 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 12,24 (s, 2 H).



Ejemplo 215

([3-bromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

A una suspensión del producto del Ejemplo 51 (455 mg, 0,534 mmol) in CH_2Cl_2 (2,7 ml) se añadió una mezcla de of 1-bromopirrolidina-2,5-diona (95 mg, 0,534 mmol) en CH_2Cl_2 (2,7 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida y se trituró con dietil éter para proporcionar una mezcla de compuestos que se sometió a purificación mediante HPLC en fase inversa eluida con un gradiente 60-100% de MeOH en acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título (84 mg, rendimiento del 17%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,06 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7, 2H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,30 (d, J = 7,7, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 6H), 6,98 (d, J = 8,7, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,01 (t, J = 7,7, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 8H), 0,97 - 0,79 (m, 12H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 933.

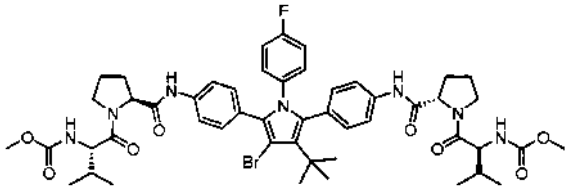


Ejemplo 216

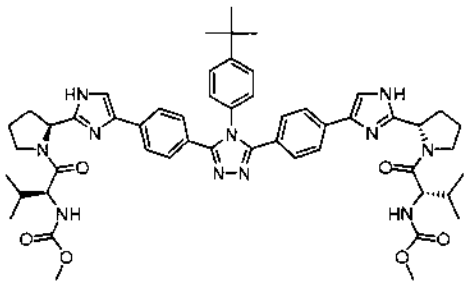
([3,4-dibromo-1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se formó como un producto adicional del Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de 60-100% de MeOH en acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 23%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-D6) δ 10,08 (bs, 2H), 7,47 (d, J = 8,7, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,01 (m, 8H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,01 (t, J = 8,4, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,21 - 2,05 (m, 2H), 2,05 - 1,78 (m, 8H), 0,91 (d, J = 6,7, 6H), 0,86 (d, J = 6,6, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 1011.

Ejemplo 217



El compuesto del título se formó como un subproducto del Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación mediante HPLC en fase inversa con un gradiente de 60-100% de MeOH en acetato de amonio 10 mM para dar el compuesto del título (61 mg, rendimiento del 12%). RMN ^{1}H (base libre) (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,00 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,7, 2H), 7,38 (d, J = 8,9, 2H), 7,29 (d, J = 6,6, 2H), 7,14 (d, J = 7,3, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 3H), 7,01 - 6,93 (m, 2H), 6,89 (t, J = 8,7, 2H), 4,37 (dd, J = 4,9, 7,4, 2H), 4,00 (t, J = 8,4, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,19 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,78 (m, 8H), 1,23 (s, 9H), 0,91 (dd, J = 2,1, 6,6, 6H), 0,86 (d, J = 6,4, 6H). MS (ESI; M+H) *m/z* = 989.



Ejemplo 218

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 218A

4-bromo-N'-(4-bromobenzoil)benzoilhidrazida

Se disolvieron cantidades equimolares de 4-bromobenzohidrazida (1,097 g, 5 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (1,120 g, 5 mmol) en piridina anhidra (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a temperatura de reflujo (baño de aceite a 135 °C) durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en EtOH absoluto (100 ml), y se enfrió en una nevera durante la noche para obtener cristales de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración a vacío, el sólido se lavó con EtOH absoluto EtOH (2 x 5 ml), y se secó *a vacío* para dar los compuestos del título como un sólido de color blanco (953 mg, 48%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,75 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,86 (d, J = 8,46 Hz, 4 H), 10,63 (s, 2 H); MS (ESI-) *m/z* 395/397/399 $(M-H)^-$ con dos bromuros.

Ejemplo 218B

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-tert-butilfenil)-4H-1,2,4-triazol

En un matraz de fondo redondo de 10 ml secado en el horno, provisto de un septum y purgados con nitrógeno, 4-tert-butilanilina (450 mg, 3,01 mmol) se disolvió en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la disolución se enfrió a 0 °C. Una disolución de oxicloruro de fósforo (0,047 ml, 0,502 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (0,5 ml) se añadió lentamente gota a gota desde una jeringa hermética. Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para formar la fosforiltriamida in situ (la reacción se volvió progresivamente turbia). A continuación se añadió el producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), el septum se sustituyó por un condensador de reflujo, y la reacción se calentó en un baño de aceite a 200 °C durante 4 h. La disolución de color marrón claro se enfrió a temperatura ambiente, después se introdujo en una nevara durante 3 días, y se recogió un sólido de color crema (20 mg, 4-bromo-N-(4-tert-butilfenil)benzamida como subproducto) mediante filtración a vacío. El filtrado se trató con hexanos (~50 ml) y la disolución turbia se enfrió en una nevera durante 30 min. Se recogió un sólido color crema (73 mg) mediante filtración a vacío y el filtrado se concentró mediante evaporación rotativa hasta una disolución de producto en 1,2-diclorobenceno. Este último se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, lecho de 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH_2Cl_2, 20% EtOAc/CH_2Cl_2, y 30% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco plumoso (154 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,36 (s, 9 H), 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,43 (d, J = 8,57 Hz, 4 H), 7,46 (d, J = 8,57 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 510/512/514 (M+H)+ con dos bromuros.

Ejemplo 218C

4-(4-terc-butilfenil)-3,5-bis((4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml secado en el horno, purgado con nitrógeno, se introdujo el producto del Ejemplo 218B (144,2 mg, 0,282 mmol), bis(pinacalato)diboro (215 mg, 0,846 mmol), acetato de potasio (90 mg, 0,917 mmol), y dioxano anhidro (1,5 ml). Se purga la mezcla con nitrógeno durante 30 min, complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (23,03 mg, 0,028 mmol), se volvió a purgar con nitrógeno durante 5 min, el septum de caucho se sustituyó por un tapón de vidrio, y se calentó en un baño de aceite (85 °C) durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a vacío a través de un pequeño lecho de Celite 545, el catalizador se lavó abundantemente con CH_2Cl_2, y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido de color marrón oscuro. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, 1:1 EtOAc/CH_2Cl_2) para dar un sólido de color beige oscuro (230 mg). Se volvió a purificar mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract- Clean 10 g, eluyendo con MeOH al 3% en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (171 mg, 100%). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,27 (s, 9 H), 1,33 (s, 24 H), 7,06 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 6 H), 7,71 (d, J = 7,92 Hz, 4 H); MS (ESI+) *m/z* 606 (M+H)+, 1211 (2M+H)+.

Ejemplo 218D

(2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-tert-butilfenil)-4H-1,2,4-triazol-3,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazole-4,2-diil))dipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

En un tubo de microondas purgado con nitrógeno (Tamaño M, 5 ml) se introdujo el producto del Ejemplo 218B (171 mg, 0,282 mmol), el producto del Ejemplo 26D (223 mg, 0,706 mmol), y una mezcla de EtOH absoluto (1,5 ml) y tolueno (1,5 ml), a continuación se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,706 ml, 0,706 mmol) y se purgó la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano (23,07 mg, 0,028 mmol), se purgó la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se precintó el tubo de reacción con un tapón con precinto de aluminio, y se calentó en un

reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 h.. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (74 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido de color amarillo (330 mg). Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de 4%, 6%, 8%, y 10% de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (135 mg, 58%). MS (ESI+) *m/z* 824 (M+H)+.

Ejemplo 218E

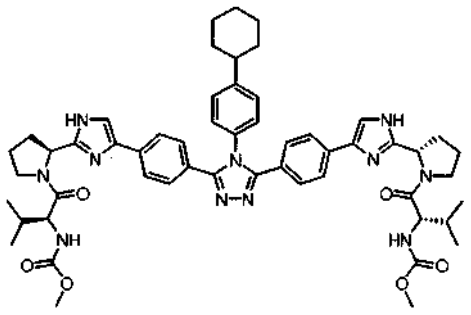
4-(4-terc-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

Se disolvió el producto del Ejemplo 218D (131,5 mg, 0,160 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml), 12,85 mmol), y se agitó a 25 °C durante 30 min. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotativa, el residuo se capturó en iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (50 ml), se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml), la fase acuosa se extrajo con iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (2 x 25 ml), el combinado de extractos orgánicos se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se capturó en una mezcla 1:5 v/v de CH_2Cl_2/hexanos y se concentró *a vacío* para dar el compuesto del título como un sólido de color castaño claro (114 mg). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,30 (s, 9 H), 1,66 - 1,94 (m, 6 H), 1,98 - 2,12 (m, 2 H), 2,80 - 3,07 (m, 4 H), 3,70 - 3,86 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 4,34 (d, J = 4,01 Hz, 1 H), 7,34 (t, J = 8,08 Hz, 6 H), 7,47 - 7,57 (m, 4 H), 7,68 (d, J = 8,35 Hz, 4 H), 11,90 (s, 2 H); MS (ESI+) 624 (M+H)+; (ESI-) *m/z* 622 $(M-H)^-$.

Ejemplo 218F

({(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado en el horno purgado con nitrógeno se disolvió el producto del Ejemplo 218E (50 mg, 0,080 mmol) en DMF anhidro (1 ml), y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3- metilbutanoico (29,5 mg, 0,168 mmol), HOBt hidrato (27,6 mg, 0,180 mmol), EDAC (35,3 mg, 0,180 mmol), y N-metilmorfolina (0,035 ml, 0,321 mmol). La disolución se agitó a 25 °C durante 15 h. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (25 ml), H_2O (3 x 25 ml), y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido de color crema (72 mg). Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, gradiente de 6% a 8% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (49 mg, 65%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,82 (d, J = 6,72 Hz, 6 H), 0,86 (d, J = 6,72 Hz, 6 H), 1,29 (s, 9 H), 1,79 - 2,01 (m, 5 H), 2,03 - 2,22 (m, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,70 - 3,86 (m, 4 H), 4,04 (t, J = 8,35 Hz, 2 H), 5,04 (dd, J = 6,67, 3,20 Hz, 2 H), 7,23 - 7,43 (m, 8 H), 7,48 - 7,60 (m, 4 H), 7,61 - 7,73 (m, 4 H), 11,77 - 12,21 (m, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 939 (M+H)+.



Ejemplo 219

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 219A

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-ciclohexilfenil)-4H-1,2,4-triazol

En un matraz de fondo redondo de 10 ml secado en el horno, provisto de un septum y purgados con nitrógeno, 4-ciclohexilanilina (545 mg, 3,01 mmol) se disolvió en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la disolución se enfrió a 0°C. Una disolución de oxicloruro de fósforo (78 mg, 0,502 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (0,5 ml) se añadió lentamente gota a gota desde una jeringa hermética. La reacción se convirtió en un gel sólido que no se podía agitar;

se retiró el baño de enfriamiento, se añadió más cantidad de 1,2-diclorobenceno (0,5 ml, la mezcla se sonicó, y la suspensión espesa se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para formar la fosforiltriamida in situ. Se añadió en producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), el septum se sustituyó por un condensador de reflujo, y la reacción se calentó en un baño de aceite a 200 °C durante 4 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se volvió rápidamente una disolución dorada homogénea tras calentamiento a temperatura de reflujo. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH_2Cl_2 a 20% EtOAc/CH_2Cl_2 a 40% EtOAc/CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco plumoso (201 mg, 74%). RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 1 H) 1,35 - 1,50 (m, 4 H) 1,78 (d, J = 14,42 Hz, 1 H) 1,84 - 1,98 (m, 4 H) 2,51 - 2,65 (m, 1 H) 7,04 (d, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,28 (d, J = 8,57 Hz, 6 H) 7,43 (d, J = 8,57 Hz, 4 H); MS (ESI+) *m/z* 536/538/540 (M+H)+, 1072/1074/1076 (2M+H)+ con dos bromuros.

Ejemplo 219B

4-(4-ciclohexilfenil)-3,5-bis(4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)-4H-1,2,4-triazol

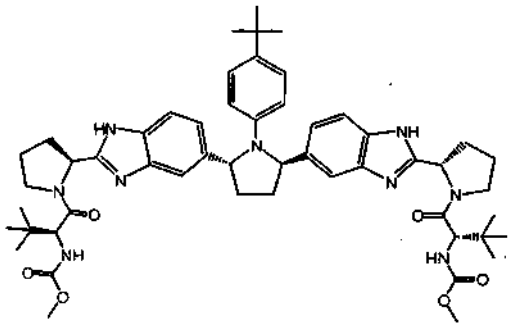
En un matraz de fondo redondo de 10 ml secado en el horno, purgado con nitrógeno, se introdujo el producto del Ejemplo 219A (100 mg, 0,186 mmol), bis(pinacalato)diboro (142 mg, 0,558 mmol), acetato de potasio (59,4 mg, 0,605 mmol), y dioxano anhidro (3 ml). Se purga la mezcla espesa de color blanco con nitrógeno durante 30 min, se añade complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (15,20 mg, 0,019 mmol), se volvió a purgar con nitrógeno durante 5 min, el septum de caucho se sustituyó por un tapón de vidrio, y se calentó en un baño de aceite (85 °C). La reacción se volvió homogénea con el calentamiento y se oscureció con el tiempo a un color marrón rojizo. TLC (SiO2, 50% EtOAc/CH_2Cl_2). Después de 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de bis(pinacalato)diboro (71 mg, ~1,5 equiv) y acetato de potasio (30 mg, -1,75 equiv.), y se calentó durante 1 h a 85 °C. La reacción de color marrón se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a vacío a través de un pequeño lecho de Celite 545, el sólido recogido se lavó abundantemente con CH_2Cl_2, y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener una espuma de color marrón. Se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, lecho de 10 g) eluyendo con EtOAc al 30% en CH_2Cl_2 para dar el producto como un aceite de color marrón claro (190 mg). Se volvió a purificar mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, lecho de 10 g) eluyendo con MeOH al 3% en CH_2Cl_2 para dar el producto como una espuma de color beige (122 mg, 100%). MS (ESI+) *m/z* 632 (M+H)+, 1263 (2M+H)+.

