

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 536**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 13167828 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2628481**

54 Título: **Heterociclos trisustituidos como inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis C 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:
05.04.2016

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.; BELLIZZI, MARY E. y
GAO, YI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 565 536 T3

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

DESCRIPCIÓN

Heterociclos trisustituídos como inhibidores de la replicación del virus de la Hepatitis C VHC

5 **Campo**

La presente invención se refiere a compuestos eficaces en la inhibición de la replicación del virus de la Hepatitis C ("VHC"). La presente invención también se refiere a composiciones que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en el tratamiento de la infección por VHC.

10

Antecedentes

El VHC es un ARN virus que pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. El virión VHC con envoltura contiene un genoma de ARN de cadena positiva que codifica todas las proteínas conocidas específicas del virus 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 núcleo, proteínas de envoltura E1 y E2, una proteína p7 de unión a membrana, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B.

15

20

La infección por VHC, se asocia con patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C crónica se puede tratar con peginterferón alfa en combinación con ribavirina. Las limitaciones sustanciales con respecto a la eficacia y a la tolerabilidad persisten ya que muchos usuarios padecen efectos secundarios, y a menudo la eliminación vírica del cuerpo es insuficiente. Por tanto, existe la necesidad de nuevos fármacos para tratar la infección por VHC.

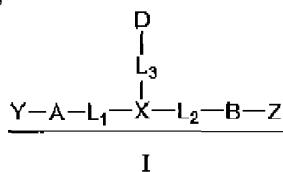
25

Resumen

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

30

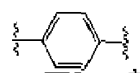
Por consiguiente, la presente invención presenta en primer lugar compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en la que:

35

cada uno de A y B es



y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A;

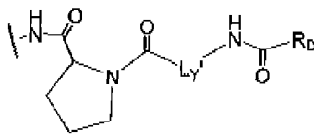
D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

40

L₁, L₂ y L₃ son un enlace;

X es un heterociclo de 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

Y y Z son independientemente



45

R_D está cada uno independientemente seleccionado entre (1) -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -O-alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₁-C₆ o haloalquino C₂-C₆;

50

L' está cada uno independientemente seleccionado entre alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -O-alquino C₂-C₆, o

55

carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆;

R_A se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano o -L_S-R_E, en la que dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente carbociclo o heterociclo;

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'), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_S), -N(R_S)C(O)R_S, -N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)SO₂R_S, -SO₂N(R_SR_S'), -N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), N(R_S)S(O)N(R_SR_S'), -OS(O)-R_S, -OS(O)₂-R_S, -S(O)₂OR_S, -S(O)OR_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 C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₇-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆;

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_SR_S'), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S') o -N(R_S)C(O)R_S; o carbociclo C₃-C₄ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆; en la que dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, pueden formar

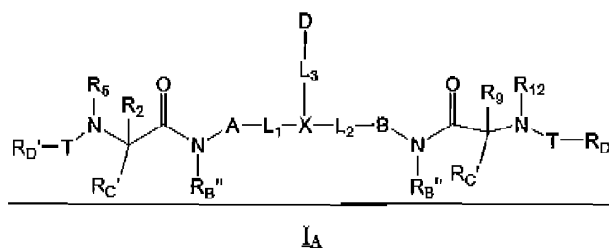
opcionalmente carbociclo o heterociclo;

L_S está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre un enlace: o alquilenilo C₁-C₆, alquenilenilo C₂-C₆ o alquinilenilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_L; y

R_S, R_S' y R_S'' están cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S, R_S' o R_S'' está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₅-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₁-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆;

en la que el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, estando los átomos restantes en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede ser un anillo sencillo, dos anillos condensados, o anillos puenteados o espiro.

La presente invención también presenta un compuesto de Fórmula I_A, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto,



en la que:

cada uno de A, B y D es independientemente fenilo y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A;

X es heterociclo de 3 a 12 miembros; y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

L₁, L₂ y L₃ son un enlace;

T se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''- o -C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-, en la que L_Y' es alquilenilo C₁-C₆ y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L;

R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R₀ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que

está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;

R_B está cada uno independientemente seleccionado entre R_B ;

R_C está cada uno independientemente seleccionado entre R_C ;

R_D está cada uno independientemente seleccionado entre R_D ;

R_D está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno o R_A ;

R_A se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano o $-L_S-R_E$, en la que dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente carbociclo o heterociclo;

R_B está cada uno independientemente seleccionado 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_B está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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_C se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_7-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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: en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_C está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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_E se selecciona independientemente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S$, $-N(R_S)C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)SO_2R_S$, $-SO_2N(R_S R_S')$, $-N(R_S)SO_2N(R_S R_S')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S R_S')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S$, $-OC(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S$, $-S(O)N(R_S R_S')$ 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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_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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 ; en la que dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo:

cada uno de L_S y L_S' se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace; o alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 o alquinilenilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_L : y

R_S , R_S' y R_S'' están cada uno independientemente seleccionado 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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: en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S'' está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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

en la que el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, estando los átomos restantes en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede ser un anillo individual, dos anillos condensados, o anillos puenteados o espiro.

En la última realización, L_Y' puede ser $-CH_2-$ y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L .

Estos compuestos y sales pueden inhibir la replicación de 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 otros agentes terapéuticos, tales como inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, o inhibidores del sitio interno de entrada al ribosoma (IRES).

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

10 Además, la presente invención presenta compuestos o sales de la presente invención, o composiciones que comprenden los mismos, para su uso en el tratamiento de 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 necesite, y de esta manera reducir el nivel del virus VHC en la sangre o en los tejidos del paciente.

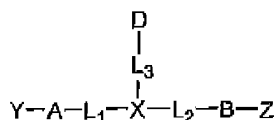
15 La presente invención también presenta el uso de los compuestos o sales de la presente invención para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infección por VHC.

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

20 Las siguientes realizaciones generales y específicas de la divulgación se refieren únicamente a la invención en cuanto que son coherentes con el alcance de la invención como se ha definido anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones que no están dentro de la invención reivindicada se divulgan con fines de comparación.

25 Descripción detallada

La presente divulgación presenta compuestos que tienen la Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,



30

I

en la que:

35 X es carbociclo C₃-C₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; cada uno de L₁ y L₂ se selecciona independientemente entre un enlace; o alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_L;

40 L₃ es un enlace o -L_S-K-L_S'- en la que K se selecciona entre un enlace, -O-, -S-, -N(R_B)-, -C(O)-, -S(O)₂-, -S(O)-, -OS(O)-, -OS(O)₂-, -S(O)₂O-, -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)₂N(R_B)-, -C(O)N(R_B)C(O)-, -N(R_B)C(O)N(R_B')-, -N(R_B)SO₂N(R_B')-, o N(R_B)S(O)N(R_B')-;

cada uno de A y B es independientemente carbociclo C₃-C₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A;

45 D es carbociclo C₃-C₁₂ o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; o D es hidrógeno o R_A;

Y se selecciona entre -T'-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D, -T'-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D, -L_K-T-R_D, o -L_K-E;

50 cada uno de R₁ y R₂ es independientemente R_C, y R₅ es R_B; o R₁ es R_C, y R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

cada uno de R₃, R₄, R₆ y R₇ es independientemente R_C; o cada uno de R₃ y R₆ es independientemente R_C, y R₄ y R₇, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

Z se selecciona entre -T'-C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D, -T'-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D, -L_K-T-R_D o -L_K-E;

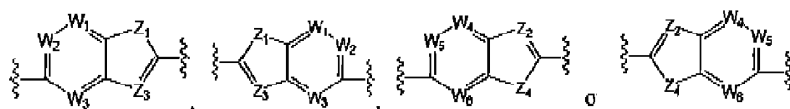
55 cada uno de R₈ y R₉ es independientemente R_C, y R₁₂ es R_B; o R₈ es R_C, y R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

cada uno de R₁₀, R₁₁, R₁₃ y R₁₄ es independientemente R_C, o cada uno de R₁₀ y R₁₃ es independientemente R_C, y R₁₁ y R₁₄, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

60 cada uno de T y T' se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace, -L_S-, L_S-M-L_S'-, o -L_S-M-L_S'-M'-L_S'-, en la que cada uno de M y M' se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace, -O-, -S-,

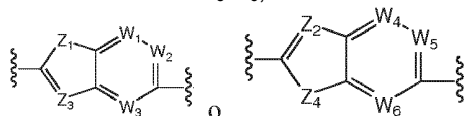
$-N(R_B)-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-OS(O)-$, $-OS(O)_2-$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)O-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $-OC(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)S(O)-$, $-N(R_B)S(O)_2-$, $-S(O)N(R_B)-$, $-S(O)_2N(R_B)-$, $-C(O)N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$, $-N(1R_B)S(O)N(R_B')-$, carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y en la que cada uno de dicho carbociclo C_3-C_{12} y heterociclo de 3 a 12 miembros está
 5 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_A ;
 L_K se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace, $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S-$ o $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S-$; o alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_A ;
 10 E se selecciona independientemente en cada caso entre carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros, y está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_A ;
 R_D está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno o R_A ;
 R_A se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano o $-L_S-R_E$, en la que dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo
 15 entre los átomos a los que están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;
 R_B y R_B' están cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno; o alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_B o R_B' está
 20 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquileo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 ;
 R_C se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más
 25 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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, en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_C está independientemente sustituido
 30 opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquileo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 ;
 R_E se selecciona independientemente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2N(R_S R_S')$, $-N(R_S)SO_2N(R_S R_S')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S R_S')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_3$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_S R_S')$, $N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)NCR_S R_S'$ o $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$; o alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en
 35 cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más seleccionados entre
 40 halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquileo 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 independientemente sustituido
 45 opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquileo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 ; en la que dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, pueden formar
 50 opcionalmente carbociclo o heterociclo;
 cada uno de L_S , L_S' y L_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace; o alquileo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 o alquinileno C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_L ; y
 cada uno de R_S , R_S' y R_S'' se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno; alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_4 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en
 55 cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S'' está
 60 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquileo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquileo C_4-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 .

Preferiblemente, A y B se seleccionan independientemente entre carbociclo C_5-C_6 (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridinilo o tiazolilo), o biciclos de 8 a 12 miembros, tales como

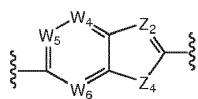
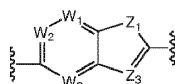


donde Z₁ se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH₂, Z₂ se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH, Z₃ se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH, Z₄ se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH₂, y cada uno de W₁, W₂, W₃, W₄, W₅ y W₆ se selecciona independientemente en cada caso entre CH o N. Cada uno de A y B está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A.

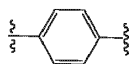
Más preferiblemente, A se selecciona entre carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros,



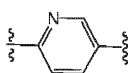
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B se selecciona entre carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros,



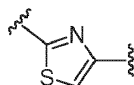
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; donde Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆ son como se han definido anteriormente. Preferiblemente, Z₃ es N y Z₄ es NH. Por ejemplo, A puede seleccionarse entre fenilo (por ejemplo,



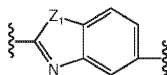
), piridinilo (por ejemplo,



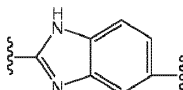
), tiazolilo (por ejemplo,



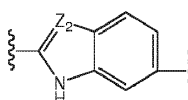
),



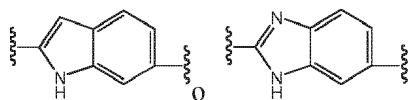
(por ejemplo,



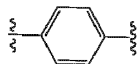
), o



(por ejemplo,

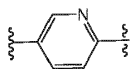


), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y B puede seleccionarse entre fenilo (por ejemplo,



5

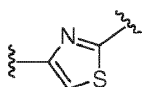
), piridinilo (por ejemplo,



), tiazolilo (por ejemplo,

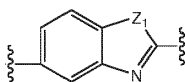
10

),

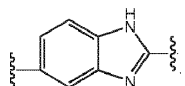


15

(por ejemplo,

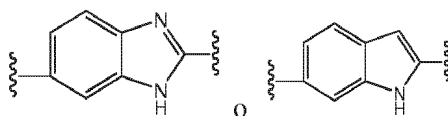
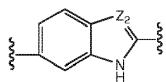


), o



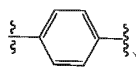
20

(por ejemplo,

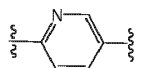


25

), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, tanto A como B son fenilo (por ejemplo, tanto A como B son

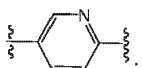


),. Muy preferiblemente, A es



30

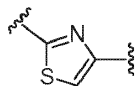
y B es

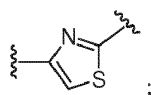


o A es

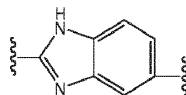
35

y B es



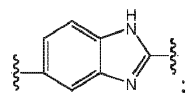


o A es

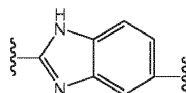


5

y B es

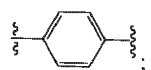


o A es

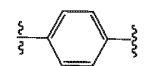


10

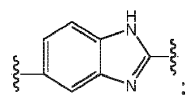
y B es



15 o A es



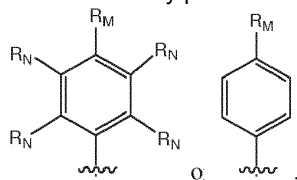
y B es



20

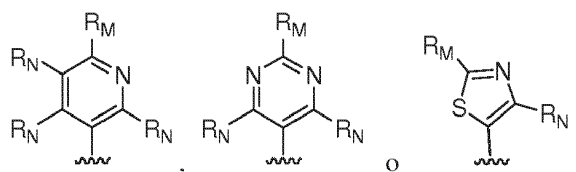
donde cada A y B está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A .