Ejemplo 219C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Un tubo de microondas purgado con nitrógeno (Tamaño M, 5 ml) se introdujo el producto del Ejemplo 219B (118 mg, 0,187 mmol), el producto del Ejemplo 126G (174 mg, 0,467 mmol), y una mezcla de EtOH absoluto (1 ml) y tolueno (1 ml), a continuación se añadió una disolución acuosa de carbonato de sodio 1 M (0,467 ml, 0,467 mmol) y se purgó la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en diclorometano (15,26 mg, 0,019 mmol), se purgó la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se precintó el tubo de reacción con un tapón con precinto de aluminio, y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 h.. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), la fase orgánica se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener un sólido. Purificación mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, gradiente en etapas 5% a 8% a 10% MeOH/CH_2Cl_2) para dar el producto como un sólida color castaño (72 mg) que tenía una pureza -85% (2 impurezas principales). El producto impuro se disolvió en 1,5 ml de una mezcla 1:1 v/v de MeOH/DMSO y se purificó mediante RP-C18 HPLC (Waters Prep LC, 19754módulo de 40 mm con un cartucho preparativo Nova Pak HR C_{18} 6 µm 40x100mm Prep Pak) eluyendo durante 30 min con un gradiente de 95:5 de TFA al 0,1% en H_2O/AcCN hasta 25:75 100% de TFA al 0,1% en H2O/AcCN, después 10 min a 100% AcCN a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron mediante evaporación rotativa (baño de agua a 35°) hasta un volumen pequeño, se repartió entre iPrOH al 20% en $CHCl_3$ (50 ml) y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (15 ml), las capas se separaron, el extracto orgánico se secó con $mgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34,5 mg, 19%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,83 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 0,86 (d, J = 6,72 Hz, 6 H) 1,29 - 1,47 (m, 5 H) 1,65 - 2,01 (m, 12 H) 2,04 - 2,21 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,72 - 3,84 (m, 4 H) 4,04 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 5,04 (dd, J = 6,89, 3,20 Hz, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 10 H) 7,51 - 7,72 (m, 6 H) 11,84 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 965 (M+H)+.

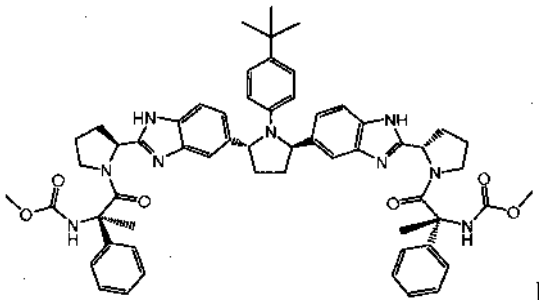
Los Ejemplos 220-308 se prepararon de manera análoga de acuerdo con los métodos y condiciones ilustradas en los anteriores esquemas y Ejemplos.



Ejemplo 220

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

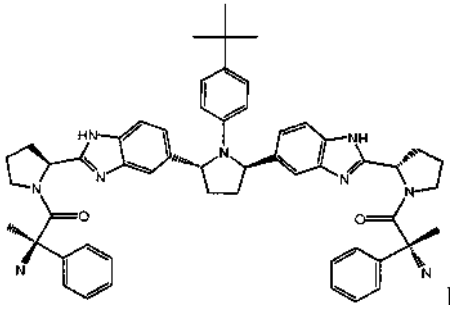
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,88 (d, J = 13,55 Hz, 18 H), 1,07 (s, 9 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,09 (m, 4 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,55 (s, 6 H), 3,74 - 3,90 (m, 4 H), 4,23 (dd, J = 8,78, 4,55 Hz, 2 H), 5,09 - 5,23 (m, 2 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 6,26 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 6,84 - 6,97 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,29, 2,55 Hz, 2 H), 7,12 (t, J = 9,43 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 12,02 (s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 916 (M+H)+.



Ejemplo 221

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1H-bencimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2R)-1-oxo-2-fenilpropane-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 9 H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,67 (d, J = 16,70 Hz, 6 H), 1,70 - 1,95 (m, 4 H), 2,04 (s, 3 H), 2,35 - 2,43 (m, 1 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,50 (s, 6 H), 3,61 - 3,91 (m, 1 H), 5,08 - 5,22 (m, 2 H), 5,29 - 5,49 (m, 2 H), 6,21 - 6,39 (m, 2 H), 6,84 - 6,99 (m, 2 H), 7,07 - 7,50 (m, 17 H), 7,53 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,61 (s, 2 H), 12,10 (dos s, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 984 (M+H)+.

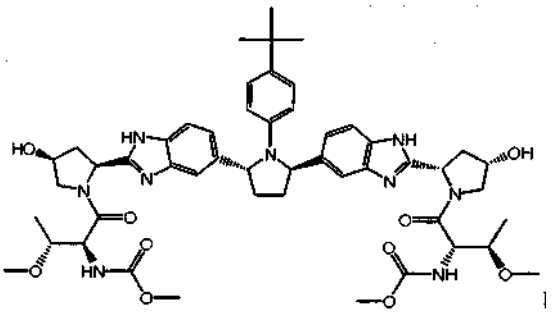


Ejemplo 222

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirroNdme-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-5,2-diil(2S)pirroNdine-2,1-diil]}bis(2-amino-2-fenilpropan-1-ona)

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,10 (s, 9 H), 1,55 - 1,66 (m, 3 H), 1,68 - 1,82 (m, 4 H), 1,83 - 2,02 (m, 5 H), 1,93 (s, 6 H), 2,12 - 2,31 (m, 3 H), 2,57 (d, J = 3,90 Hz, 2 H), 5,26 - 5,36 (m, 2 H), 5,41 - 5,57 (m, 2 H), 6,30 (d, J = 8,78 Hz,

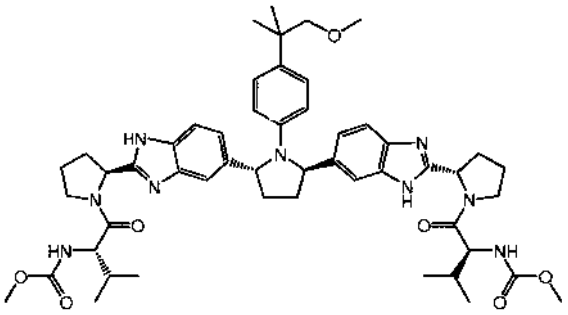
2 H), 6,93 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,47 - 7,66 (m, 13 H), 8,43 (s, 6 H); MS (ESI+) *m/z* 868 (M+H)+.



Ejemplo 223

{(2S,3R)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S,4S)-4-hidroxi-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

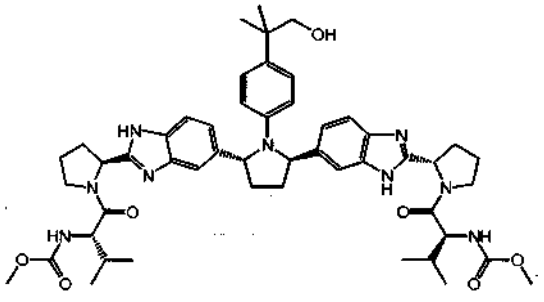
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,96 (d, J = 5,96 Hz, 6 H), 1,09 (s, 9 H), 1,74 (d, J = 5,64 Hz, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 3 H), 2,96 - 3,03 (m, 1 H), 3,10 (s, 6 H), 3,55 (s, 6 H), 3,72 (dd, J = 9,65, 2,39 Hz, 3 H), 3,94 (dd, J = 10,25, 4,72 Hz, 2 H), 4,23 - 4,33 (m, 2 H), 4,38 (t, J = 7,10 Hz, 1 H), 4,44 - 4,53 (m, 2 H), 5,26 (dd, J = 8,46, 4,23 Hz, 2 H), 5,49 (d, J = 5,53 Hz, 2 H), 6,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,22 (d, J = 8,46 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 7,59 Hz, 2 H), 7,46 (s, 2 H), 7,69 (d, J = 7,92 Hz, 2 H); MS (ESI+) *m/z* 952 (M+H)+.



Ejemplo 224

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12 H) 1,04 (s, 6 H) 1,69 (d, J = 4,34 Hz, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,03 (m, 6 H) 2,13 - 2,25 (m, 2 H) 2,53 - 2,63 (m, 4 H) 3,11 (s, 3 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 - 4,15 (m, 2 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,87 (ddd, J = 8,89, 4,77, 4,55 Hz, 2 H) 7,07 (t, J = 7,37 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 12,00 - 12,09 (m, 2 H); MS ESI+ 918.

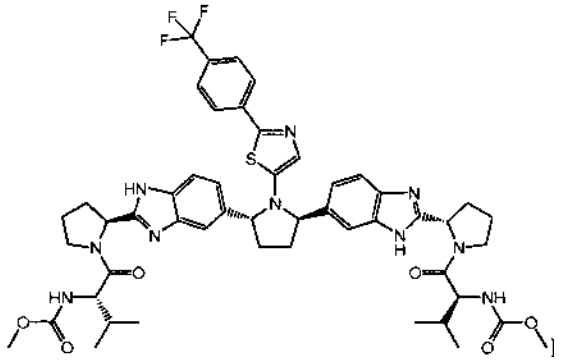


Ejemplo 225

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil

butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

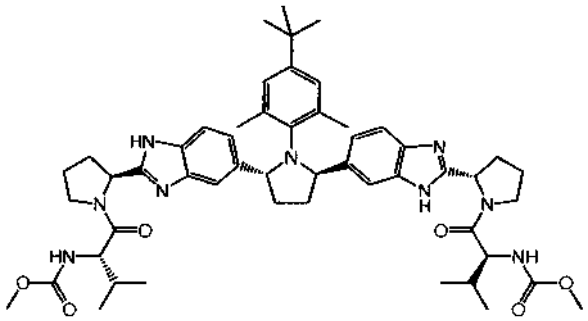
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,01 (d, J = 2,60 Hz, 6 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,91 (dd, J = 14,42, 6,83 Hz, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,11 (q, J = 4,77 Hz, 4 H) 4,42 (s, 1 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,31 - 5,40 (m, 2 H) 6,25 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 7,21 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 11,99 - 12,06 (m, 2 H); MS ESI+ *m/z* 904,5 (M+H)+.



Ejemplo 226

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

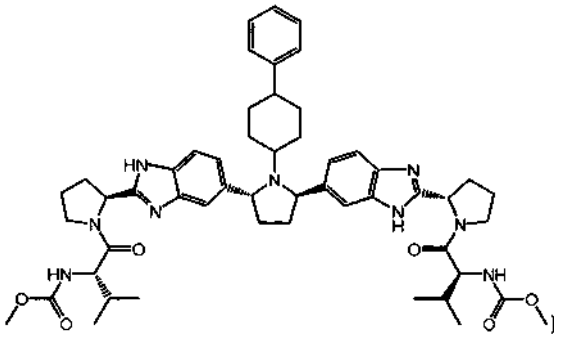
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 12 H) 1,79 - 1,95 (m, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,88 (m, 4 H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,43 (s, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 7,27 (dd, J = 8,24, 2,39 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 2 H) 12,12 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 983,4 (M+H)+.



Ejemplo 227

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butil-2,6-dimetilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

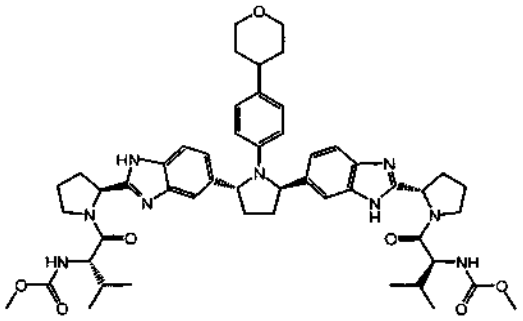
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,89 (m, 12 H) 1,02 (s, 9 H) 1,84 - 2,05 (m, 10 H) 2,13 - 2,19 (m, 4 H) 2,24 - 2,30 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,80 (s, 4 H) 4,04 (t, J = 8,08 Hz, 2 H) 5,07 - 5,14 (m, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,61 (dd, J = 5,10, 2,71 Hz, 2 H) 7,06 (dd, J = 11,87, 8,51 Hz, 2 H) 7,20 - 7,37 (m, 6 H) 11,89 (s, 1 H) 11,99 (s, 1 H); MS ESI+ *m/z* 916,6 (M+H)+.



Ejemplo 228

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,SR)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4-fenilciclohexil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

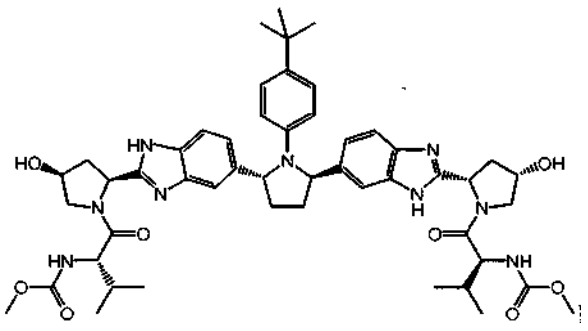
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,93 (m, 12 H) 1,15 - 1,44 (m, 4 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 4 H) 1,98 - 2,10 (m, 4 H) 2,14 - 2,27 (m, 4 H) 2,67 - 2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 3,45 - 3,52 (m, 1 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 2 H) 5,17 (d, J = 4,88 Hz, 2 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 7,09 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3 H) 7,30 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,38 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 3 H) 12,00 (s, 2 H); MS ESLD+ *m/z* 914.



Ejemplo 229

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,73 - 0,94 (m, 12 H) 1,41 - 1,60 (m, 6 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 7 H) 4,02 - 4,10 (m, 2 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,32 - 5,39 (m, 2 H) 6,26 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 6,72 - 6,81 (m, 2 H) 7,06 (t, J = 7,64 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 12,00 - 12,05 (m, 2 H); MS ESLD+ *m/z* 917 (M+H)+.

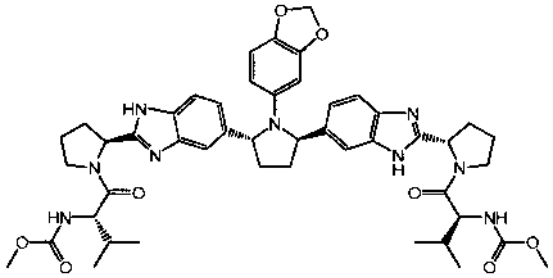


Ejemplo 230

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-hidroxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbut

anoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

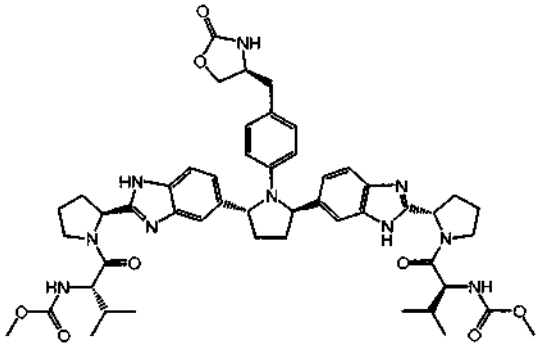
RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,67 - 0,91 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,69 (d, J = 3,97 Hz, 2 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,01 (d, J = 13,12 Hz, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,67 (d, J = 10,07 Hz, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 4 H) 4,38 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,25 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 6,34 (s, 2 H) 6,86 - 6,94 (m, 2 H) 7,09 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 4 H) 7,39 - 7,51 (m, 2 H) 12,27 (d, J = 21,05 Hz, 2 H); MS ESLD+ *m/z* 920.



Ejemplo 231

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

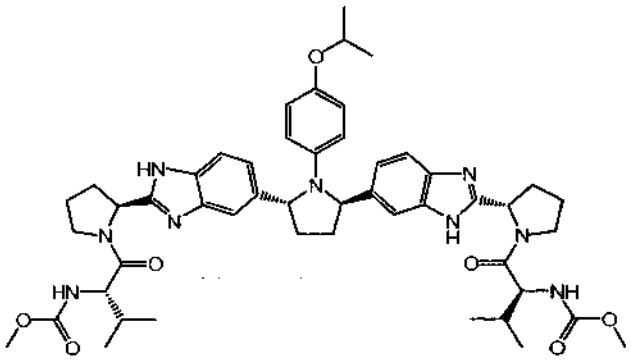
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 3,29 (s, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,05 - 4,11 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,29 - 5,36 (m, 2 H) 5,66 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 5,70 - 5,75 (m, 2 H) 5,99 (d, J = 2,28 Hz, 1 H) 6,45 - 6,51 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,31 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,03 (s, 2 H); MS TFA+ *m/z* 876,8 (M+H)+.



Ejemplo 232

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-(4-{[(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-il]metil}fenil)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

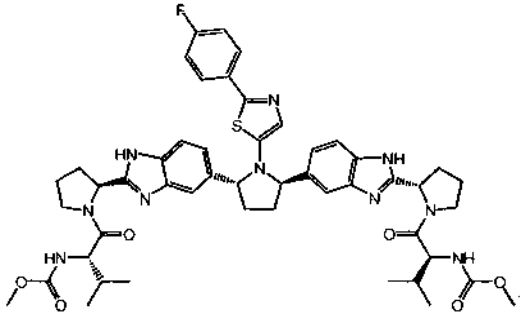
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,77 - 0,92 (m, 12 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,13 - 2,26 (m, 4 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 3,25 - 3,33 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,87 (m, 6 H) 4,05 - 4,17 (m, 3 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,36 (d, J = 5,10 Hz, 2 H) 6,27 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 9,60 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 12,03 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 931,5 (M+H)+.



Ejemplo 233

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(propan-2-iloxy)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

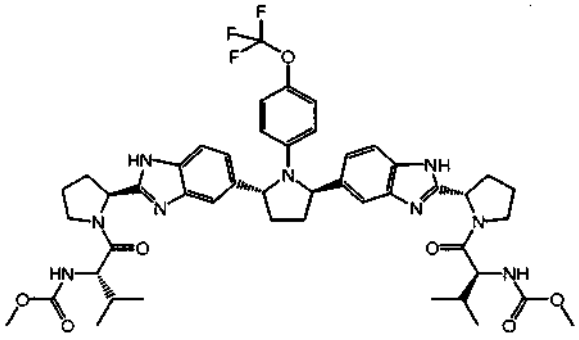
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 12 H) 1,07 (t, J = 5,42 Hz, 6 H) 1,68 (d, J = 3,47 Hz, 2 H) 1,85 - 2,05 (m, 6 H) 2,14 - 2,25 (m, 4 H) 2,58 (d, J = 4,77 Hz, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 5,08 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 6,23 (d, J = 9,00 Hz, 2 H) 6,45 - 6,55 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 8,19 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 12,02 (d, J = 4,55 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 890,4 (M+H)+.



Ejemplo 234

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,85 (m, 12 H) 1,77 - 1,83 (m, 2 H) 1,87 - 1,93 (m, 2 H) 1,95 - 2,06 (m, 4 H) 2,14 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 - 4,10 (m, 2 H) 5,12 - 5,18 (m, 2 H) 5,28 - 5,35 (m, 2 H) 7,06 - 7,16 (m, 5 H) 7,28 (dd, J = 8,29, 2,01 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 12,10 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 933,4 (M+H)+.

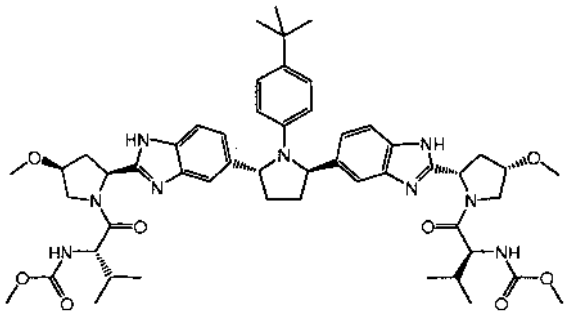


Ejemplo 235

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

de metilo

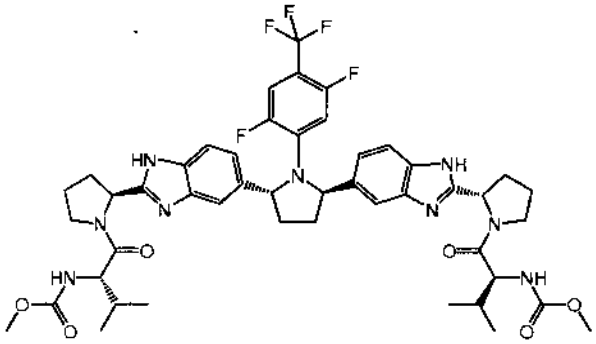
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,87 (m, 12 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,23 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 5,12 (t, J = 7,05 Hz, 2 H) 5,37 - 5,46 (m, 2 H) 6,34 (d, J = 9,11 Hz, 2 H) 6,89 (q, J = 7,30 Hz, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 12,06 (d, J = 17,02 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 916,4 (M+H)+.



Ejemplo 236

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-metoxi-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

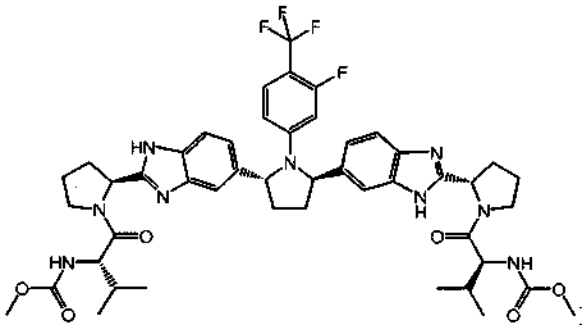
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,88 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 3,25 (d, J = 4,23 Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 4 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 5,11 (td, J = 9,38, 6,51 Hz, 2 H) 5,35 (t, J = 5,37 Hz, 2 H) 6,23 - 6,28 (m, 2 H) 6,90 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 7,06 (d, J = 10,19 Hz, 2 H) 7,22 (d, J = 3,25 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,79 (d, J = 18,32 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 948,5 (M+H)+.



Ejemplo 237

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,5-difluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

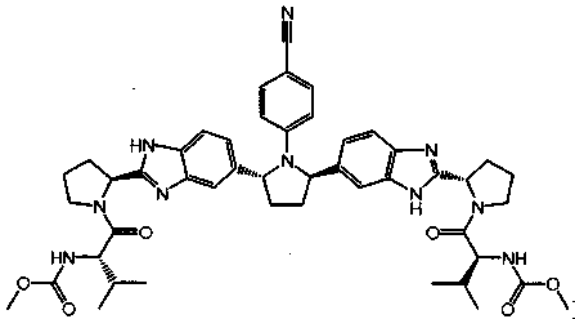
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,74 - 1,83 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 4 H) 3,44 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,06 (t, J = 4,23 Hz, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,63 - 5,74 (m, 2 H) 6,60 - 6,73 (m, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 12,08 (d, J = 27,11 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 936,4 (M+H)+.



Ejemplo 238

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

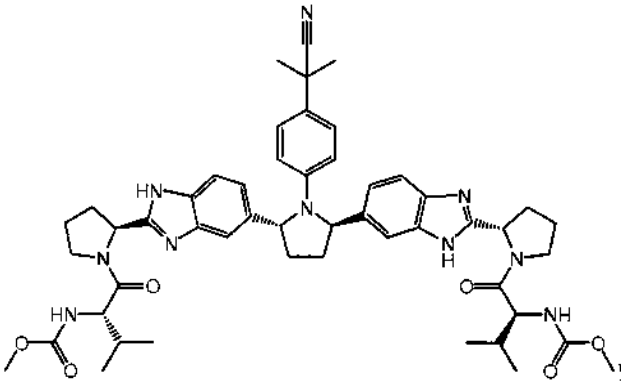
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 12 H) 1,71 - 1,79 (m, 2 H) 1,87 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,04 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,86 (m, 4 H) 4,04 - 4,11 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,24 (dd, J = 8,24, 2,39 Hz, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 (dd, J = 8,46, 3,69 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,41 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,09 (dd, J = 15,72, 2,17 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 918,4 (M+H)+.



Ejemplo 239

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cyanofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

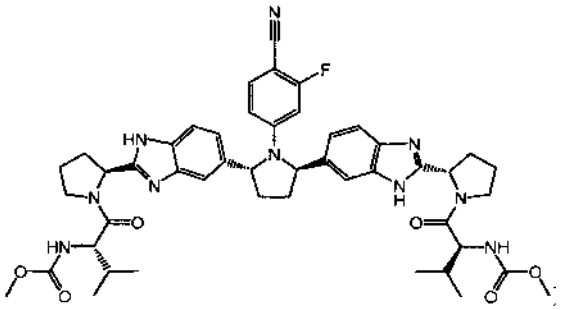
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 1,90 (dd, J = 12,25, 6,40 Hz, 2 H) 1,95 - 2,02 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 4,06 (t, J = 8,29 Hz, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,46 - 5,55 (m, 2 H) 6,42 (d, J = 8,67 Hz, 2 H) 7,05 (dd, J = 12,90, 8,57 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 5 H) 7,40 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,09 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 857,4 (M+H)+.



Ejemplo 240

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-cyanopropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

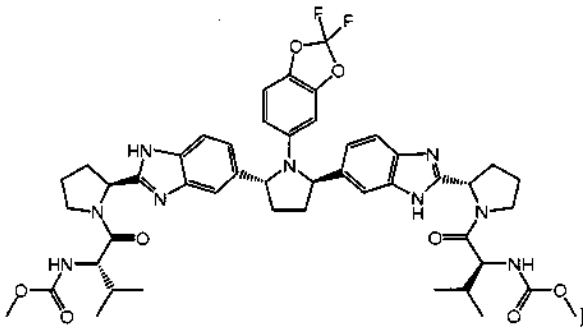
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,47 (s, 6 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,85 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,46 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,37 - 5,45 (m, 2 H) 6,34 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,28 (d, J = 10,52 Hz, 3 H) 7,39 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,05 (d, J = 13,01 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 899,4 (M+H)+.



Ejemplo 241

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cyano-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

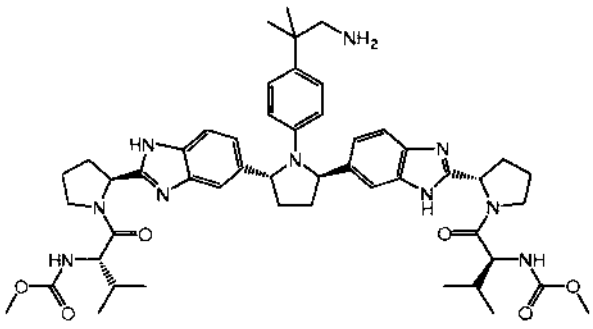
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,74 (t, J = 9,00 Hz, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 4 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 5,14 (d, J = 2,28 Hz, 2 H) 5,55 (dd, J = 16,26, 6,07 Hz, 2 H) 6,18 - 6,33 (m, 2 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H) 7,42 (d, J = 7,70 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 12,10 (s, 2 H); MS ESI+ *m/z* 875,4 (M+H)+.



Ejemplo 242

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

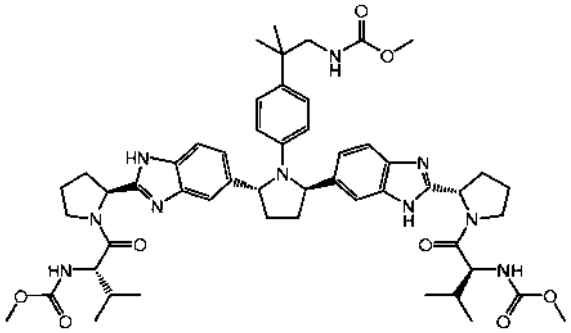
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,91 (dd, J = 14,26, 6,67 Hz, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,86 (m, 4 H) 4,06 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,36 - 5,44 (m, 2 H) 6,05 (dd, J = 9,11-2,17 Hz, 1 H) 6,29 (d, J = 2,60 Hz, 1 H) 6,89 - 6,95 (m, 1 H) 7,06 (t, J = 8,51 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,39 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 7,59 Hz, 1 H) 12,03 - 12,09 (m, 2 H); MS ESI+ *m/z* 912,8 (M+H)+.