D preferiblemente se selecciona entre carbociclo C_5 - C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . D puede estar preferiblemente seleccionado entre alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 o alquino C_2 - C_6 , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . Más preferiblemente, D es carbociclo C_5 - C_6 (por ejemplo, fenilo), heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo), o biciclos de 6 a 12 miembros (por ejemplo, indanilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo), y está sustituido con uno o más R_M , donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano o $-L_S-R_E$. Además, preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más R_M , en la que R_M es como se ha definido anteriormente. Muy preferiblemente, D es



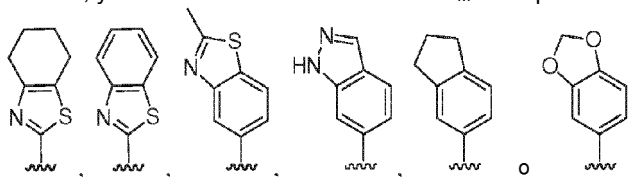
en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F. D es también

- 5 preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



- 10 y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M .

Preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido

15 opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes

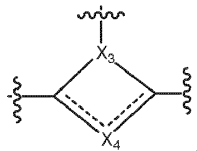
20 seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 . Más preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más

25 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

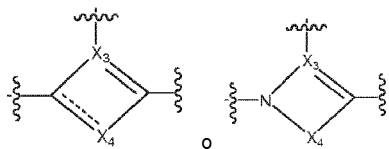
- Además preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_M es $-L_S-R_E$, en la que L_S es un enlace o alqueno C_1-C_6 , y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$, $-SO_2 R_S$, $-SR_S$ o $-P(O)(OR_S)_2$, donde R_S y $R_{S'}$ pueden estar, por ejemplo, cada uno independientemente seleccionados en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6
- 30 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, $-O$ -alquilo C_1-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_M es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-C(O)OR_S$ o $-N(R_S R_{S'})$. Más preferiblemente, R_M es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo), alqueno C_1-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo R_M es CF_3 , $-C(CH_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, o $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$
- 40 donde L_S es un enlace y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$, $-SO_2 R_S$, o $-SR_S$. Por ejemplo, cuando L_S es un enlace, R_E es $-N$ (alquilo C_1-C_6), (por ejemplo, $-NMe_2$); $-N$ (alqueno C_1-C_6 - O -alquilo C_1-C_6)₂ (por ejemplo, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N$ (alquil C_1-C_6)(alqueno C_1-C_6 - O -alquilo C_1-C_6) (por ejemplo, $N(CH_3)(CH_2CHOMe)$); $-O$ -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, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O$ -alqueno C_1-C_6 -piperidina (por ejemplo, $-O-C_2H_4-1$ -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, $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2$ 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). Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ donde L_S es alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) y R_E es $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, o $-P(O)(OR_S)_2$. Por ejemplo R_M es $-alqueno$ C_1-C_6 - $O-R_S$ (por ejemplo, $C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-alqueno$ C_1-C_6 - $C(O)OR_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); $-alqueno$ C_1-C_6 - $N(R_S)C(O)OR_{S'}$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$); o $-alqueno$ C_1-C_6 - $P(O)(OR_S)_2$ (por ejemplo, $-CH_2-P(O)(OEt)_2$). Además más preferiblemente, R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 ,
- 55

haloalquínilo C₂-C₆, -C(O)OR_S, o -N(R_SR_S'). Por ejemplo R_M es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterocíclico (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidiotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-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, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, R_M es alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF₃).

X es preferiblemente carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o bicíclo de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. X puede ser también carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, donde dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. También preferiblemente, X es

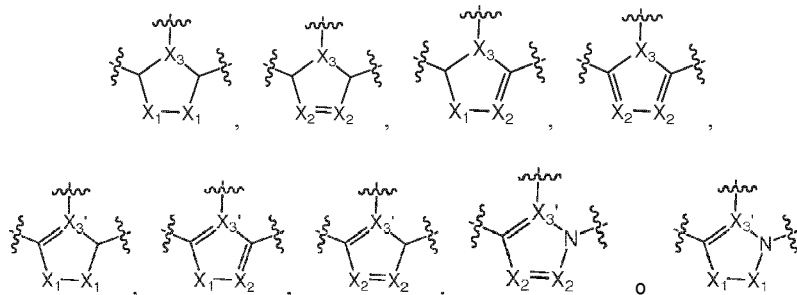


en la que X₃ es C(H) o preferiblemente N está unido directamente a -L₃-D; X₄ es alquilenilo C₂-C₄, alquénilenilo C₂-C₄ o alquínilenilo C₂-C₄, cada uno de los cuales contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, pueden formar opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. Además, X puede ser

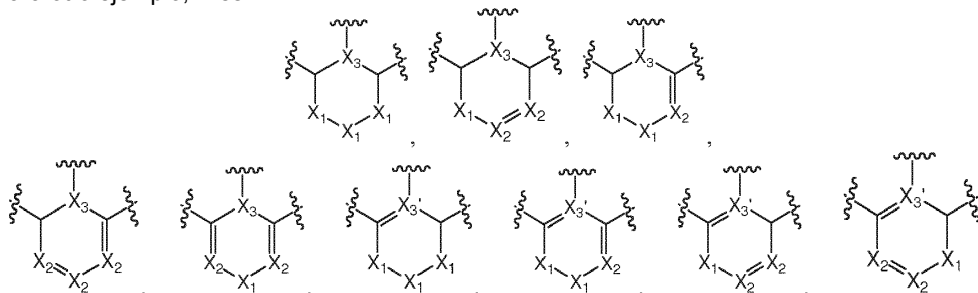


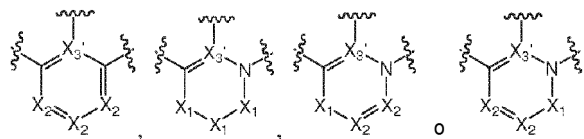
en las que X₃ es C y está unido directamente a -L₃-D, X₄ es alquilenilo C₂-C₄, alquénilenilo C₂-C₄ o alquínilenilo C₂-C₄, cada uno de los cuales contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S o N, y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

Por ejemplo, X puede ser



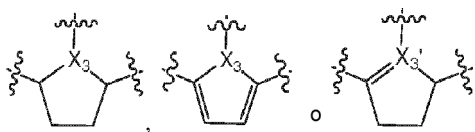
en las que X₁ se selecciona independientemente en cada caso entre CH₂, O, S o NH, X₂ se selecciona independientemente en cada caso entre CH o N, X₃ es N y está unido directamente a -L₃-D, y X₃' es C y está unido directamente a -L₃-D y X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. Para otro ejemplo, X es





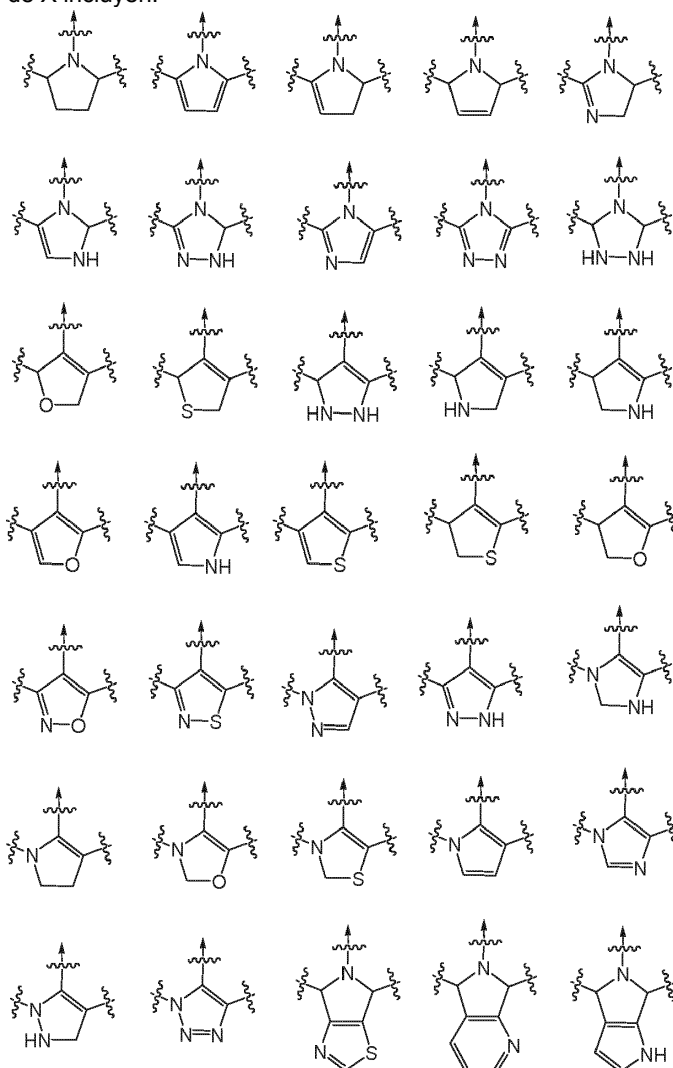
5 en las que X_1 se selecciona independientemente en cada caso entre CH_2 , O, S o NH, X_2 se selecciona independientemente en cada caso entre CH o N, X_3 es N y está unido directamente a $-\text{L}_3\text{-D}$, y X_3' es C y está unido directamente a $-\text{L}_3\text{-D}$; y en las que X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

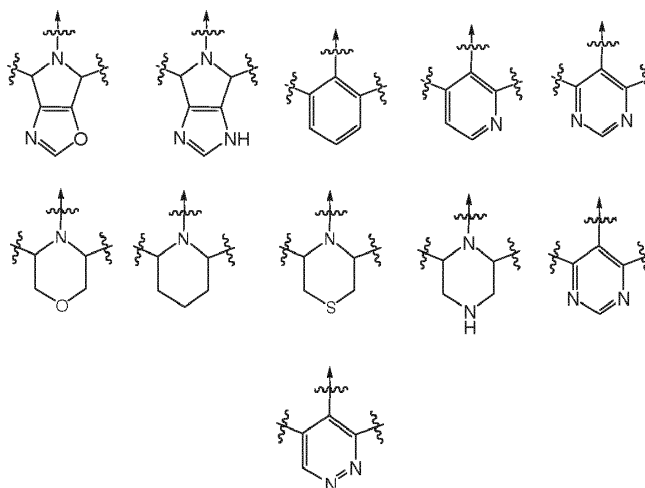
Más preferiblemente, X es



10 en las que X_3 es C(H) o N y está unido directamente a $-\text{L}_3\text{-D}$, X_3' es C y está unido directamente a $-\text{L}_3\text{-D}$, y en las que X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros. Más preferiblemente, X_3 es N.