Ejemplo 243

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metil butanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

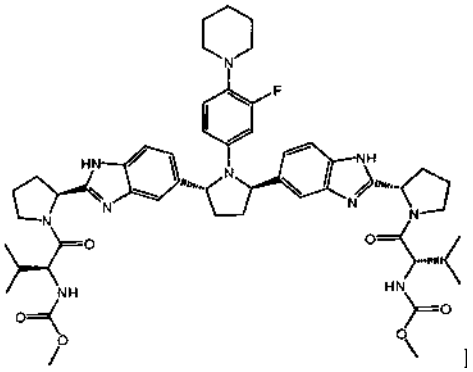
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,01 (d, J = 5,20 Hz, 6 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,98 (d, J = 4,01 Hz, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 4 H) 2,41 (s, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (s, 4 H) 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,27 (d, J = 8,89 Hz, 2 H) 6,81 - 6,92 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 7,97 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 12,02 (d, J = 19,63 Hz, 2 H); MS ESI+ *m/z* 903,4 (M+H)+.



Ejemplo 244

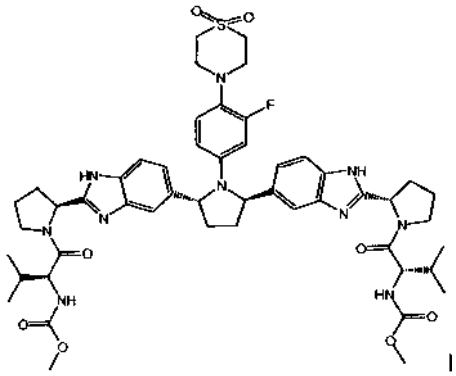
(2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-1-il]fenil }-2-metilpropil)carbamato de metilo

RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,00 (d, J = 6,07 Hz, 6 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,89 - 3,00 (m, 2 H) 3,17 (d, J = 5,20 Hz, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,87 (m, 4 H) 3,99 - 4,07 (m, 2 H) 5,08 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 - 5,42 (m, 2 H) 6,27 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,72 - 6,80 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 8,62 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 12,03 (d, J = 12,36 Hz, 2 H) MS ESI+ *m/z* 961,4 (M+H)+



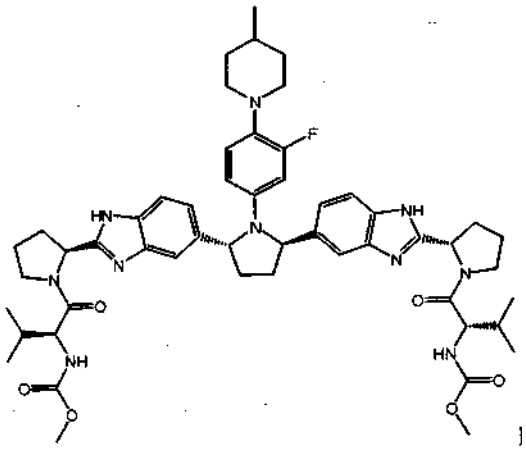
Ejemplo 245

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo MS (ESI) *m/z* 934 $(M+H)^+$



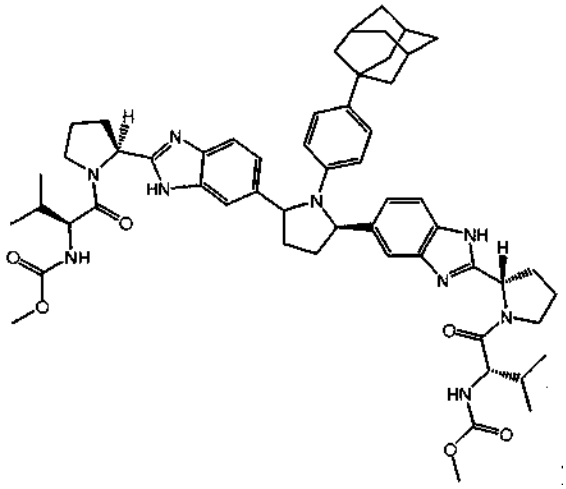
Ejemplo 246

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,1-dioxidothiomorfolin-4-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo MS (ESI) *m/z* 984 (M+H)+



Ejemplo 247

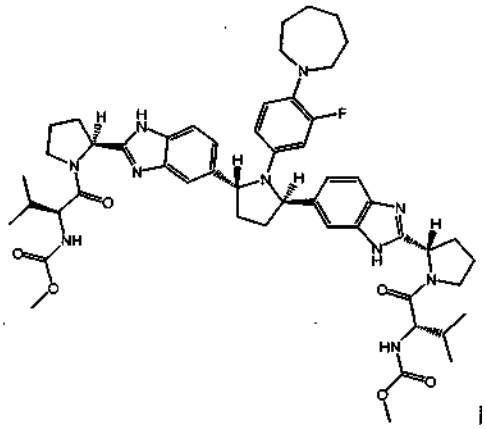
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo MS (ESI) *m/z* 948 (M+H)+



Ejemplo 248

{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(triciclo[3.3,1,1~3,7-]dec-1-il)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3- metil-1 -oxobutan-2-il}carbamato de metilo

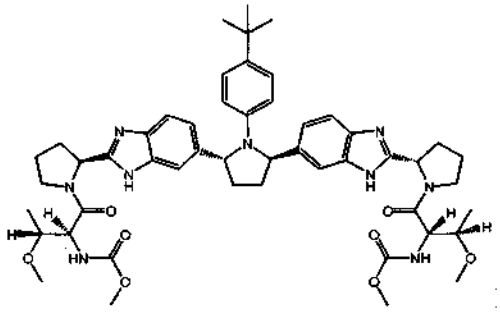
+ESI *m/z* (abundancia relativa) 967 (100, M+H)



Ejemplo 249

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

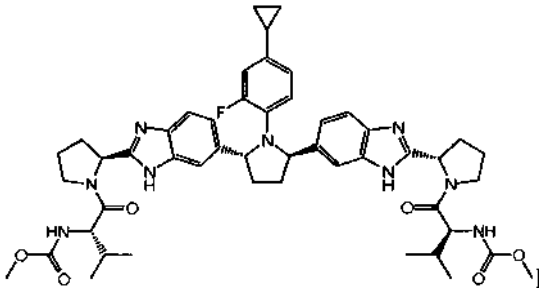
+ESI *m/z* (abundancia relativa) 948 (100, M+H)



Ejemplo 250

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-0-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirroNdin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

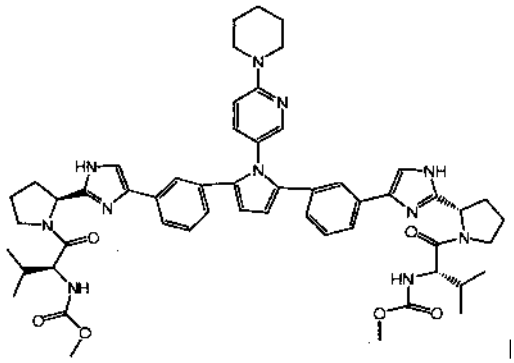
MS (ESI) *m/z* 920 (M+H)+.



Ejemplo 251

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

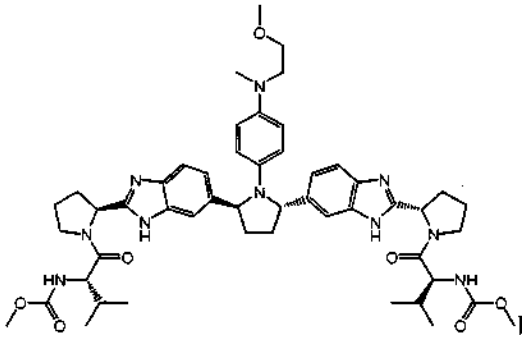
MS (ESI) *m/z* 890 (M+H)+.



Ejemplo 252

[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(3-{5-(3-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

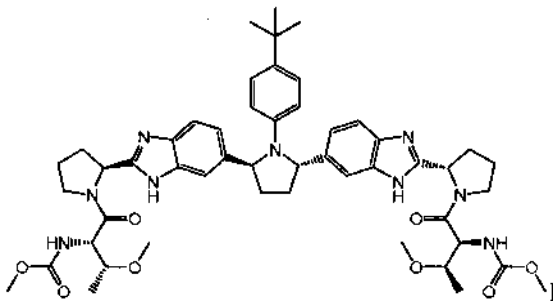
MS (ESI; M+H) *m/z* = 964,5.



Ejemplo 253

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

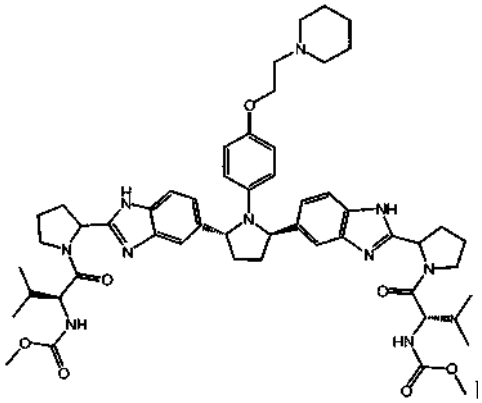
MS (ESI; M+H) *m/z* = 919,4



Ejemplo 254

{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

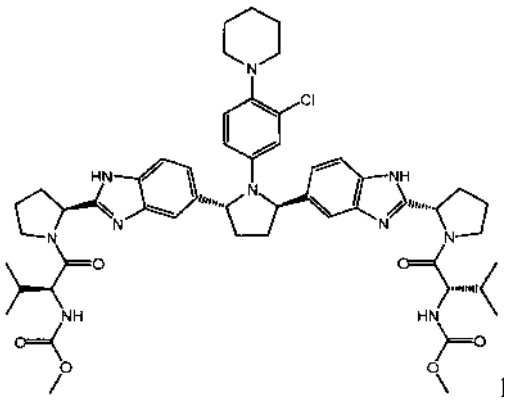
MS (ESI; M+H) *m/z* = 920,5



Ejemplo 255

[(2S)-1-(2-{5-[(2R,5R)-5-[2-(1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil }pirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-5-il]-1-{4-[2-(pipendin-1-il)etoxi]fenil}pymDlidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidm-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

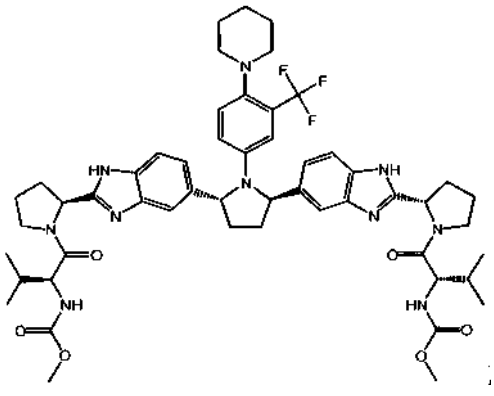
MS (ESI; M+H) *m/z* = 959,6



Ejemplo 256

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-cloro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutano il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbam ato de metilo

(ESI+) *m/z* 949,5 (M+H)+

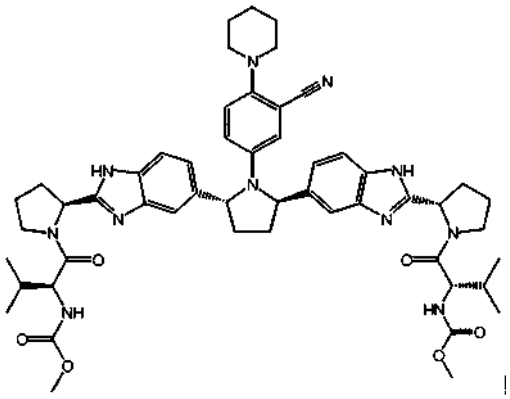


Ejemplo 257

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}-1-[4-(piperidin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-meti

l-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

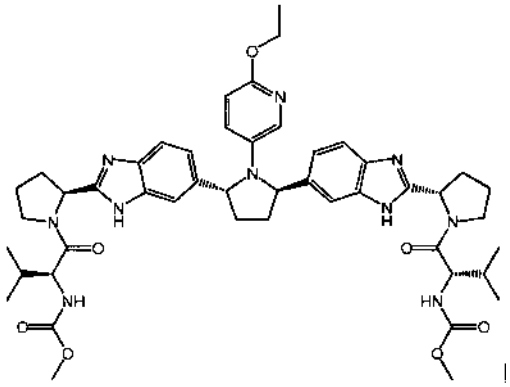
(ESI+) *m/z* 983,5 (M+H)+



Ejemplo 258

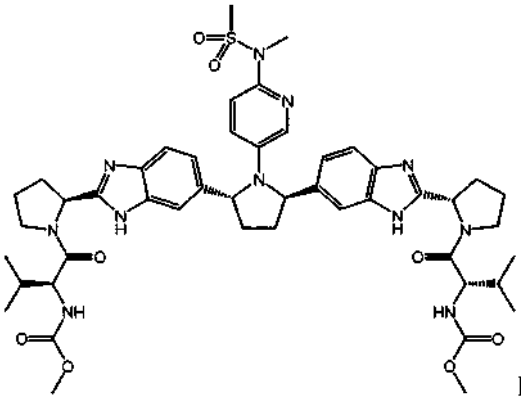
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-cyano-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

ESI+) *m/z* 940,4 (M+H)+



Ejemplo 259

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-etoxipiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

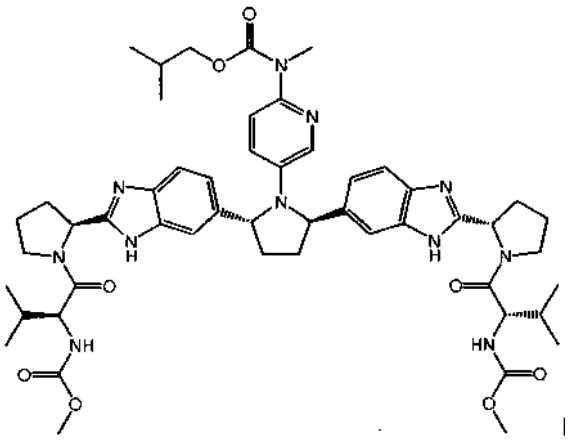


ESI+*m/z* 878 (M+H)+

Ejemplo 260

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil }pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{6-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