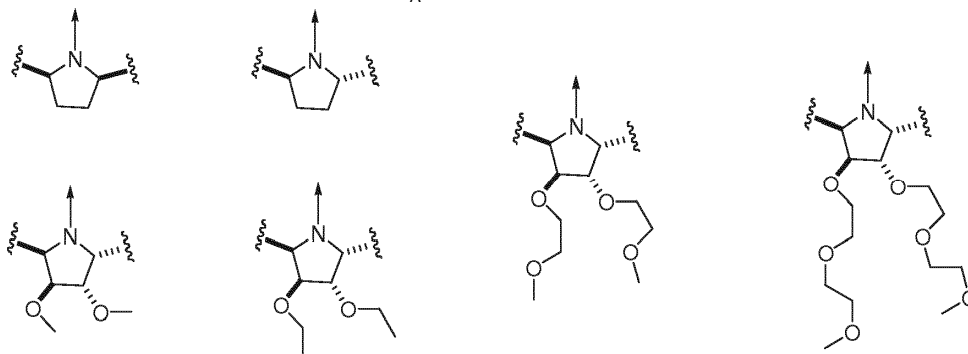
Los ejemplos no limitantes de X incluyen:





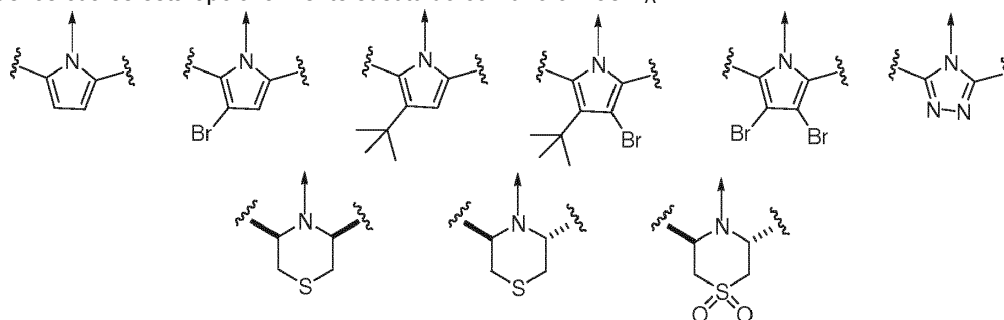
5 en las que "→" indica la unión covalente a -L₃-D. Cada X puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_A, y dos R_A adyacentes en X, tomados junto con los átomos en el anillo a los que están unidos, forman opcionalmente un carbociclo o heterociclo de 5 a 6 miembros.

10 Los ejemplos no limitantes de X preferidos incluyen los siguientes anillos pirrolidina, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más R_A:



15 Como se muestra, la estereoquímica relativa en las posiciones 2 y 5 del anillo pirrolidina anterior puede ser tanto cis como trans. Las estereoquímicas de sustituyentes opcionales R_A en las posiciones 3 o 4 de la pirrolidina puede variar en relación a cualquier sustituyente en cualquier otra posición en el anillo pirrolidina. Dependiendo de los sustituyentes particulares acoplados a la pirrolidina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

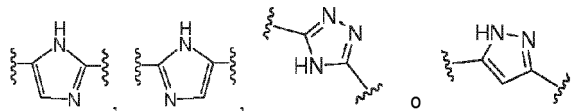
20 Los ejemplos no limitantes de X preferidos también incluyen los siguientes anillos de pirrol, triazol o tiomorfolina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R_A:



25 Como se muestra, la estereoquímica relativa en las posiciones 3 y 5 del anillo de tiomorfolina puede ser cis o trans. Dependiendo de los sustituyentes particulares unidos a la tiomorfolina, la estereoquímica en cualquier carbono puede ser (R) o (S).

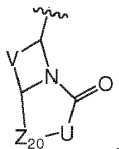
30 L₁ y L₂ son preferiblemente independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆, L₃ se selecciona preferiblemente entre un enlace, alquileo C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más preferiblemente, cada uno de L₁, L₂ y L₃ es independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂- o -CH₂CH₂-), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace.

Y se selecciona preferiblemente entre $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)-L_S-E$, o $-C(O)N(R_B)-L_S-E$. G es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tales como



5

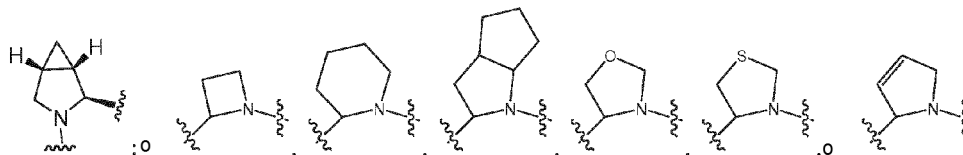
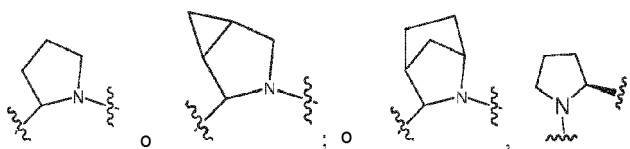
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E es preferiblemente un bíciclo de 7 a 12 miembros (tal como



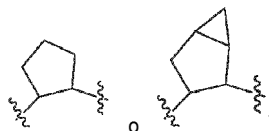
10

en la que U se selecciona independientemente en cada caso entre $-(CH_2)-$ o $-(NH)-$; cada uno de V y Z_{20} se selecciona independientemente entre alquilenos C_1-C_4 , alquenilenos C_2-C_4 o alquinilenos C_2-C_4 , en la que al menos un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente opcionalmente con O, S o N), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, R_1 es R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

15



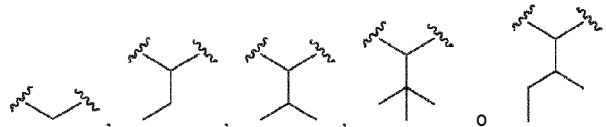
20) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación hidroxilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)); y cada uno de R_3 y R_6 es independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



25

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación hidroxilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)).

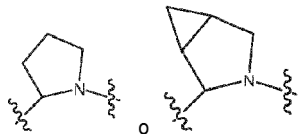
30 Y también puede seleccionarse entre $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_Y'-M'-R_D$, en las que M preferiblemente es un enlace, $-C(O)N(R_B)-$ o $-N(R_B)C(O)-$, M' es preferiblemente un enlace, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)-$ o $-N(R_B)S(O)_2-$, y L_Y' preferiblemente es alquilenos C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . L_Y' , por ejemplo, es un alquilenos C_1-C_6 tal como, pero sin limitación,



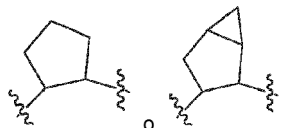
35

y el R_L opcional es un sustituyente tal como, pero sin limitación, fenilo, $-SMe$, o metoxi. Cualquier estereoquímica en

un carbono dentro del grupo L_Y' puede ser (R) o (S). Más preferiblemente, R_1 es R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

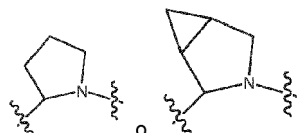


- 5) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más hidroxilo); y cada uno de R_3 y R_6 es independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

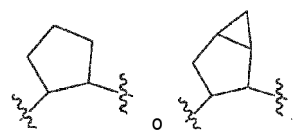


- 10) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

- También preferiblemente, Y se selecciona entre $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, en las que L_Y' preferiblemente es alquileo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . R_1 puede ser R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

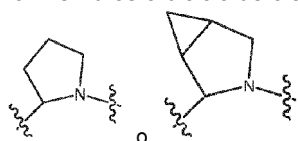


- 30) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_3 y R_6 puede ser independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



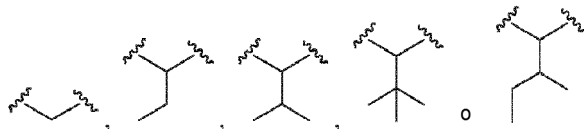
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

- 35 Más preferiblemente, Y se selecciona entre $-N(R_B'')CO-C(R_1R_2)N(R_5)-(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ o $-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, o Y es $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, en la que L_Y es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_L , y R_B'' es cada uno independientemente R_B . Cada uno de R_B'' y R_1 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y R_2 , y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

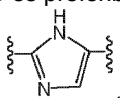


- 40) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación, hidroxilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alqueno C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)). Preferiblemente, L_Y es alquileo C_1-

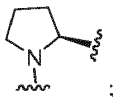
C₆ sustituido con uno o más R_L tal como un carbociclo C₃-C₆, heterociclo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tio, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆. Más preferiblemente, L_Y es un alqueno C₁-C₆, tal como, pero sin limitación,



(la estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y puede ser (R) o (S)), L_Y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi), G es preferiblemente

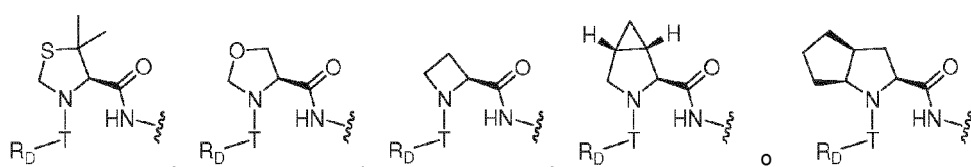
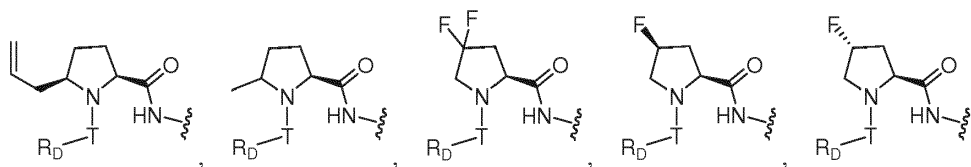
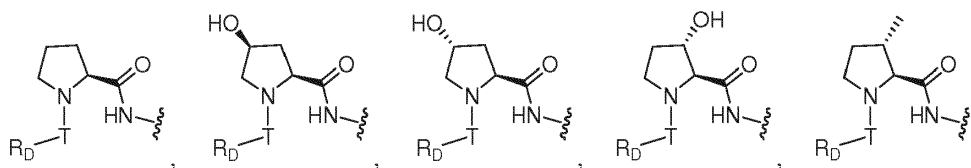
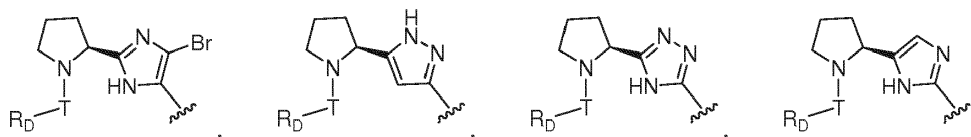
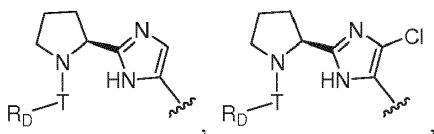


R_B" es hidrógeno; -C(R₁R₂)N(R₅)- es

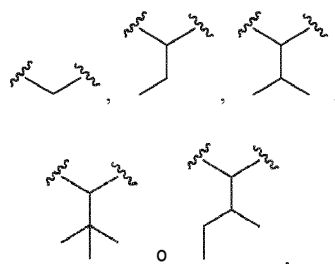


L_S es un enlace; y R_E es metoxi.

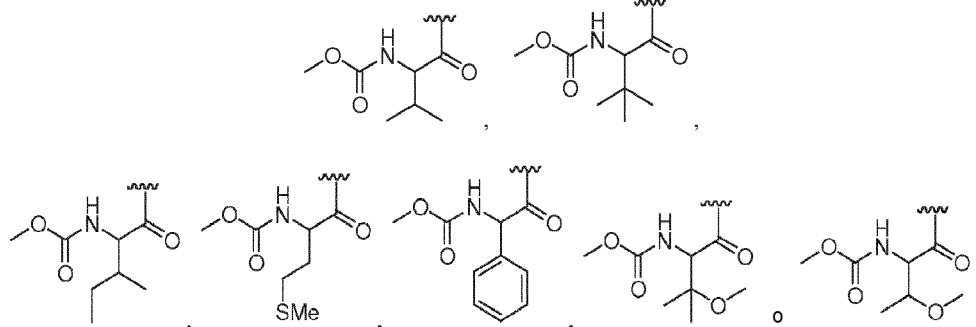
Los ejemplos no limitantes de Y preferidos incluyen:



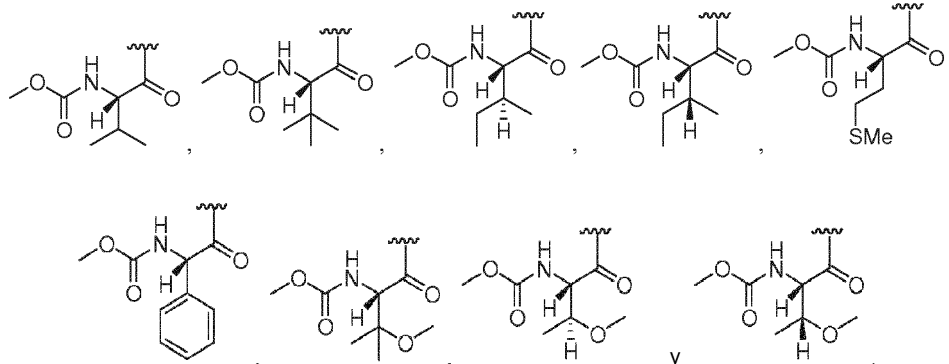
en las que T y R_D son como se definen en el presente documento. T, por ejemplo, puede ser -L_S-M-L_S'-M'-L_S'- en la que L_S es un enlace; M es C(O); L_S' es alqueno C₁-C₆, tal como, pero sin limitación,



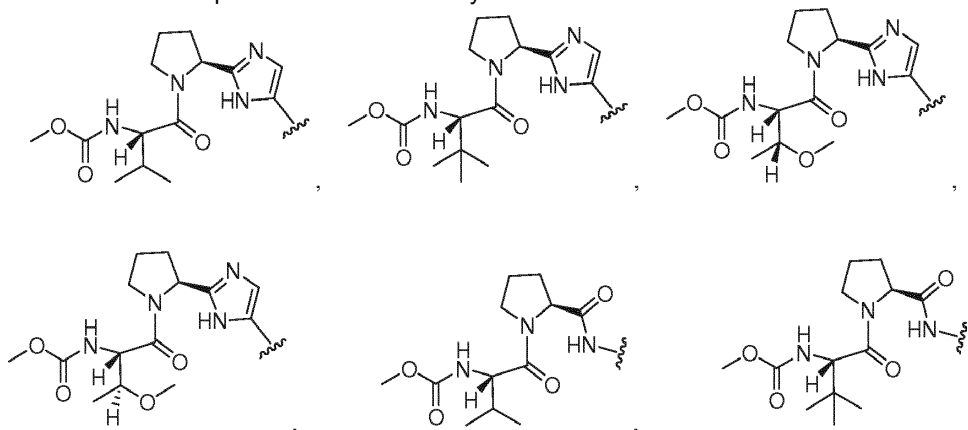
5 donde $L_{S'}$ está opcionalmente sustituido con uno o más R_L ; R_L es un sustituyente tal como, pero sin limitación fenilo o metoxi; M' es $-NHC(O)-$ o $-NMeC(O)-$; y $L_{S''}$ es un enlace. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo $L_{S'}$ puede ser (R) o (S). R_D , por ejemplo es metoxi. $T-R_D$ incluye, pero sin limitación:

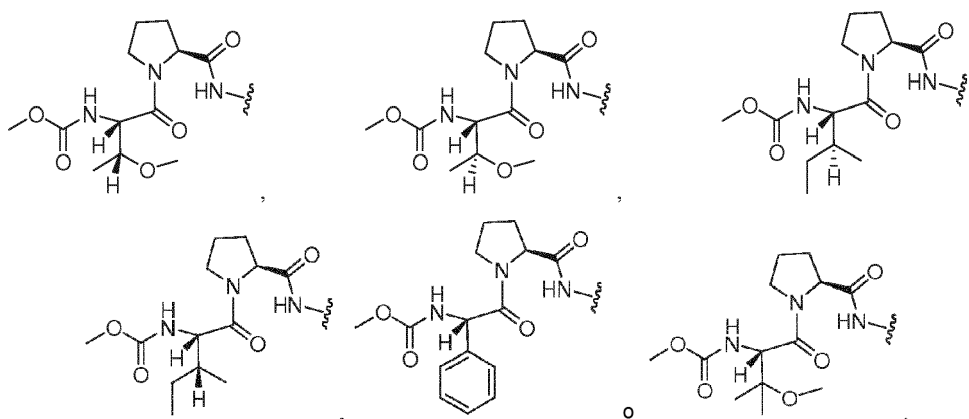


$T-R_D$ puede incluir también ciertas configuraciones estereoquímicas; por lo tanto, $T-R_D$ incluye, pero sin limitación:

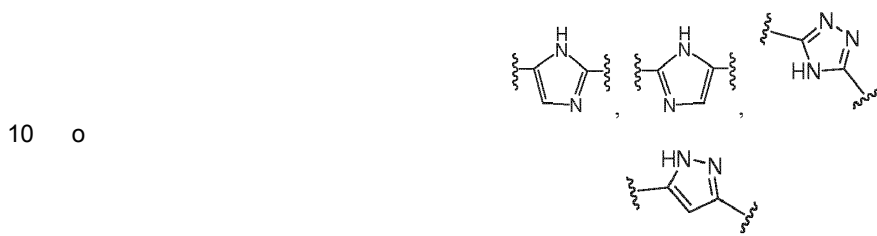


Los ejemplos no limitantes de Y preferidos también incluyen:

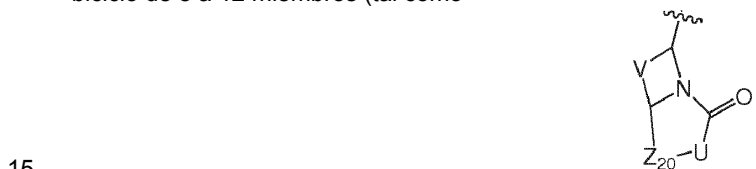




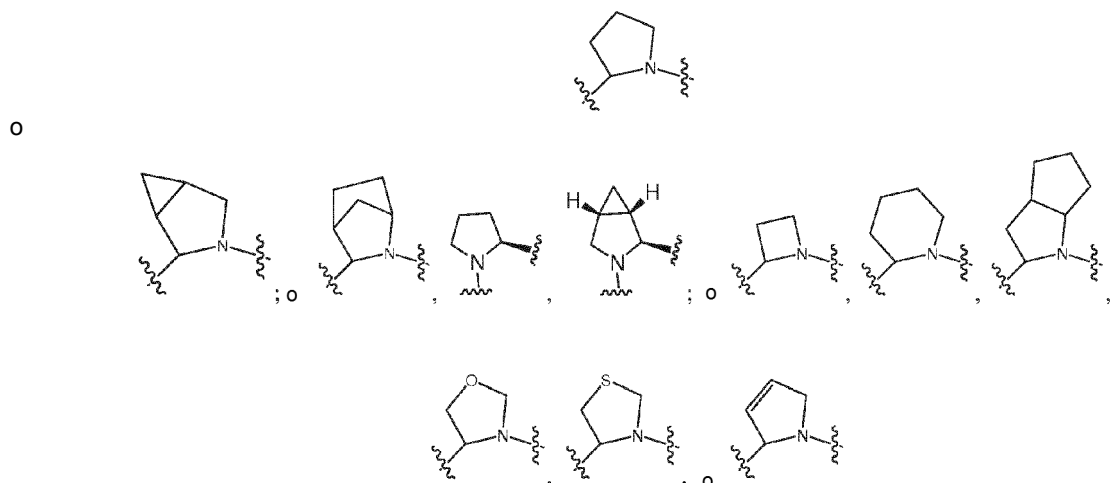
5 Z se selecciona preferiblemente entre $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)-L_S-E$, o $-C(O)N(R_B)-L_S-E$. G es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tales como



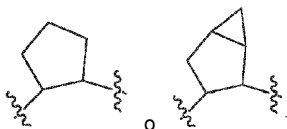
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). E preferiblemente es un bíciclo de 8 a 12 miembros (tal como



20 en la que U se selecciona independientemente en cada caso entre $-(CH_2)-$ o $-(NH)-$; y cada uno de V y Z_{20} se selecciona independientemente entre alquileo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 o alquinilo C_2-C_4 , en la que al menos un átomo de carbono se reemplaza independientemente opcionalmente con O, S o N), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, R_8 es R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



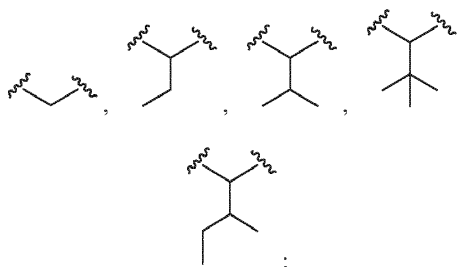
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación, hidroxi, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)); y cada uno de R_{10} y R_{13} es independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



5

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación, hidroxi, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alquenilo C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)).

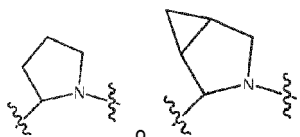
- 10 Z también puede seleccionarse entre $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-O(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-(R_8R_9)N(R_{12})-L_Y'-M'-R_D$, $-M-O(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, $-M-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-M'-R_D$, o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-L_Y'-M'-R_D$, en la que M preferiblemente es un enlace, $-C(O)N(R_B)-$ o $-N(R_B)C(O)-$, M' es preferiblemente un enlace, $-C(O)N(R_B)-$, $-N(R_B)C(O)-$, $-N(R_B)C(O)O-$, $N(R_B)C(O)N(R_B')-$, $-N(R_B)S(O)-$ o $-N(R_B)S(O)_2-$, y L_Y' es preferiblemente alqueno C_1-C_6
- 15 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . L_Y' , por ejemplo, es un alqueno C_1-C_6 tal como, pero sin limitación,



o

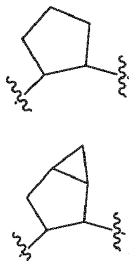
20

y el R_L opcional es un sustituyente, tal como, pero sin limitación, fenilo, $-SMe$, o metoxi. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_Y' puede ser (R) o (S). Más preferiblemente, R_8 es R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



25

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más hidroxi); y R_{10} es cada uno independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



30

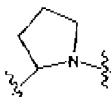
o

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

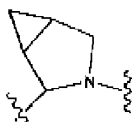
35

- También preferiblemente, Z se selecciona entre $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$, $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$, $-N(R_B)CO-$
- 40

$C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-R_D$, $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-N(R_B)C(O)O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-N(R_B)C(O)-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-N(R_B)S(O)_2-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-N(R_B)T_B''-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-O-R_D$, $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-LY'-R_D$, o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-R_D$, en las que LY' es preferiblemente alquileo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . R_S puede ser R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo de 5 a 6 miembros o bicio de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

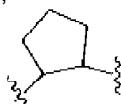


o



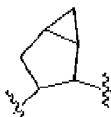
10

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_{10} y R_{13} puede ser independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un carbociclo/heterociclo de 5 a 6 miembros o bicio de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



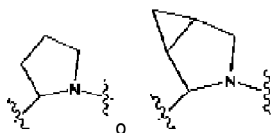
15

o

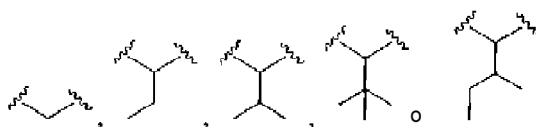


20) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

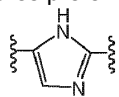
Más preferiblemente, Z se selecciona entre $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-LY-N(R_8'')C(O)-L_S-R_E$ o $-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-LY-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$ o Z es $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-LY-N(R_B'')C(O)-L_S-R_E$, en las que LY es alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más R_L , y R_B'' es cada uno independientemente R_B . Cada uno de R_8'' y R_8 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o bicio de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



30) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A (tales como, pero sin limitación, hidroxilo, halo (por ejemplo, flúor), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), o alqueno C_2-C_6 (por ejemplo, alilo)). Preferiblemente, LY es alquileo C_1-C_6 sustituido con uno o más R_L tal como un carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 . Más preferiblemente, LY es un alquileo C_1-C_6 tal como, pero sin limitación,



(la estereoquímica en un carbono dentro del grupo LY puede ser (R) o (S)); LY está opcionalmente sustituido con uno o más R_L (por ejemplo, uno o más fenilo o metoxi); G es preferiblemente



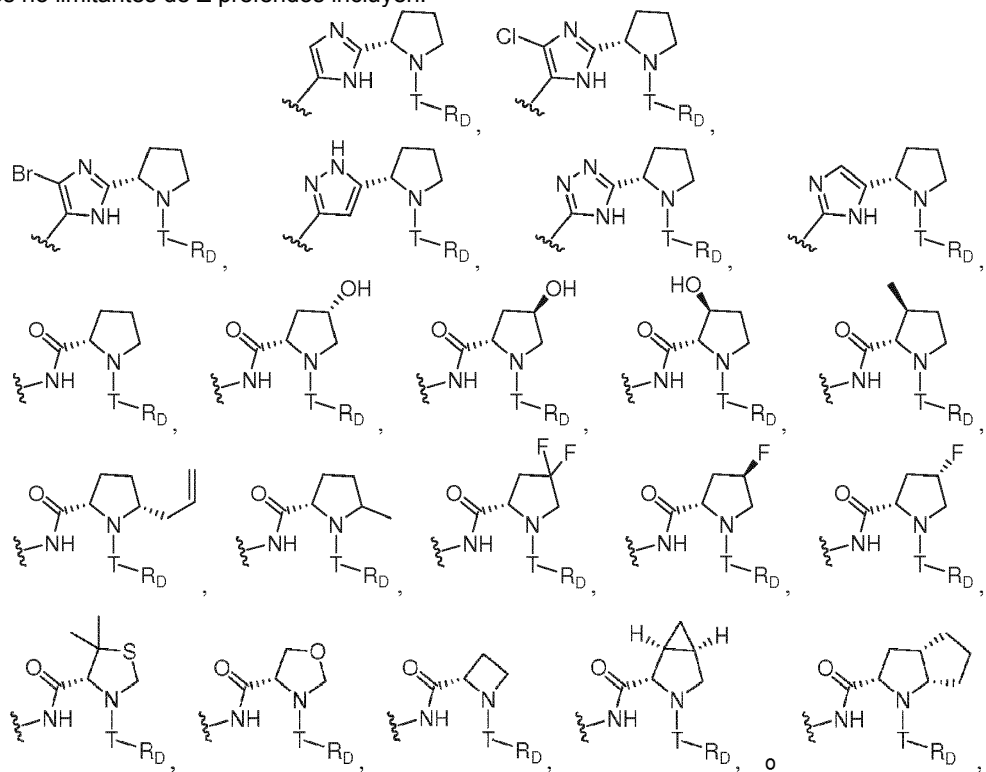
40

R_B'' es hidrógeno; $-C(R_8R_9)N(R_{12})-$ es



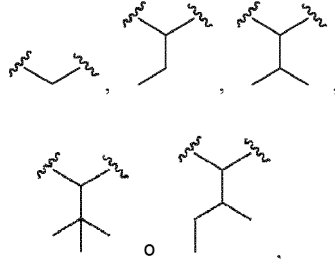
L_S es un enlace; y R_E es metoxi.

5 Los ejemplos no limitantes de Z preferidos incluyen:



10

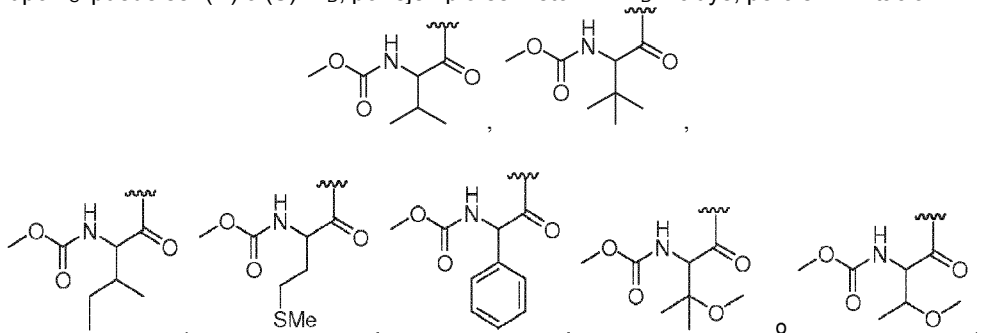
en las que T y R_D son como se definen en el presente documento. T, por ejemplo, puede ser $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ donde L_S es un enlace; M es $C(O)$; L_S' es alquileo C_1-C_6 , tal como, pero sin limitación,



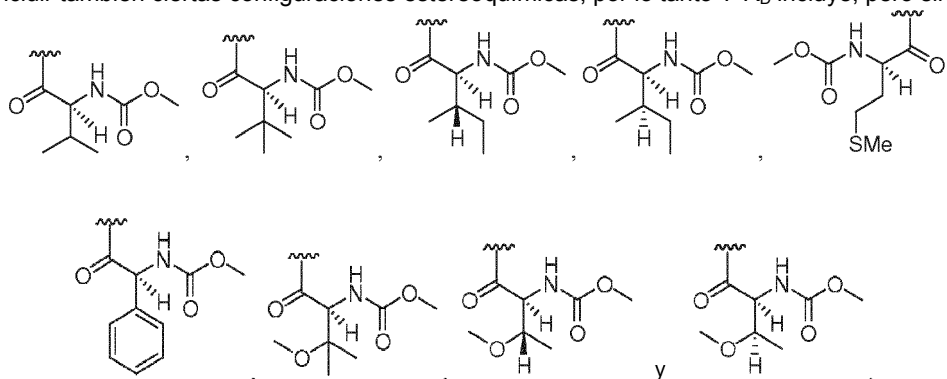
15

donde L_S' está opcionalmente sustituido con uno o más R_L ; el R_L opcional es un sustituyente, tal como, pero sin limitación, fenilo o metoxi; M' es $-NHC(O)-$ o $-NMeC(O)-$; y L_S'' es un enlace. Cualquier estereoquímica en un carbono dentro del grupo L_S' puede ser (R) o (S). R_D , por ejemplo es metoxi. T- R_D incluye, pero sin limitación:

20

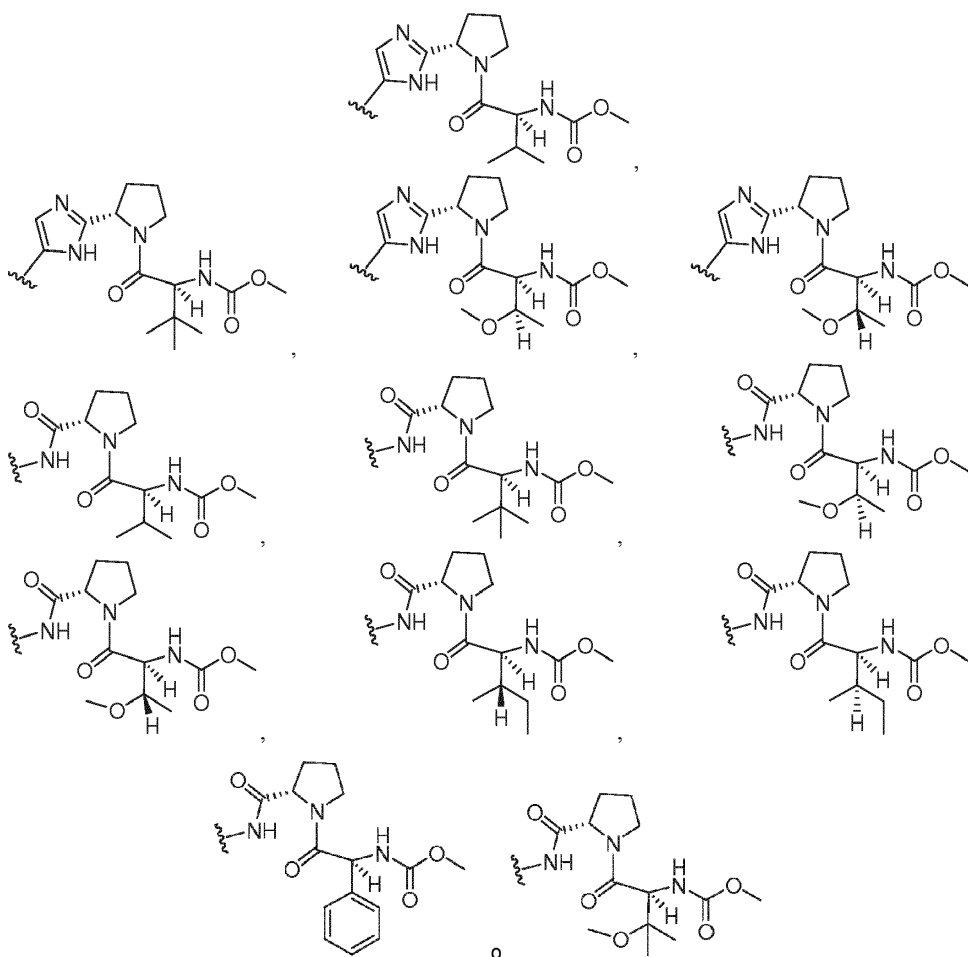


T-R_D puede incluir también ciertas configuraciones estereoquímicas; por lo tanto T-R_D incluye, pero sin limitación:



5

Los ejemplos no limitantes de Z preferidos también incluyen:



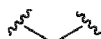
10

15

T puede estar, sin limitación, independientemente seleccionado en cada caso entre -C(O)-L_S'-, C(O)O-L_S'-, -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S'-, -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S'-, -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S'-, -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S'- o -N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S'-. Preferiblemente, T se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_S'-M'-L_S'- o -N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S'-. Más preferiblemente, T se selecciona independientemente en cada caso entre -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S'- o -C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S'-.

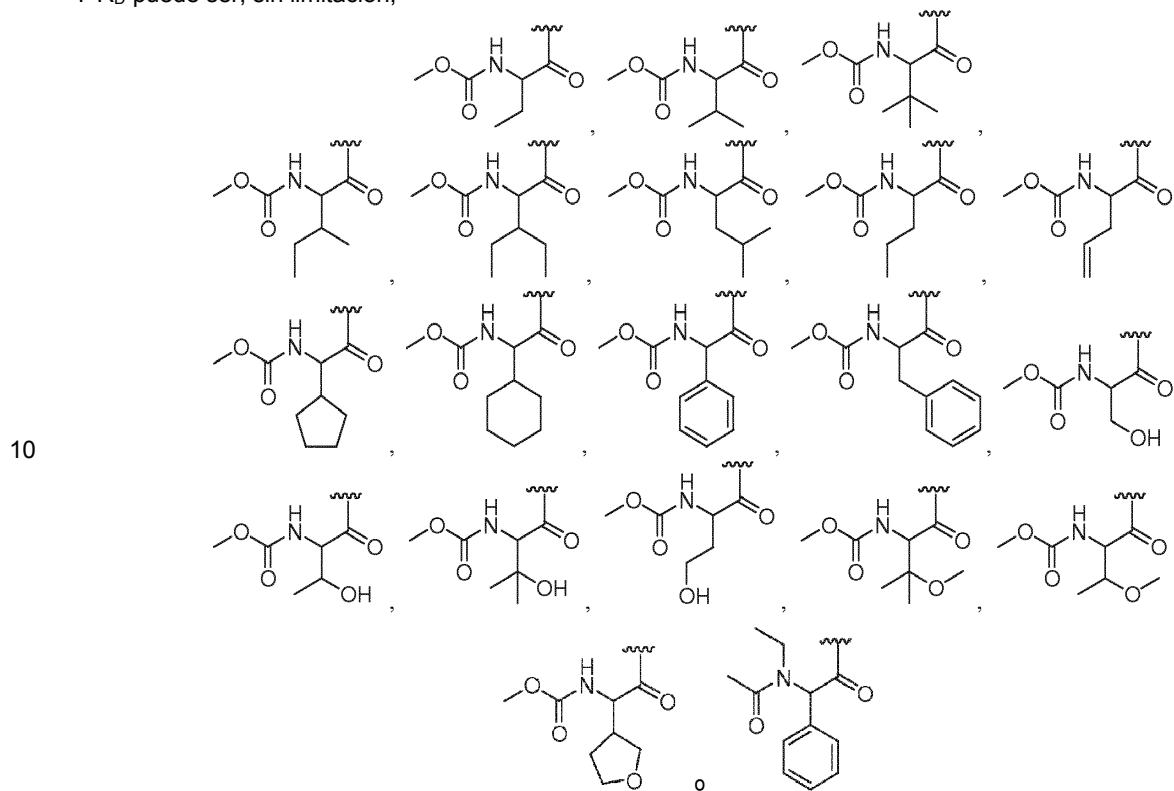
20

T puede ser también, por ejemplo, -L_S-M-L_S'-M'-L_S'- donde L_S es un enlace; M es C(O); L_S' es alqueno C₁-C₆ (por ejemplo,



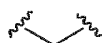
- 5), donde L_S' está opcionalmente sustituido con R_T ; el R_T opcional es un sustituyente seleccionado entre -alquilo C_1-C_6 , -alqueno C_2-C_6 , -alquil C_1-C_6-OH , -alquil C_1-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , heterociclo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, tetrahidrofuranilo) o carbociclilo C_3-C_6 (por ejemplo, fenilo, ciclohexilo); M' es $-NHC(O)-$, $-N(Et)C(O)-$ o $-N(Me)C(O)-$; y L_S es un enlace. R_D preferiblemente es hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), -O-alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi), metoximetilo, o $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$).