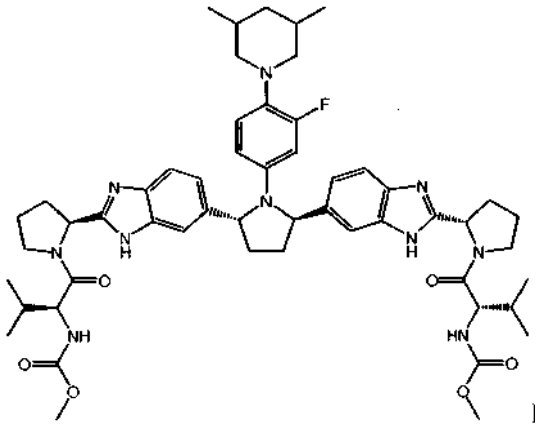
ESI+*m/z* 940 (M+H)+



Ejemplo 261

{5-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-1-il]piridin-2-il}metilcarbamato de 2-metilpropilo

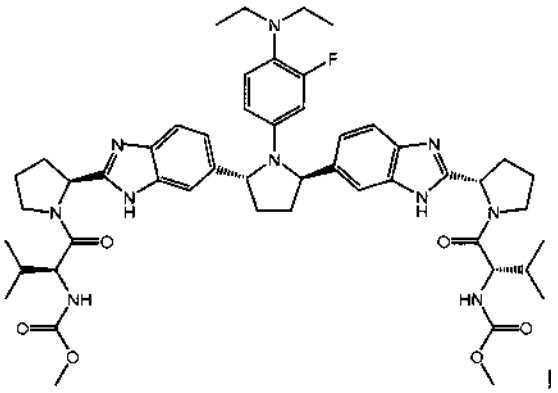
ESI+*m/z* 963 (M+H)+



Ejemplo 262

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

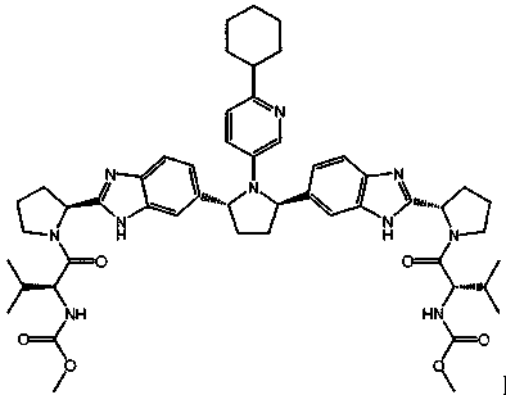
ESI+*m/z* 962 (M+H)+



Ejemplo 263

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(dietilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

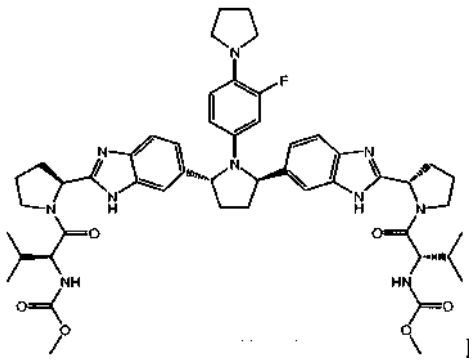
ESI+*m/z* 922 (M+H)+



Ejemplo 264

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-ciclohexilpiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

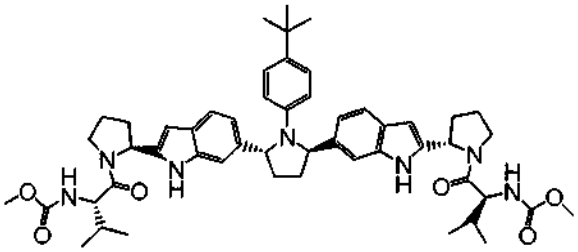
CL/EM: *m/z* 916,4 método TFA



Ejemplo 265

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}}carbamato de metilo

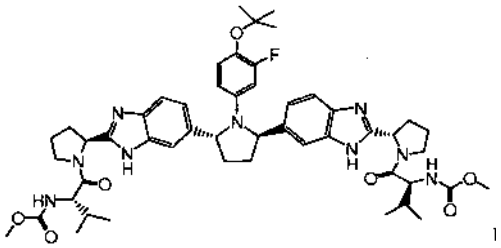
ESI+ (*m/z*): 919,4 (m+H)



Ejemplo 266

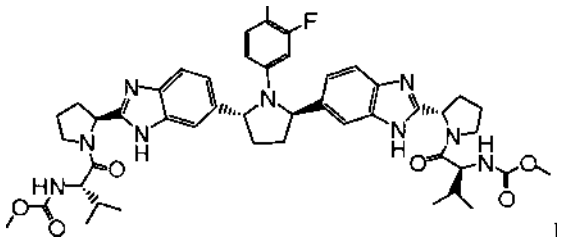
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-indol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-indol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

m/z= 886,5 (LC/MS)

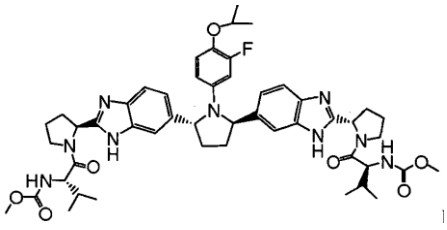


Ejemplo 267

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butoxy-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



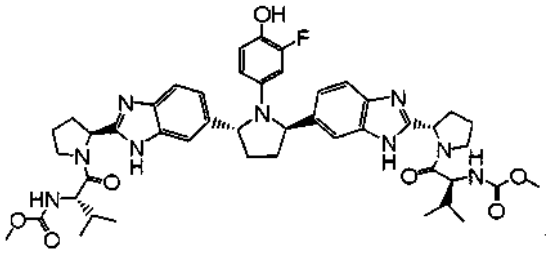
(ESI; M+H) *m/z* = 922,4



Ejemplo 268

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxy)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidm-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}}carbamato de metilo

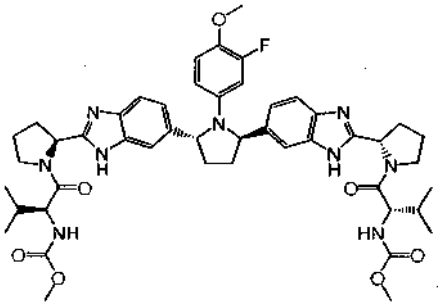
(ESI; M+H) *m/z* = 908,5



Ejemplo 269

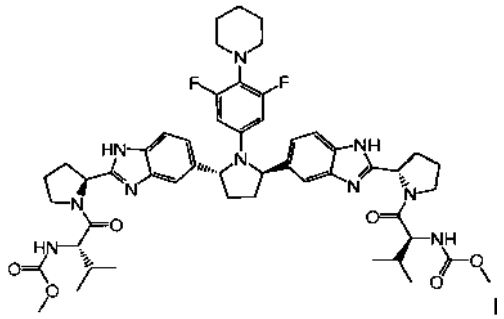
{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

(ESI; M+H) *m/z* = 866,3



Ejemplo 270

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

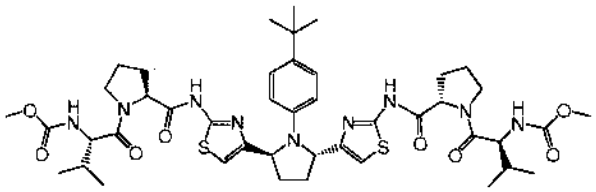


(ESI; M+H) *m/z* = 880

Ejemplo 271

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1 H-bencimidazol-2-il}pirroNdin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

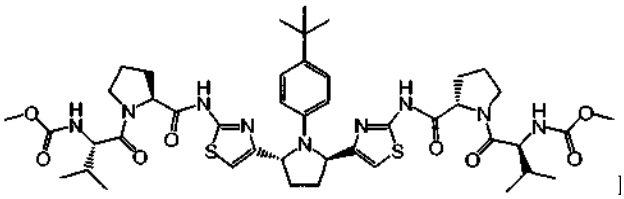
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H) 1,32 - 2,28 (m, 20 H) 2,76 (s, 4 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 3,99 - 4,12 (m, 2 H) 5,10 - 5,20 (m, 2 H) 5,36 (d, J = 7,59 Hz, 2 H) 5,83 - 5,95 (m, 2 H) 7,01 - 7,14 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,41 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 12,01 - 12,31 (m, 2 H); MS (ESI; M+H) *m/z* = 951,5.



Ejemplo 272

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidme-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

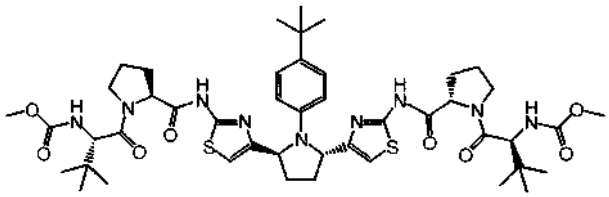
ESI *m/z* 908,4 (M+H)



Ejemplo 273

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidme-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

ESI *m/z* 908,4 (M+H)

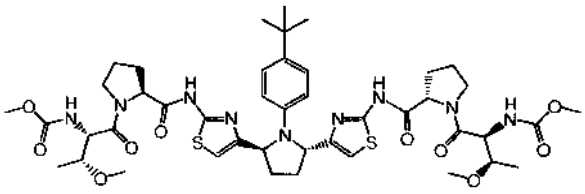


Ejemplo 274

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

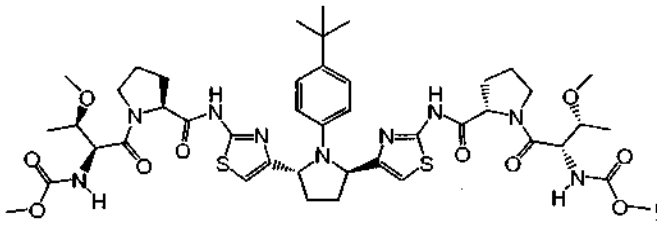
ESI *m/z* 936,5 (M+H)

Ejemplo 275



([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidme-2,1-diil[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

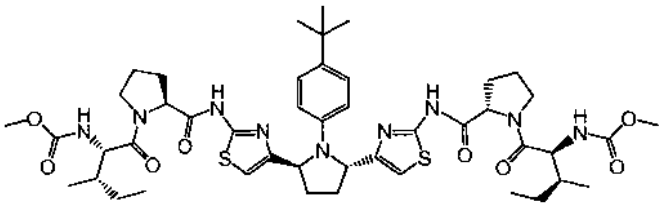
ESI *m/z* 940,5 (M+H)



Ejemplo 276

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidme-2,1-diil[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

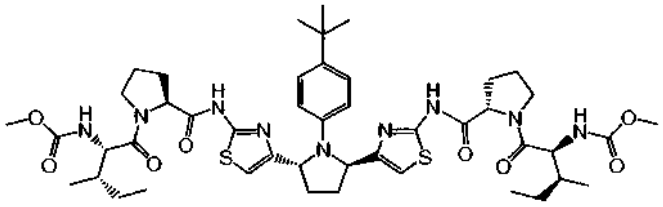
ESI *m/z* 940,5 (M+H)



Ejemplo 277

([(2S,5S)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentane-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

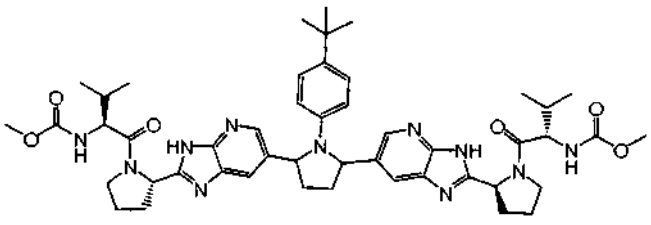
ESI *m/z* 936,5 (M+H)



Ejemplo 278

([(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidme-2,1-diil[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentane-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

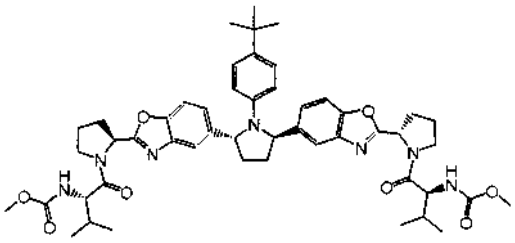
ESI *m/z* 936,5 (M+H)



Ejemplo 279

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il}pirrolidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

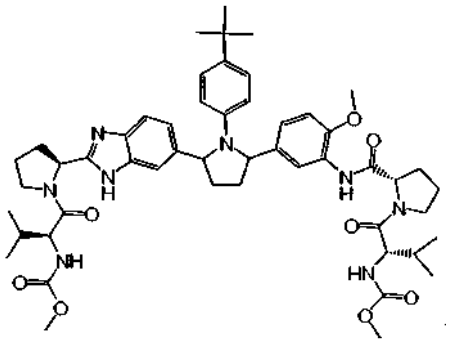
LCMS *m/z* 890 (M+H)



Ejemplo 280

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1,3-benzoxazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2- il}carbamato de metilo

ESI+: (M+H): 890,5

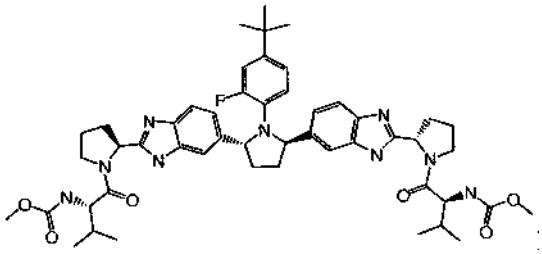


Ejemplo 281

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{5-[1-(4-tert-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-2-metoxifenil}-L-prolinamida

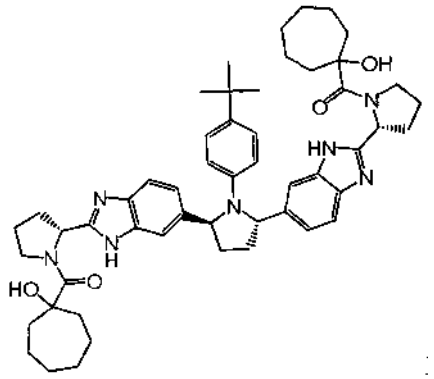
ESI+: (M+H): 921,5

Ejemplo 282



{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-tert-butil-2-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

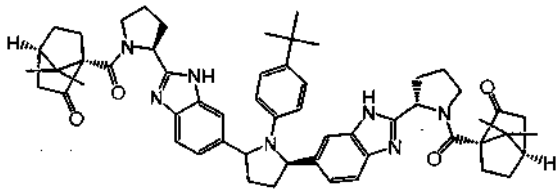
ESI+:(M+H): 906,4



Ejemplo 283

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencinidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis[(1-hidroxiciclohеptil)metanona]

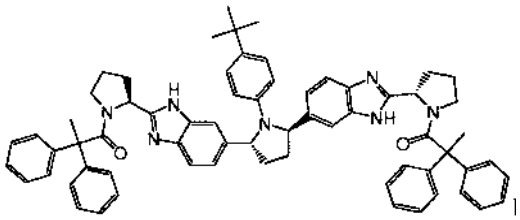
MS (ESI) ion positivo 854 (M+H)+.