T- R_D puede ser, sin limitación,

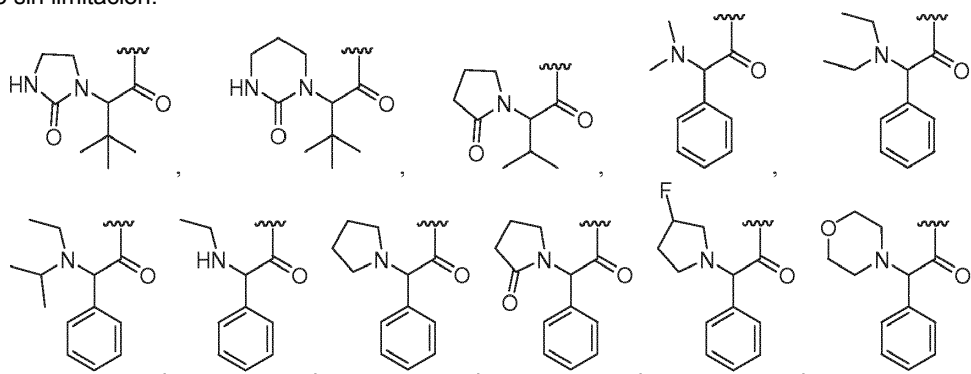


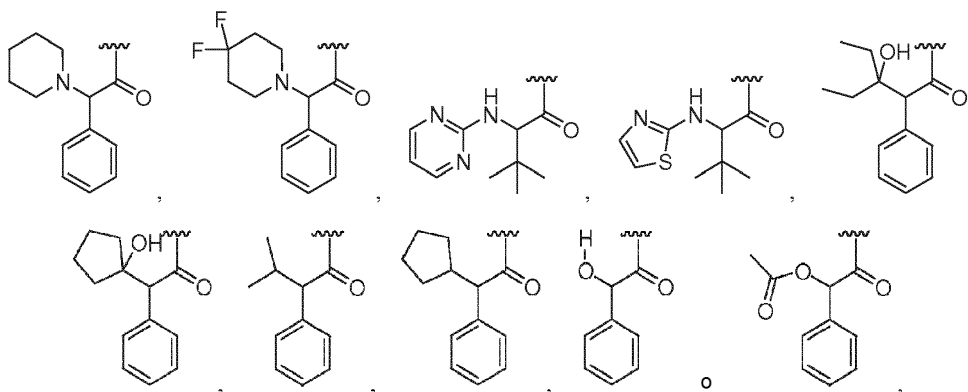
en las que la estereoquímica en un carbono dentro del grupo T- R_D puede ser (R) o (S).

- 15 T también puede ser, sin limitación, $-L_S-M-L_S'$ en la que L_S es un enlace; M es $C(O)$; L_S' es alqueno C_1-C_6 (por ejemplo,



- 20) donde L_S' está opcionalmente sustituido con R_T ; el R_T opcional es un sustituyente seleccionado entre -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_1-C_6-OH , -alquil C_1-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , o un carbociclilo C_3-C_6 (por ejemplo, fenilo, ciclohexilo). R_D , por ejemplo, es $-OH$; $-OC(O)Me$; $-NH(\text{alquilo } C_1-C_6)$ (por ejemplo, $-NHMe$, $-NHEt$); $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$, $-NEt_2$); un heterociclilo de 3 a 10 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, hexahidropiridinilo, morfolinilo, piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, oxo; carbociclo C_3-C_{10} (por ejemplo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido con $-OH$; -alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, isopropilo, 3-pentilo) opcionalmente sustituido con $-OH$; o NHR_T donde R_T es un heterociclilo de 3 a 6 miembros (por ejemplo, tiazolilo, pirimidinilo). T- R_D incluye, pero sin limitación:
- 25





en las que la estereoquímica en un carbono dentro del grupo T-R_D puede ser (R) o (S).

- 5 Para cada compuesto de Fórmula 1, L_K también puede seleccionarse independientemente en cada caso entre un enlace; -L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-; -L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-; o alquileo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆, alquinileno C₂-C₆, carbociclo C₃-C₁₀ o heterociclo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, R_T, -O-R_S, -S-R_S, -N(R_SR_S'), -OC(O)R_S, -C(O)OR_S, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano, en las que L_S y L_S' son como se han definido anteriormente.

- 15 Para la Fórmula I, así como las Fórmulas I_A, I_B, I_C y I_D descritas a continuación, incluyendo todas y cada una de las realizaciones descritas tras ellas, R_A preferiblemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₁-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueniilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆; 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_SR_S'), -L_A-S(O)R_S, -L_A-SO₂R_S, -L_A-C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)C(O)R_S, -L_A-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂R_S, -L_A-SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)N(R_SR_S'), -L_A-OS(O)-R_S, -L_A-OS(O)-R_S, -L_A-S(O)₂OR_S, -L_A-S(O)OR_S, -L_A-OC(O)OR_S, -L_A-N(R_S)C(O)OR_S, -L_A-OC(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)-R_S, -L_A-S(O)N(R_SR_S') o -L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S, en las que L_A es un enlace, alquileo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆.

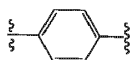
- 25 Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueniilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆.

- 35 Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

- 40 Cada uno de L_S, L_S' y L_S" está preferiblemente independientemente seleccionado en cada caso entre un enlace; o alquileo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆.

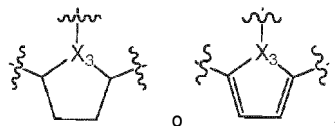
- 45 A y B pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, L₁ y L₂, o Y y Z, o Y-A- y Z-B-, o -A-L₁- y -B-L₂-, pueden ser iguales o diferentes. En algunos casos, Y-A-L₁- es idéntico a Z-B-L₂-. En algunos casos diferentes, Y-A-L₁- es diferente de Z-B-L₂-.

En una realización, cada uno de A y B es independientemente carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como

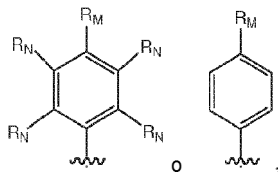


- 50), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A. X es carbociclo o heterociclo de

5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

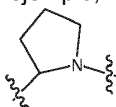


5 en las que X_3 es N y está unido directamente a $-L_3-D$ y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Los ejemplos específicos de X se han descrito anteriormente en el presente documento. D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, D es



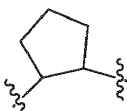
10 en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace o alquileo C_1-C_6 , y L_3 es un enlace, alquileo C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace. Y es $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, o $-IV(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, o $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 es R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos,

15 forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

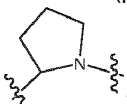


) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; cada uno de R_3 y R_6 es independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

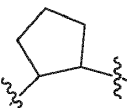
20



) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . R_8 es R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

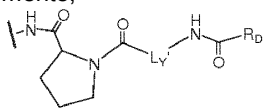


25) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_{10} y R_{13} es independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



30) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . T se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S-$. L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . T también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_Y'-L_S-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o tanto Y como Z son independientemente,

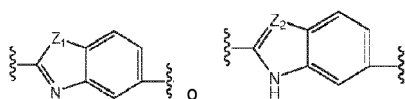
35



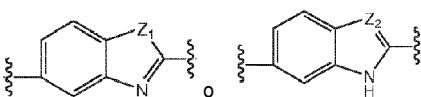
40 en la que los ejemplos no limitantes de R_D incluyen (1) $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alqueno C_2-C_6 , $-O$ -alquino C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido

opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆; y los ejemplos no limitantes de L_Y' incluyen alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -O-alquino C₂-C₆, o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆.

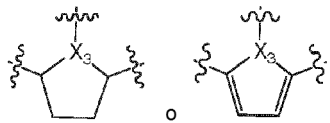
En otra realización, A es



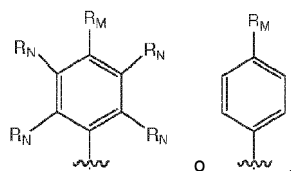
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; B es



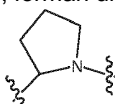
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Z₁ se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH₂; y Z₂ se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



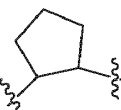
en las que X₃ es N y está unido directamente a -L₃-D) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos específicos de X se han descrito anteriormente en el presente documento. D es carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, D es



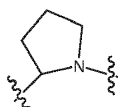
en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un enlace o alqueno C₁-C₆, y L₃ es un enlace, alqueno C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace. Y es -L_S-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D o -L_S-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D, y Z es -L_S-(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D o -L_S-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D. R₁ es R_C, y R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



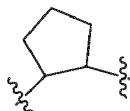
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; cada uno de R₃ y R₆ es independientemente R_C, y R₄ y R₇, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



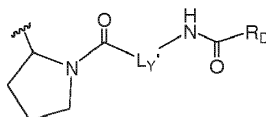
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R₈ es R_C, y R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_{10} y R_{13} es independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

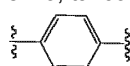


) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . T se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre $-C(O)-LL_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$. L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es independientemente alquilenilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . T también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o tanto Y como Z son independientemente,

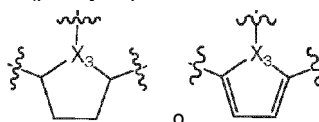


en la que los ejemplos no limitantes de R_D incluyen (1) $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilenilo C_2-C_6 , $-O$ -alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 o alquinilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 ; y los ejemplos no limitantes de L_Y' incluyen alquilenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilenilo C_2-C_6 , $-O$ -alquinilo C_2-C_6 , o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquilenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquilenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 .