Ejemplo 284

(1S,4R,1'S,4'R)-1,1'-{[(2R)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diilcarbonil]}bis(7,7-dimetilbiciclo[2.2,1]heptan-2-ona)

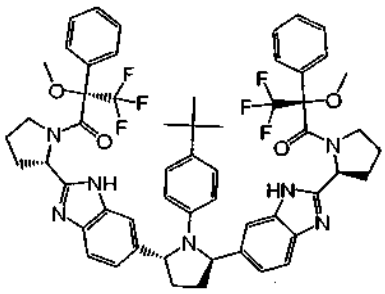
MS (ESI) ion positivo 902 (M+H)+.



Ejemplo 285

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(2,2-difenilpropan-1-ona)

MS (ESI) ion positivo (M+H)+. no se observa, pero el MS (APCI) ion positivo 990 (M+H)+ se observa

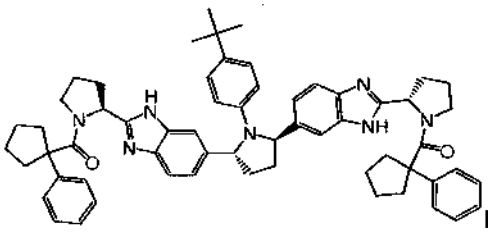


Ejemplo 286

(2S,2'S)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(3,3,

3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

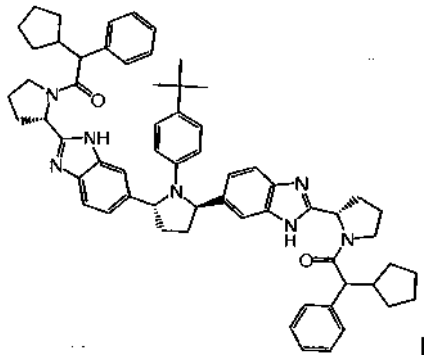
MS (ESI) ion positivo 1006 (M+H)+.



Ejemplo 287

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis[(1-fenil-ciclopentil)metanona]

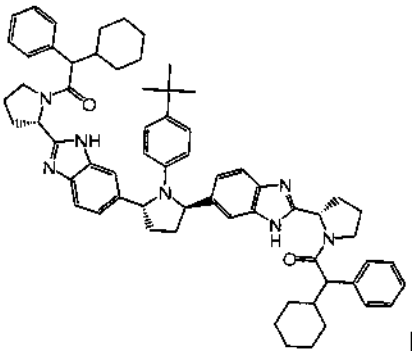
MS (ESI) ion positivo 918,6 (M+H)+.



Ejemplo 288

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(2-ciclopentil-2-feniletanona)

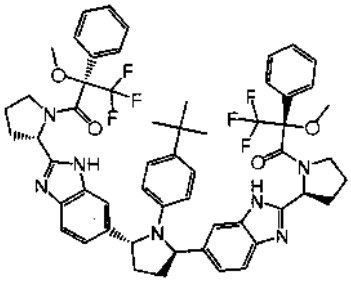
MS (ESI) ion positivo 946 (M+H)+.



Ejemplo 289

1,1'-{[(2R,5SR)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(2-ciclohexil-2-feniletanona)

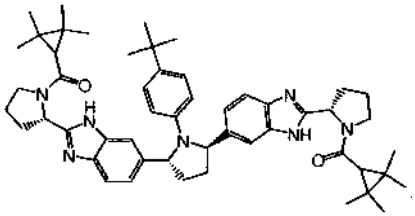
MS (ESI) ion positivo 974 (M+H)+.



Ejemplo 290

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(3,3,3-trmuoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

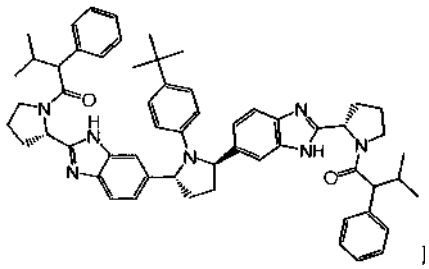
MS (ESI) ion positivo 1006 (M+H)+.



Ejemplo 291

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona]

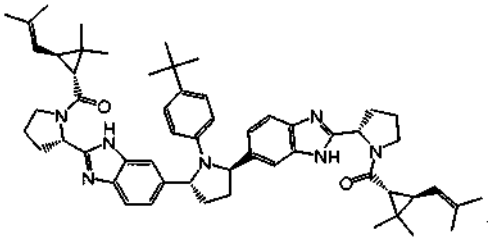
MS (ESI) ion positivo 822 (M+H)+.



Ejemplo 292

1,1'-{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(3-metil-2-fenilbutan-1-ona)

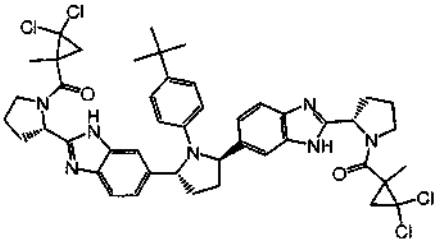
MS (ESI) ion positivo 893 ($M+NH_4-H_2O$)+.



Ejemplo 293

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis{[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-en-1-il)ciclopropil]metanona}

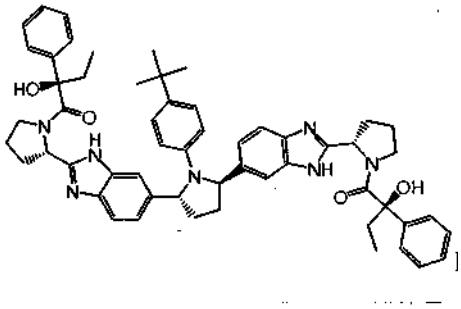
MS (ESI) ion positivo 874 (M+H)+.



Ejemplo 294

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis[(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)metanona]

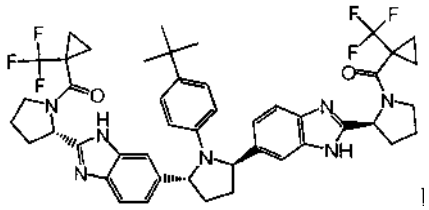
MS (ESI) ion positivo 874 (M+H)+.



Ejemplo 295

(2R,2'R)-1,1'-{[(2R,SR)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis(2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona)

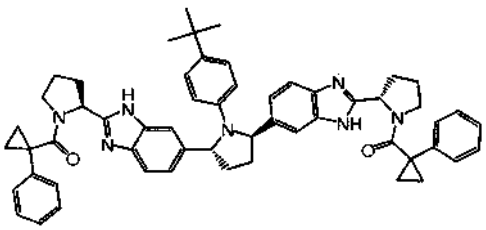
MS (ESI) ion positivo (M+H)+.



Ejemplo 296

{[(2R,SR)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis{[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona}

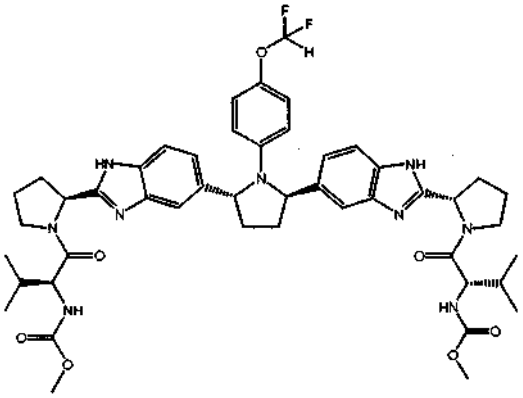
MS (ESI) ion positivo 846 (M+H)+.



Ejemplo 297

{[(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis[1H-bencimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidina-2,1-diil]}bis[(1-fenil-ciclopropil)metanona]

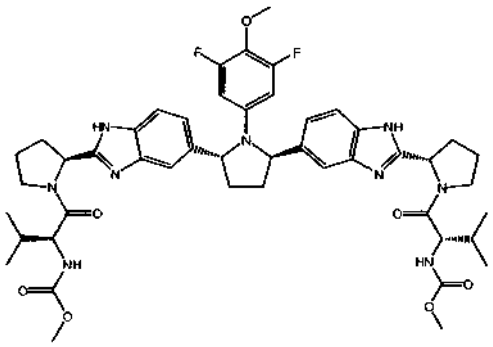
MS (ESI) ion positivo 862,5 (M+H)+.



Ejemplo 298

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,SR)-1-[4-(difluorometoxi)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

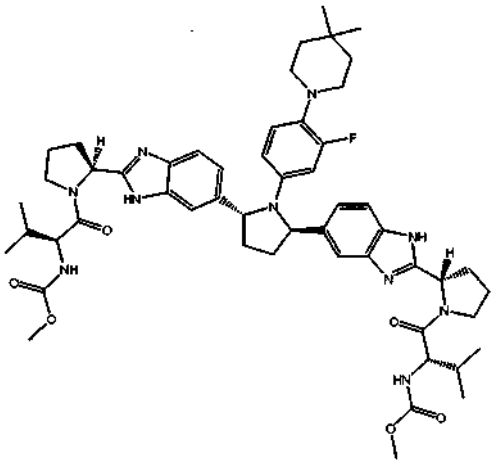
(ESI+) *m/z* 898,4 (M+H)+



Ejemplo 299

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

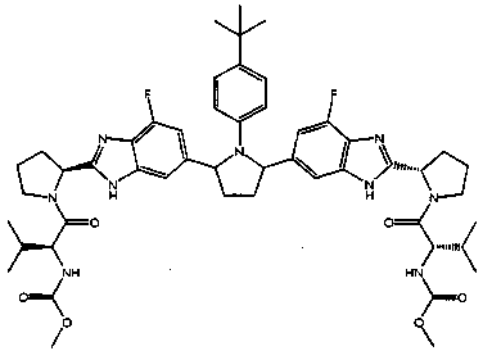
(ESI+) *m/z* 898,4 (M+H)+



Ejemplo 300

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

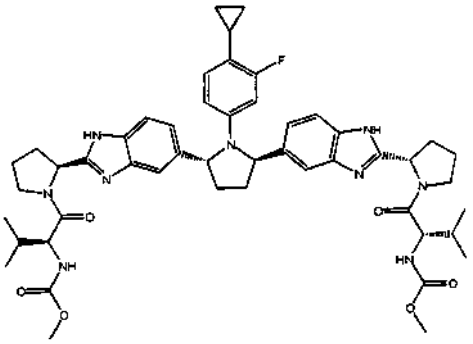
MS +ESI *m/z* (abundancia relativa) 962 (100, M+H); RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 (d, J = 8,2, 1 H), 7,44 (d, J = 8,1, 1 H), 7,35 (d, J = 8,1, 3 H), 7,26 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,12 (m, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 4,12 (t, J = 8,4, 2 H), 3,88 (s, 4 H), 3,60 (s, 6 H), 2,70 (m, 5 H), 2,24 (s, 4 H), 1,99 (m, 7 H), 1,75 (s, 2 H), 1,46 (s, 3 H), 1,39 (s, 8 H), 0,89 (m, 20 H).



Ejemplo 301

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[1-(4-tert-butilfenil)-5-{4-fluoro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1- oxobutan-2-il}carbamato de metilo

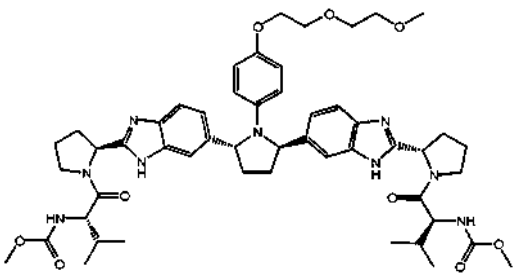
MS (ESI) *m/z* 924 (M+H)+



Ejemplo 302

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclopropil-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

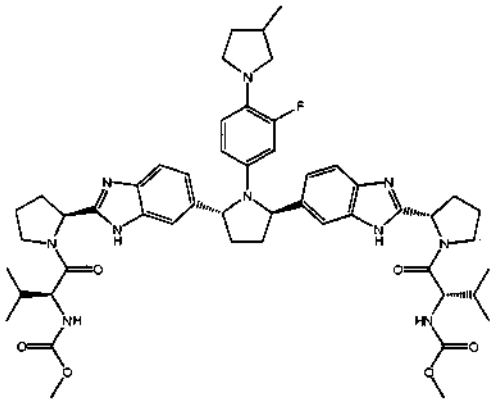
MS (ESI) *m/z* 891 (M+H)



Ejemplo 303

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}-1-{4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

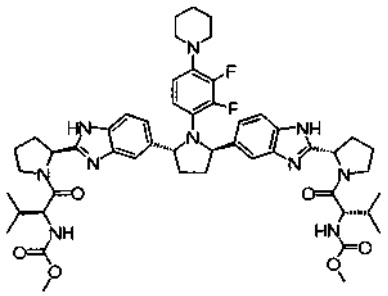
MS (ESI) *m/z* 950 (M+H)+, 948 (M-H)+.



Ejemplo 304

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,SR)-1-[3-fluoro-4-(3-metilpirrolidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

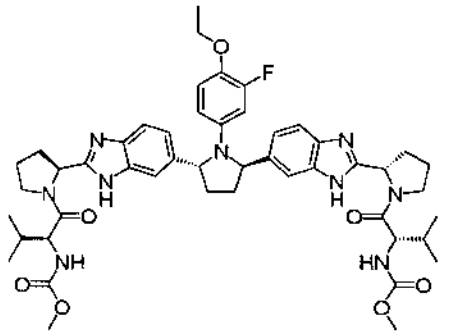
RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 12 H) 0,95 (d, J = 6,72 Hz, 3 H) 1,62 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 - 2,06 (m, 9 H) 2,09 - 2,24 (m, 6 H) 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 2,91 - 3,15 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,26 - 5,38 (m, 2 H) 5,97 - 6,10 (m, 2 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 7,92 Hz, 1 H) 12,01 (s, 2 H).



Ejemplo 305

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,3-difluoro-4-(pipendin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pymDlidin-2-il]-1H-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidm-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

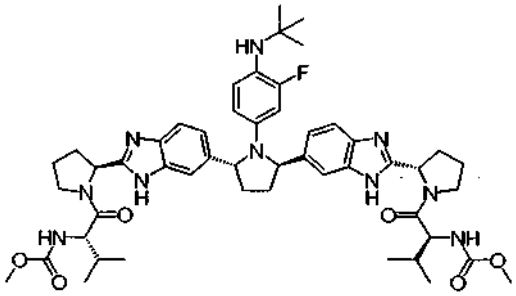
ESI+ (*m/z*): 951,5; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,35 - 1,41 (m, 2 H) 1,44 - 1,51 (m, 4 H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,86 - 2,02 (m, 6 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,59 - 2,72 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,36-6,47 (m, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,23 - 7,45 (m, 6 H) 11,95 - 12,10 (m, 2 H)



Ejemplo 306

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-etoxi-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxiearbonil)amino]-3-metilbutanoil}pymDlidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidm-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

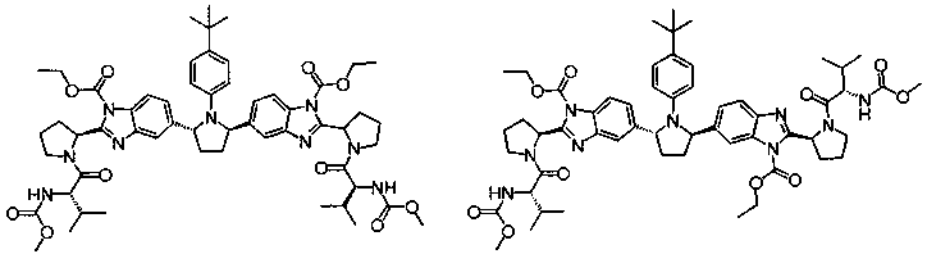
ESI+ (*m/z*): 894,4



Ejemplo 307

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(tert-butilamino)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pymDlidin-2-il]-1H-bencimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-bencimidazol-2-il}pirrolidm-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

ESI+ (*m/z*): 922; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,75 - 0,90 (m, 12 H) 0,97 (s, 9 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 1,83 - 2,04 (m, 6 H) 2,12 - 2,23 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,76 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 - 4,08 (m, 2 H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 5,27 - 5,37 (m, 2 H) 5,98 - 6,07 (m, 2 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 7,06 (t, J = 7,92 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1 H) 7,27 (d, J = 9,00 Hz, 3 H) 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H)



Ejemplo 308

5-{(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-5-il]pirrolidin-2-il}-2-{1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-1-carboxilato de etilo y 5-{(2R,5R)-1-(4-tert-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-6-il]pirrolidin-2-il}-2-{(2S)-1-[W-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-bencimidazol-1- carboxilato de etilo

ESI+ (*m/z*): 1032,5; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,70 - 1,04 (m, 12 H) 1,08 (s, 9 H) 1,33 - 1,46 (m, 6 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 2,13 (m, 8 H) 2,20 - 2,28 (m, 2 H) 2,55 - 2,62 (m, 2 H) 3,53 (d, J = 4,23 Hz, 6 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,04 - 4,13 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 4 H) 5,38 - 5,49 (m, 2 H) 5,66 - 5,76 (m, 2 H) 6,17 - 6,33 (m, 2 H) 6,82 - 7,00 (m, 3 H) 7,18 - 7,56 (m, 5 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H)

Los compuestos del título de los Ejemplos 52, 53, 54, 58, 59, 60, 61,62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 176, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 185, 186, 188, 189, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 224, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 240, 241, 242, 245, 247, 248, 250, 251, 252, 254, 256, 257, 258, 262, 263, 264, 266, 267, 268, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 282, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 305, y 306 mostraron un valor de la CE_{50} inferior a aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%. Los compuestos del título de los Ejemplos 51,55, 56, 57, 70, 71,72, 73, 78, 98, 100, 108, 114, 115, 116, 119, 120, 133, 134, 142, 143, 147, 164, 172, 174, 182, 196, 204, 206, 222, 223, 225, 239, 244, 249, 253, 259, 261.265, 281.287, 288, 292, 303, 304, 307, y 308 mostraron un valor de la CE_5 entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%. Los compuestos del título de los Ejemplos 92, 105, 106, 107, 118, 124, 158, 165, 175, 177, 187, 190, 193, 213, 232, 243, 246, 255, 260, 269, 279, 280, 283, 284, 285, 286, 289, 290, 291, y 293 mostraron un valor de la CE_{50} entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 nM en ensayos con el replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5%.

La presente divulgación también contempla las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de los ejemplos 1-308.

Cuando se ensayaron usando ensayos de replicón 1b-Con1 de VHC en presencia de FBS al 5% cada uno de los anteriores compuestos mostró un valor de CE_{50} de menos de 1 nM.

Se puede determinar la actividad de cada compuesto contra el VHC midiendo la actividad del gen indicador de la luciferasa en el replicón en presencia de FBS al 5%. El gen indicador de la luciferasa se coloca bajo el control de la traducción del polivirus IRES en vez del IRES de VHC, y las células HuH-7 se usan para apoyar la replicación del replicón.

Se pueden evaluar las actividades inhibidoras de los compuestos de la presente invención usando una variedad de ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar dos líneas celulares estables del replicón subgenómico para la caracterización del compuesto en el cultivo celular: una derivada del genotipo 1a-H77 y la otra derivada del genotipo 1b-Con1, obtenida del University of Texas Medical Branch, Galveston, TX o Apath, LLC, St. Louis, MO, respectivamente. Las construcciones del replicón pueden ser replicones subgenómicos bicistrónicos. El genotipo de la construcción del replicón 1a contiene la región de codificación de NS3-NS5B derivada de la cepa H77 de VHC (la-H77). El replicón también tenía un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador de selección de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones de codificación, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistrón de la construcción del replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistrón la región de codificación de NS3-NS5B con la adición de las mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S2204I. La construcción del replicón1b-Con1 replicon es idéntica a la del replicón 1a-H77, excepto que las regiones de codificación 5' UTR, 3' UTR, y NS3-NS5B de VHC se derivan de la cepa 1b-Con1, y las mutaciones adaptativas son K1609E, K1846T y Y3005C. Además, la construcción del replicón 1b-Con1 contiene un poliovirus IRES entre el IRES de VHC y el gen de la luciferasa. Se pueden mantener las líneas celulares del replicón en medio Eagles modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero de feto bovino al 10% (v/v) (FBS), 100 UI/ ml de penicilina, 100 mg/ ml de estreptomicina (Invitrogen), y 200 mg/ ml de G418 (Invitrogen).

Se pueden determinar los efectos inhibidores de los compuestos de la invención sobre la replicación del VHC midiendo la actividad del gen indicador de la luciferasa. Por ejemplo, se pueden sembrar las células que contienen el replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillos en 100 µl de DMEM que contiene FBS al 5%. Se pueden diluir los siguientes compuestos diarios en dimetil sulfóxido (DMSO) para generar un stock 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. Las series de dilución se pueden diluir adicionalmente 100 veces en medio que contiene SBF al 5 %. El medio con inhibidor se añade a las placas de cultivo celular que ya contenían 100 µl de DMEM con SBF al 5 %. En ensayos que medían la actividad inhibidora en presencia de plasma humano, el medio procedente de placas de cultivo celular nocturno se puede sustituir con DMEM que contenía plasma humano al 40% y FBS al 5%. Se pueden incubar las células durante tres días en incubadoras de cultivo de tejidos tras lo cual se pueden añadir 30 µl de tampón de Lisis Pasivo (Promega) a cada pocillo, y a continuación se incubaron las placas durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. Se puede añadir disolución de luciferina (100 µl, Promega) a cada pocillo, y se puede medir la actividad de la luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Se puede calcular el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN de VHC para cada concentración de compuesto y se puede calcular el valor de la CE_{50} usando una curva de regresión no lineal ajustada a la ecuación logística de 4 parámetros y al software GraphPad Prism 4. Usando los ensayos anteriormente descritos o los ensayos del replicón basados en células similares, los compuestos representativos de la presente invención mostraron actividades significativamente inhibidoras frente a la replicación del VHC.

La presente invención caracteriza también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención. Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender uno o más compuestos de la

invención, cada uno de los cuales tiene la Fórmula I_B.

Además, la presente invención caracteriza composiciones farmacéuticas que comprenden sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. sin limitación, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser iones híbridos o derivados de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable retiene la eficacia biológica del ácido o base libre del compuesto sin toxicidad , irritación, o respuesta alérgica innecesarias tiene una relación beneficio/riesgo razonable, es eficaz para el uso previsto, y no es biológicamente o de otra manera inadecuada.

La presente invención caracteriza además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos) y otro agente terapéutico. A modo de ejemplo y no de limitación, estos otros agentes terapéuticos se pueden seleccionar entre agentes antivíricos (por ejemplo, agentes anti-VIH, agentes anti-HBV, u otros agentes contra el HCV tales como inhibidores de la proteasa de VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores IRES o inhibidores de NS5A), agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, agentes antineoplásicos o quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, ARN de sentido contrario, ARNip anticuerpos, o agentes para tratar la cirrosis o la inflamación del hígado. Los Ejemplos específicos de estos y otros agentes terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, ribavirina, α-interferón, β-interferón, interferón a pegilado, interferón lambda pegilado; ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851 (Pharmasset) (inhibidor de la nucleósido polimerasa), PSI-938 (Pharmasset) (inhibidor de la nucleósido polimerasa), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (inhibidor de la nucleósido polimerasa), IDX102, IDX375 (inhibidor de la no nucleósido polimerasa), GS-9190 (inhibidor de la no nucleósido polimerasa), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX- 4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (inhibidor de NS5A), BMS-791325 (inhibidor de la proteasa), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (inhibidor de la proteasa), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de la polimerasa), AZD2836, telaprevir (inhibidor de la proteasa), boceprevir (inhibidor de la proteasa), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (inhibidor de la proteasa), VBY-376, VX-500 (Vertex) (inhibidor de la proteasa), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316. VX-813 (Vertex) (inhibidor de la proteasa), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (inhibidor de la proteasa), ITMN-191 (Intermune, Roche) (inhibidor de la proteasa), MK-7009 (Merck) (inhibidor de la proteasa), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (inhibidor de la nucleósido polimerasa), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (inhibidor de la nucleósido polimerasa), PF- 868554 (Pfizer) (inhibidor de la no nucleósido polimerasa), PF-4878691 (Pfizer), IDX-184 (Novartis), IDX-375 (Pharmasset), PPI-461 (Presidio) (inhibidor de NS5A), BILB-1941 (Boehringer Ingelheim), GS-9190 (Gilead), BMS-790052 (BMS), Albuferon (Novartis), ABT-450 (Abbott/Enanta) (inhibidor de la proteasa), ABT-333 (Abbott) (inhibidor de la no nucleósido polimerasa), ABT-072 (Abbott) (inhibidor de la no nucleósido polimerasa), ritonavir, otro inhibidor de la monooxigenasa del citocromo P450, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos), y uno o más agentes antivíricos diferentes.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos), y uno o más agentes anti VHC. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender compuesto(s) de la presente invención que tienen la Fórmula I_b (o una de sus sales o solvatos), y un agente seleccionado entre inhibidores de la polimerasa de VHC (que incluyen inhibidores de la polimerasa de tipo nucleósido o no nucleósido), proteasa del VHC, inhibidores de la helicasa de VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores IRES, o inhibidores de NS5A.

En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente invención comprende uno o más compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos), y uno o más agentes antivíricos, tales como anti VHB, agentes anti-VIH, o agentes anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G . Los Ejemplos no limitantes de agentes anti VHB incluyen adefovir, lamivudina, y tenofovir. Los Ejemplos no limitantes de fármacos anti VIH incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtide, T-1249, u otros inhibidores de proteasas, transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa o de fusión de VIH. Se puede incluir también cualquier otro agente antivírico deseable en una composición farmacéutica de la presente invención, como apreciarán los expertos en la técnica.

En una realización preferida, una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), y un inhibidor de la proteasa de VHC. En otra realización preferida, una composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), y un inhibidor de la polimerasa de VHC (por ejemplo, un inhibidor de la no nucleósido polimerasa, o preferentemente un inhibidor de la nucleósido polimerasa). En otra realización más preferida, una composición farmacéutica de la presente invención comprende (1) un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), (2) un inhibidor de la proteasa de VHC, y (3) un inhibidor de la polimerasa de VHC (por ejemplo, un inhibidor de la no nucleósido polimerasa, o preferentemente un inhibidor de la nucleósido polimerasa). Los Ejemplos no limitantes de inhibidores de la proteasa y polimerasa se han descrito anteriormente.

Una composición farmacéutica de la presente invención incluye normalmente un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los Ejemplos de portadores/excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen azúcares (por ejemplo, lactosa, glucosa o sacarosa), almidones (por ejemplo, almidón de maíz o almidón de patata), celulosa o sus derivados (por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa o acetato de celulosa), aceites (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de soja), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), agentes tamponantes (por ejemplo, hidróxido de magnesio o hidróxido de aluminio), agar, ácido algínico, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de cacao, agua exenta de pirógeno, suero salino isotónico, solución de Ringer, etanol, o disoluciones de tampón fosfato. Se pueden incluir también lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes o perfumantes, conservantes, o antioxidantes en una composición farmacéutica de la presente invención.

Se pueden formular las composiciones farmacéuticas de la presente invención basándose en las rutas de administración utilizando métodos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se puede preparar una preparación inyectable estéril como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. Se pueden preparar supositorios para la administración rectal mezclando fármacos con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao o polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán los fármacos. Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos activos se pueden premezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas farmacéuticas pueden comprender también otras sustancias además de los diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden agentes tamponantes. Los comprimidos y píldora pueden prepararse adicionalmente con revestimientos entéricos. Las formas farmacéuticas para la administración oral pueden incluir emulsiones farmacéuticamente aceptables, disoluciones, suspensiones, jarabes o elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica. Las formas farmacéuticas líquidas también pueden comprender agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar también en la forma de liposomas, tal como se ha descrito en la patente de los Estados Unidos nº 6.703.403. La formulación de fármacos que son aplicables a la presente invención se describe generalmente en, por ejemplo, Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), y Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMES (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

Cualquier compuesto de la invención descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede usar para preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención.

En una realización preferida, un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos) se formula en una dispersión sólida, donde el compuesto de la invención se puede dispersar molecularmente en una matriz amorfa que comprende un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. La matriz puede contener también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La tecnología de dispersión sólida adecuada para formular un compuesto de la invención incluye, pero no se limita a, extrusión en fundido, secado mediante pulverización, precipitación simultánea, criodesecación, u otras técnicas de evaporación de disolventes, prefiriéndose extrusión por fundido y secado mediante pulverización. En un ejemplo, un compuesto de la invención se formula en una dispersión sólida que comprende crospovidona y vitamina E TPGS. En otro ejemplo, un compuesto de la invención se formula en una dispersión sólida que comprende crospovidona y Span 20.

Una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener al menos un 30% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrófilos. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos un 40% en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros hidrófilos. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene al menos un 50% (incluyendo, por ejemplo, al menos el 60%, 70%, 80% o 90%) en peso de un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos polímeros. Una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener también al menos un 1% en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos un 2% en peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de dichos tensioactivos. Más preferiblemente, la dispersión sólida contiene entre un 4% a un 20% en peso del(de los) tensioactivo(s), tal como entre un 5% a un 10% en peso del(de los) tensioactivo(s). Además, una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener al menos un 1% en peso de un compuesto de la invención, de forma preferente al menos 5%, incluyendo, por ejemplo, al menos un 10%. En un ejemplo, la dispersión sólida comprende un 5% de un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), que se dispersa molecularmente en una matriz amorfa que comprende Vitamina E-TPGS al 7% y crospovidona al 88%; la dispersión sólida puede mezclarse también con otros excipientes tales como manitol/aerosil (99: 1), y la relación en peso de la dispersión sólida sobre los otros excipientes puede variar de 5:1 a 1:5 prefiriéndose 1:1. En otro ejemplo, la dispersión sólida comprende un 5% de un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), que se dispersa molecularmente en una matriz amorfa que comprende Span 20 al 5% y crospovidona al 90% se puede mezclar también la dispersión sólida con otros excipientes

tales como manitol/aerosil (99:1), se puede mezclar también la dispersión sólida con otros excipientes tales como manitol/aerosil (99:1), y la relación en peso de la dispersión sólida sobre los otros excipientes puede variar de 5:1 a 1:5 prefiriéndose 1:1.

Se pueden incluir también diversos aditivos en o mezclarse con la dispersión sólida. Por ejemplo, se puede usar al menos un aditivo seleccionado entre reguladores del flujo, aglutinantes, lubricantes, cargas, desintegrantes, plastificantes, colorantes, o estabilizantes en la compresión de la dispersión sólida en comprimidos. Se pueden mezclar estos aditivos en una dispersión sólida triturada o molida antes de la compactación. Los desintegrantes promueven una rápida desintegración del compacto en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados entre sí. Los Ejemplos no limitantes de los desintegrantes adecuados son polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa o croscarmelosa de sodio reticulada. Los Ejemplos no limitantes de cargas adecuadas (denominados también agentes de volumen) son lactosa monohidrato, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicell), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o de maíz, isomalt, o alcohol polivinílico. Los Ejemplos no limitantes de reguladores del flujo adecuado incluyen sílice muy dispersa (por ejemplo, sílice coloidal tal como Aerosil), y grasas o ceras animales o vegetales. Los Ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados incluyen polietilenglicol (por ejemplo, que tienen un peso molecular de entre 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio, y similares. Los Ejemplos no limitantes de estabilizantes incluyen antioxidantes, estabilizantes de la luz, secuestrantes de radicales, o estabilizantes frente al ataque microbiano.

Se describen en el presente documento métodos para usar los compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos) para inhibir la replicación del VHC. Los métodos comprenden poner en contacto células infectadas con el virus VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (o una de sus sales o solvatos), inhibiendo de esta forma la replicación del virus VHC en las células. Como se usa en este documento, "inhibir" significa reducir significativamente, o eliminar, la actividad que se está inhibiendo (por ejemplo, la replicación vírica). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente invención pueden reducir la replicación del virus VHC (por ejemplo, en un ensayo del replicón de VHC que se ha descrito anteriormente) en al menos un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más.

Los compuestos de la presente invención puede inhibir uno o más subtipos del VHC. Los Ejemplos de los subtipos de VHC que son adecuados para la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los genotipos del VHC 1, 2, 3, 4, 5 y 6, incluyendo los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a o 4a. En una realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos) se usan para inhibir la replicación del genotipo 1a del VHC. En otra realización, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos) se usan para inhibir la replicación del genotipo 1b del VHC. En otra realización adicional más, un compuesto o compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos) se usan para inhibir la replicación de los genotipos 1a y 1b del VHC.

Se describen en el presente documento los métodos para usar los compuestos de la presente invención (o sus sales o solvatos) para tratar la infección del VHC. Los métodos comprenden normalmente administrar una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la presente invención (o una sal, solvato o profármaco del mismo), o una composición farmacéutica que comprende los mismos, a un paciente de VHC, reduciendo de esta manera el nivel vírico del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Como se usa en este documento, el término "tratar" se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o evitar el trastorno o dolencia, o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia a los cuales se aplica dicho término. el término "tratamiento" se refiere al acto de tratar. En una realización, los métodos comprenden administrar una cantidad terapéutica eficaz de dos o más compuestos de la presente invención (o las sales, solvatos o profármacos de los mismos), o una composición farmacéutica que comprende los mismos, a un paciente de VHC, reduciendo de esta manera el nivel vírico del VHC en la sangre o el hígado del paciente.

Un compuesto de la presente invención (o una de sus sales o solvatos) se puede administrar como el único agente farmacéutico, o en combinación con otro fármaco deseado, tal como agentes anti-VHC diferentes, agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, agentes anti-hepatitis A, agentes anti-hepatitis D, agentes anti-hepatitis E, agentes anti-hepatitis G, u otros fármacos antivíricos. Cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede emplear en los métodos de la presente invención. En una realización de un método para tratar la infección por VHC, dicho método comprende administrar un compuesto de la invención (un compuesto de Fórmula I_B, o una de sus sales o solvatos), interferón y ribavirina a un paciente con VHC. El interferón preferentemente es interferón α, y más preferentemente, interferón-a pegilado tal como PEGASYS (peginterferón alfa-2a).

Un compuesto de la presente invención o una de sus sales o disolventes) pueden administrarse a un paciente en una dosis única o dosis divididas. Una dosificación diaria típica puede variar, sin limitación, desde 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,25 a 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis únicas pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para elaborar la dosis diaria. Preferentemente, cada dosificación contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la presente invención que es eficaz para reducir la carga del virus VHC en la sangre o el hígado del paciente. la cantidad del principio activo, o los principios activos que se combinan, para producir una forma farmacéutica única pueden variar dependiendo del hospedador tratado y del modo concreto de administración. se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente concreto dependerá de una

variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, dieta, momento de administración, la ruta de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad concreta que experimenta el tratamiento.

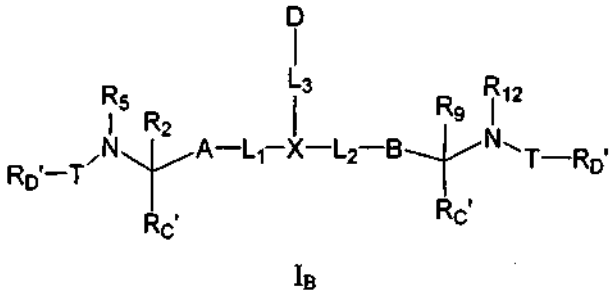
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para tratar la infección por VHC. Los métodos comprenden normalmente administrar una composición farmacéutica de la presente invención a un paciente con VHC, reduciendo de esta manera el nivel vírico del VHC en la sangre o el hígado del paciente. Se puede usar en los métodos cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Los compuestos o las sales de la presente invención son útiles para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC. Cualquier compuesto de la invención descrito en el presente documento, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para preparar medicamentos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden sustituirse también isotópicamente. la sustitución isotópica preferida incluye sustituciones con isótopos estables o no radioactivos tales como deuterio, ^{13}C, ^{15}N o ^{18}O. La incorporación de un átomo pesado, tal como una sustitución de deuterio por hidrógeno, puede dar lugar a un aumento del efecto isótopo que podría alterar la farmacocinética del fármaco. En un ejemplo, al menos 5 % en moles (por ejemplo, al menos 10 % en moles) de hidrógeno en un compuesto de la presente invención está sustituido con deuterio. En otro ejemplo, al menos un 25 % en moles de hidrógeno en un compuesto de la presente invención está sustituido con deuterio. En un ejemplo adicional, al menos 50, 60,70, 80 o 90 % en moles de hidrógeno en un compuesto de la presente invención está sustituido con deuterio. la abundancia natural del deuterio es de aproximadamente un 0,015%. Se puede conseguir la sustitución o el enriquecimiento con deuterio, sin limitación, tanto mediante intercambio de protones con deuterio como sintetizando la molécula con materiales de partida enriquecidos o sustituidos. Se pueden usar otros métodos conocidos en la materia para las sustituciones isotópicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde dicho compuesto tiene la Fórmula I_B



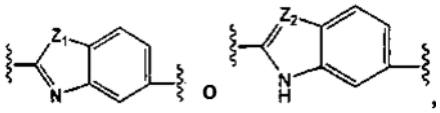
I_B

donde:

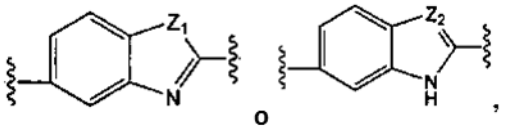
X es carbociclo C_3-C_{12}, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada R_C se selecciona independientemente entre Rc;
cada R_D se selecciona independientemente entre R_d;
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forma un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada R_d se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno o R_a;
R_6 se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, o $-L_s-R_e$, donde dos R_a adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, y cualesquiera átomos situados entre los átomos a los que están unidos, puede formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo;
R_b se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, o alquilo C_1-C_9, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6,
cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada
carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_c está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_9, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_9, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_c se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada
carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_c está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_e se selecciona independientemente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_s$, $-C(O)R_S$,$-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_s$, $-N(R_sR_s')$, $-OC(O)OR_s$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_SR_S')$,$-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_SR_S')$ o $-C(O)N(R_S)C(O)R_S'$; o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
R_I se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano, $-O-R_S$, $-S-R_s$, $-C(O)R_s$, $-OC(O)R_s$, $-C(O)OR_s$, $-N(R_sR_s')$, $-S(O)R_s$, $-SO_2R_s$, $-C(O)N(R_sR_s')$ o $-N(R_S)C(O)R_S'$; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
cada L_S, L_s' y L_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre enlace; o alquileno C_1-C_6, alquileno C_2-C_6

o alquinileno C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más R_L;
R_S, R_s' y R_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; donde cada o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros de R_S, R_S' o R_S'' cada uno de los cuales está, de manera independiente, sustituido en cada caso de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6, alquenilo C_{2-6}, alquenilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6;
Z_1 se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH_2;
Z_2 se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH,
L_1, L_2, y L_3 son enlaces; y
cuando uno cualquiera de

(i)
A es

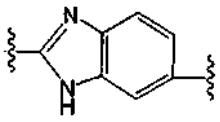


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
B es

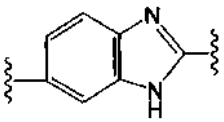


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, o J es $-SF_5$; y
-T-R_d' se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D' o -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d', donde L_Y' es alquileno C_1-C_6y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_l; o

(ii)
A es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
B es

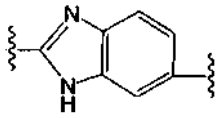


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y
cada -T-R_d' se selecciona independientemente entre -C(O)-L_Y'-R_D', -C(O)O-L_Y'-R_D',-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-Rd, -C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-L_s''-R_d',-N(R_b)C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)-L_s''-R_d', -N(Rb)C(O)-Ly-N(Rb)C(O)O- L_S''-R_D', o

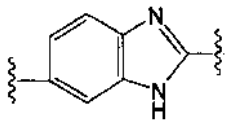
$-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, y donde cada L_Y' es, independiente, L_S'.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que

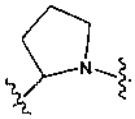
A es



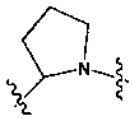
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
B es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, que está sustituido por J, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a, donde J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a;
cada $-T-R_d'$ se selecciona independientemente entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ o $-C(O)-L_y'-N(R_b)C(O)O-R_d'$;
R_2 y R_5, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman

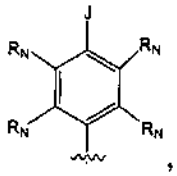


que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a; y
R_9 y R_{12}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman



que está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 2, donde D es



y cada R_n se selecciona independientemente entre R_d, y J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_a.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 que comprende además otro agente contra el VHC.

6. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la infección por VHC, donde dicho compuesto o sal está destinado a un paciente que tiene el VHC.