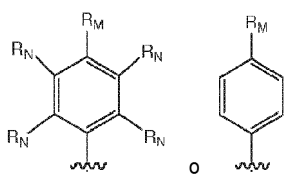
En otra realización más, cada uno de A y B es independientemente carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, cada uno de A y B es independientemente fenilo, tal como



), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A . X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o bíciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

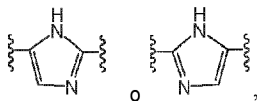


en las que X_3 es N y está unido directamente a $-L_3-D$) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Los ejemplos específicos de X se han descrito anteriormente en el presente documento. D puede ser, por ejemplo, carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, D es



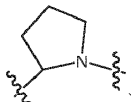
en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace o

alquileo C_1-C_6 , y L_3 es un enlace, alquileo C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace. Y es $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. G es independientemente carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como



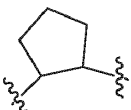
5

y está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A . R_1 es R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



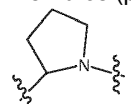
10

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; cada uno de R_3 y R_6 es independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

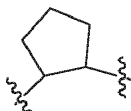


15

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . R_8 es R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

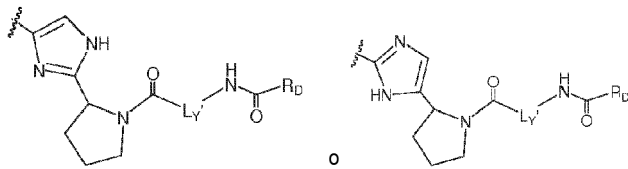


20) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_{10} y R_{13} es independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



25) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . T se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S''-$ o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S''-$. $L_{Y'}$ es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . T también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_{Y'}-L_S''-$, $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S''-$, $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S''-$, o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S''-$. En algunos casos, al menos uno de Y y Z es, o tanto Y como Z son independientemente,

30

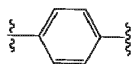


35 en las que los ejemplos no limitantes de R_D incluyen (1) $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alqueno C_2-C_6 , $-O$ -alquino C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 ; y los ejemplos no limitantes de $L_{Y'}$ incluyen alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alqueno C_2-C_6 , $-O$ -alquino C_2-C_6 , o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 ,

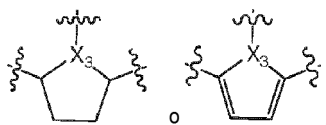
40

haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆.

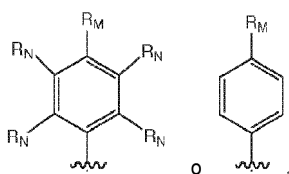
En otra realización más, cada uno de A y B es independientemente carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, cada uno de A y B es independientemente fenilo, tal como



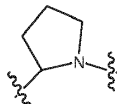
), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



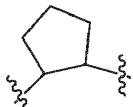
en las que X₃ es N y está unido directamente a -L₃-D) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos específicos de X se han descrito anteriormente en el presente documento. D puede ser, por ejemplo, carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, D es



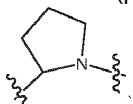
en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un enlace o alqueno C₁-C₆, y L₃ es un enlace, alqueno C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace. Y es -N(R_B)C(O)C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D o -N(R_B)C(O)C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D, y Z es -G-C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D o -G-C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D; o Y es -O-C(R₁R₂)N(R₅)-T-R_D o -G-C(R₃R₄)C(R₆R₇)-T-R_D, y Z es -N(R_B)C(O)C(R₈R₉)N(R₁₂)-T-R_D o -N(R_B)C(O)C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)-T-R_D. R₁ es R_C, y R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



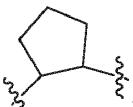
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; cada uno de R₃ y R₆ es independientemente R_C, y R₄ y R₇, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



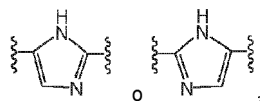
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. R₈ es R_C, y R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



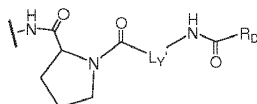
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y cada uno de R₁₀ y R₁₃ es independientemente R_C, y R₁₁ y R₁₄, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



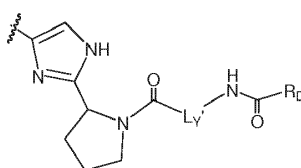
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. G es independientemente carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como



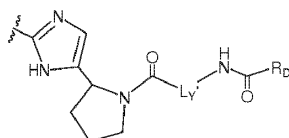
5 y está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A . T se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''$. L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . T también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''$, o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$. En algunos casos, Y es



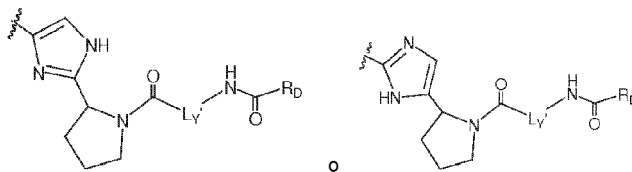
10 como se ha descrito anteriormente, y Z es



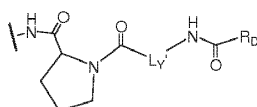
o



15 como se ha descrito anteriormente. En algunos otros casos, Y es

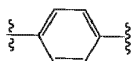


20 como se ha descrito anteriormente, y Z es

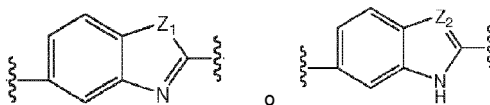


como se ha descrito anteriormente.

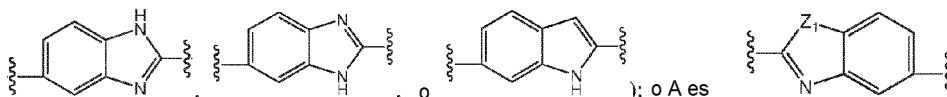
25 Aún en otra realización, A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



), y B es

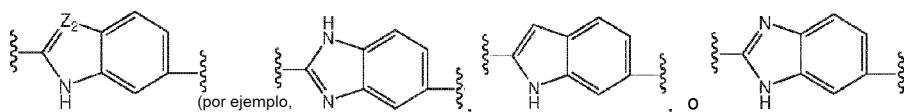


(por ejemplo,

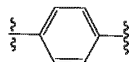


30); o A es

o

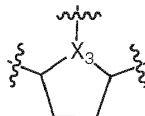


), y B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



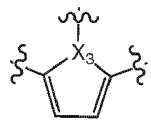
5

). Cada uno de A y B está independientemente sustituido opcionalmente 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. X es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



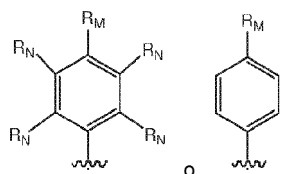
10

o



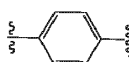
15

en las que X_3 es N y está unido directamente a $-L_3-D$) y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Los ejemplos específicos de X se han descrito anteriormente en el presente documento. D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, D es



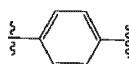
20

en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace o alquileo C_1-C_6 , y L_3 es un enlace, alquileo C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace. Cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



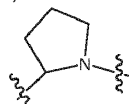
25

), Y es $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, $-G-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_d$ o $-G-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. Cuando B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



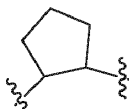
30

), Y es $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ o $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$, y Z es $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$, $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$, $-G-(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ o $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$. R_1 es R_C , y R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,

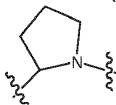


35

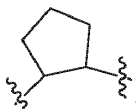
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; cada uno de R_3 y R_6 es independientemente R_C , y R_4 y R_7 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



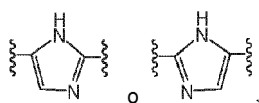
) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . R_8 es R_C , y R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



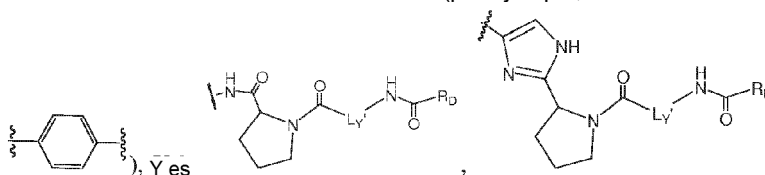
- 5) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y cada uno de R_{10} y R_{13} es independientemente R_C , y R_{11} y R_{14} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros (por ejemplo,



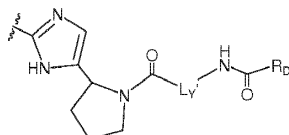
- 10) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . G es independientemente carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, tal como



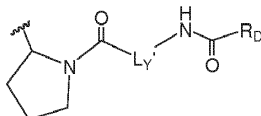
- 15 y está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A . T se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S-$. $L_{Y'}$ es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquileo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . T también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_{Y'}-L_S-$, $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S-$, $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S-$, o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S-$. En algunos casos, cuando A es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



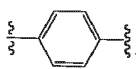
- 20 o



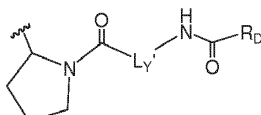
como se ha descrito anteriormente, y Z es



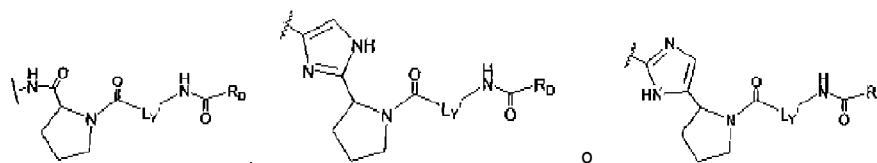
- 25 como se ha descrito anteriormente. En algunos otros casos, cuando B es carbociclo o heterociclo de 5 o 6 miembros (por ejemplo, fenilo tal como



- 30), Y es

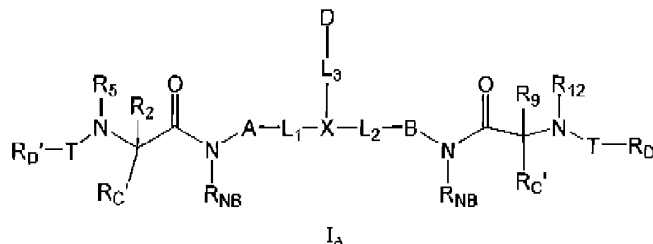


como se ha descrito anteriormente, y Z es



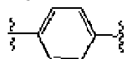
como se ha descrito anteriormente.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación presenta compuestos de Fórmula I_A y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

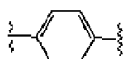


en la que:

- 10 R_{NA} está cada uno independientemente seleccionado entre R_B;
 R_{C'} está cada uno independientemente seleccionado entre R_C;
 R_{D'} está cada uno independientemente seleccionado entre R_D;
 R₂ y R₃, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que
 15 está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que
 está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;
 A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, T, R_A, R_B, R_C y R_D son como se han descrito anteriormente en la Fórmula I.
- 20 En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan independientemente entre carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A. Más preferiblemente, al menos uno de A y B es fenilo (por ejemplo,

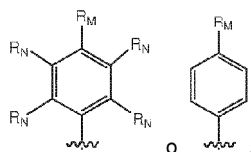


- 25), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferiblemente, tanto cada uno de A y B es independientemente fenilo (por ejemplo,



), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A.

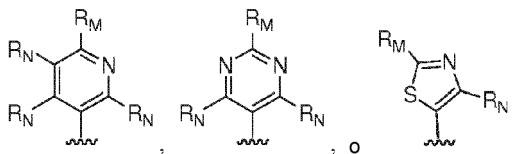
- 30 D preferiblemente se selecciona entre carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o bicíclo de 8 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también puede seleccionarse preferiblemente entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L. Más preferiblemente, D es carbociclo C₃-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o bicíclo de 6 a 12 miembros, y está
 35 sustituido con uno o más R_M, donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano o -L_S-R_E. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más R_M, en las que R_M es como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, D es



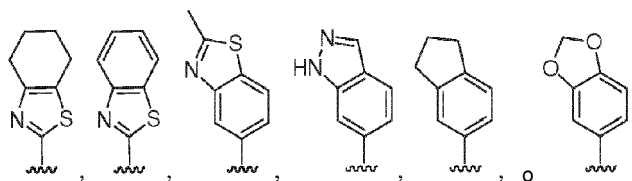
- 40 en la que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más

preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



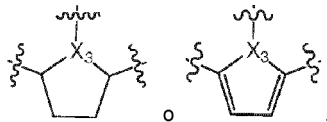
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M .

Preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 . Más preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_M es $-L_S-R_E$, en la que L_S es un enlace o alqueno C_1-C_6 , y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S$, $-N(R_S)SO_2 R_S$, $-SO_2 R_S$, $-SR_S$, o $-P(O)(OR_S)_2$, en las que R_S y $R_{S'}$ pueden estar, por ejemplo, cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, $-O$ -alquilo C_1-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_M es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-C(O)OR_S$ o $-N(R_S R_{S'})$. Más preferiblemente, R_M es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo), alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ donde L_S es un enlace y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C'(O)OR_S$, $-N(R_S)SO_2 R_S$, $-SO_2 R_S$ o $-SR_S$. Por ejemplo, cuando L_S es un enlace, R_E es $-N$ (alquilo C_1-C_6), (por ejemplo, $-NMe_2$); $-N$ (alqueno C_1-C_6 - O -alquilo C_1-C_6)₂ (por ejemplo, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N$ (alquil C_1-C_6)(alqueno C_1-C_6 - O -alquilo C_1-C_6) (por ejemplo, $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$); $-O$ -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, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O$ -alqueno 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, $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2$ 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). Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ en la que L_S es alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) y R_E es $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S$, o $-P(O)(OR_S)_2$. Por ejemplo R_M es $-alqueno C_1-C_6-O-R_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-alqueno C_1-C_6-C(O)OR_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); $-alqueno C_1-C_6-N(R_S)C(O)OR_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$); o $-alqueno C_1-C_6-P(O)(OR_S)_2$ (por ejemplo, $-CH_2-P(O)(OEt)_2$). Además más preferiblemente, R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada

caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, -C(O)OR_S, o -N(R_SR_S'). 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-dioxidiotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperiditi-1-ilo, 4-metilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, R_M es alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF₃).

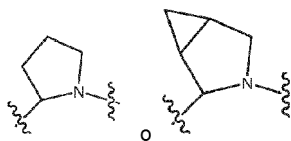
- 10 X es preferiblemente carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



en las que X₃ es N y está unido directamente a -L₃-D), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos no limitantes de X se han descrito anteriormente en el presente documento.

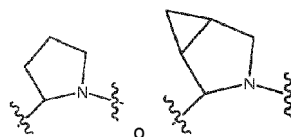
- 15 L₁ y L₂ son preferiblemente independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆, L₃ se selecciona preferiblemente entre un enlace, alquileo C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más preferiblemente, cada uno de L₁, L₂ y L₃ es independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂- o -CH₂CH₂-), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más
20 preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace.

R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



- 25), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



- 30), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

- T-R_D' puede seleccionarse, sin limitación, independientemente en cada caso entre -C(O)-L_Y'-, -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)C(O)-L_S'-R_D', en las que L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquileo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Preferiblemente, -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'. Más preferiblemente, -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', en las que L_Y' preferiblemente cada uno es independientemente alquileo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.

- 45 R_{NB} y R_C' son preferiblemente hidrógeno, y R_D' preferiblemente se selecciona independientemente en cada caso entre R_E. Más preferiblemente, R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3
50 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o

haloalquínilo C₂-C₆.

R_A es preferiblemente halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆ o haloalquínilo C₂-C₆; 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_SR_S'), -L_A-S(O)R_S, -L_A-SO₂R_S, -L_A-C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)C(O)R_S', -L_A-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂R_S', -L_A-SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)N(R_SR_S'), -L_A-OS(O)-R_S, -L_A-OS(O)₂-R_S, -L_A-S(O)₂OR_S, -L_A-S(O)OR_S, -L_A-OC(O)OR_S, -L_A-N(R_S)C(O)OR_S', -L_A-OC(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)-R_S', -L_A-S(O)N(R_SR_S') o -L_A-C(O)N(R_S)C'(O)-R_S', en las que L_A es un enlace, alquénilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆.

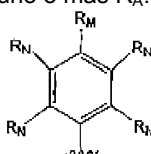
Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquénilo C₂-C₆ o haloalquínilo C₂-C₆.

Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

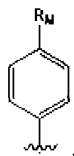
Cada uno de L_S, L_S' y L_S" preferiblemente se selecciona independientemente en cada caso entre un enlace; o alquénilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆ o alquínilo C₂-C₆.

A y B pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, L₁ y L₂ pueden ser iguales o diferentes.

En una realización de este aspecto, cada uno de A, B y D es independientemente fenilo, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A. Preferiblemente, D es

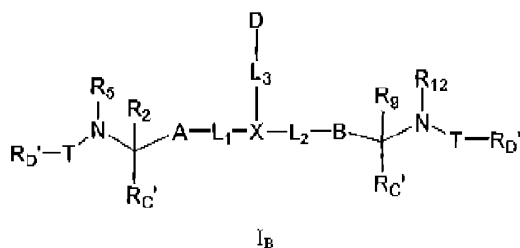


o



en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un enlace o alquénilo C₁-C₆, y L₁ es un enlace, alquénilo C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace. -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(D)O-L_S"-R_D', en las que L_Y' es alquénilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S" es preferiblemente un enlace. -T-R_D' también puede seleccionarse, sin limitación, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D', o -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-R_D'.

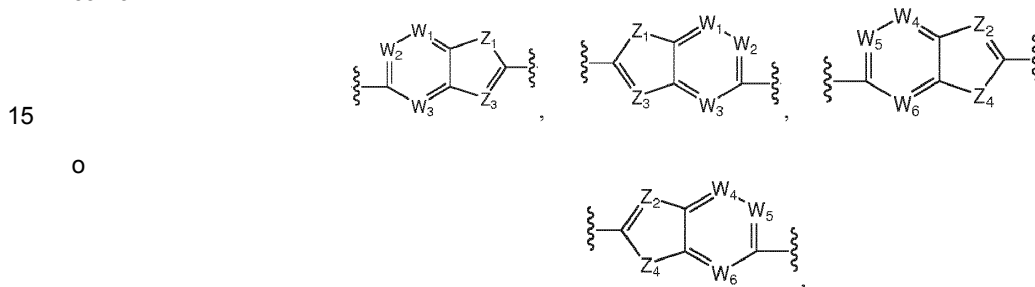
En otro aspecto más, la presente divulgación presenta compuestos de Fórmula I_B y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en la que:

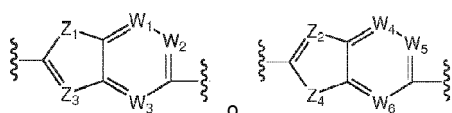
- 5 R_C' está cada uno independientemente seleccionado entre R_C ;
 R_D' está cada uno independientemente seleccionado entre R_D ;
 R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;
 R_8 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;
 10 A , B , D , X , L_1 , L_2 , L_3 , T , R_A , R_C , y R_D son como se han descrito anteriormente en la Fórmula I.

En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan independientemente entre biciclos de 8 a 12 miembros, tales como



- 20 donde 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, Z_3 se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH, Z_4 se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH_2 , y cada uno de W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 y W_6 se selecciona independientemente en cada caso entre CH o N. Cada uno de A y B está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A .

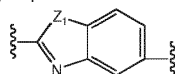
- 25 Más preferiblemente, A se selecciona entre



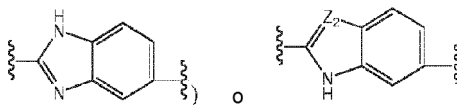
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; B se selecciona entre



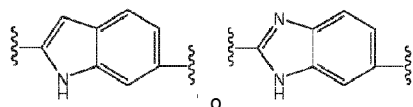
- 35 y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , W_1 , W_2 , W_3 , W_4 , W_5 , W_6 son como se han definido anteriormente. Preferiblemente, Z_3 es N y Z_4 es NH. Por ejemplo, A puede seleccionarse entre



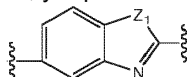
(por ejemplo,



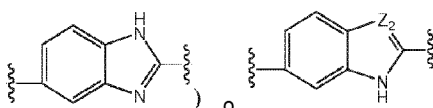
(por ejemplo,



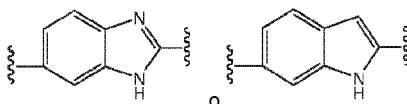
5), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y B puede seleccionarse entre



(por ejemplo,



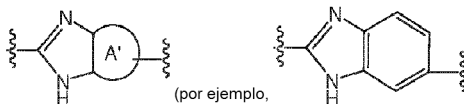
(por ejemplo,



10

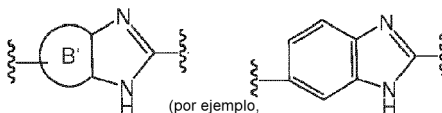
), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

También preferiblemente, A es



15

), y B es

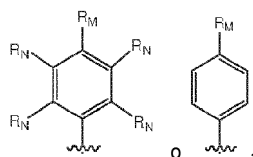


20

), en las que A' y B' se seleccionan independientemente entre carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y A y B están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más R_A .

25

D preferiblemente se selecciona entre carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . D también puede seleccionarse preferiblemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . Más preferiblemente, D es carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, 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 opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más R_M , en la que R_M es como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, D es

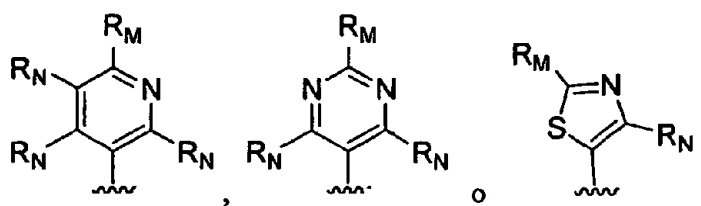


30

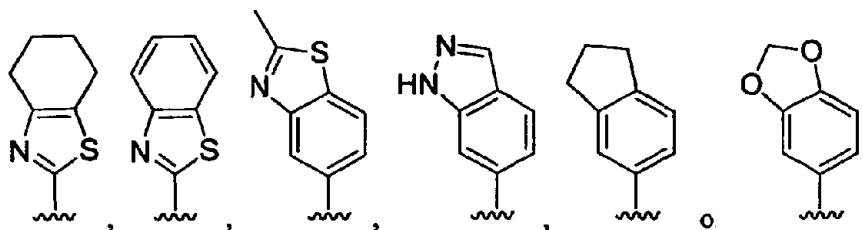
en la que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F.

35

D también es preferiblemente piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, y está sustituido con uno o más R_M . Muy preferiblemente, D es



donde R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F. D también es
 5 preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más R_M . Muy preferiblemente, D es



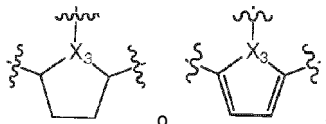
10 y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M .

Preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , estando cada uno de los mismos opcional e independientemente
 15 sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 . Más preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada
 20 vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Muy preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, o ciano; o R_M es $-L_S-R_E$, en la que L_S es un enlace o alqueno C_1-C_6 , y R_E es $-N(R_S R_S')$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, $-SR_S$, o $-P(O)(OR_S)_2$, en las que R_S y R_S' pueden seleccionarse, por ejemplo, independientemente en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, $-O$ -alquilo C_1-C_6 o heterociclo de 3 a 6
 30 miembros; o R_M es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-C(O)OR_S$, o $-N(R_S R_S')$. Más preferiblemente, R_M es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo), alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o
 35 más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 $-C(CH_3)_3-CH_2NH_2$. Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ donde L_S es un enlace y R_E es $-N(R_S R_S')$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$, o $-SR_S$. Por ejemplo, cuando L_S es un enlace, R_E es $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$); $-N(\text{alqueno } C_1-C_6-O-\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alqueno } C_1-C_6-O-\text{alquilo } C_1-C_6)$ (por ejemplo, $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$); $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-O-Me$, $-O-Et$, $-O-isopropilo$, $-O-terc-butilo$, $-O-n-hexilo$); $-O-haloalquilo C_1-C_6$ (por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-\text{alqueno } C_1-C_6$ -piperidina (por ejemplo, $-O-CH_2CH_2-1-piperidilo$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)C(O)O-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)SO_2-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2-\text{alquilo } C_1-C_6$ (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). Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ en la que L_S es alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) y R_E es $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$ o $-P(O)(OR_S)_2$. Por ejemplo, R_M es $-alqueno C_1-C_6-O-R_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-alqueno C_1-C_6-C(O)OR_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); $-alqueno C_1-C_6-N(R_S)C(O)OR_S'$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$); o $-alqueno C_1-C_6-P(O)(OR_S)_2$ (por

ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$). Además más preferiblemente, R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_\text{S}$ o $-\text{N}(\text{R}_\text{S}\text{R}_\text{S}')$. Por ejemplo R_M es cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metilcicloprop-1-ilo, ciclohexilo), fenilo, heterociclico (por ejemplo, morfolin-4-ilo, 1,1-dioxidiotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-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, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF_3).

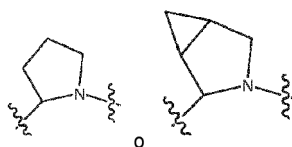
X es preferiblemente carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



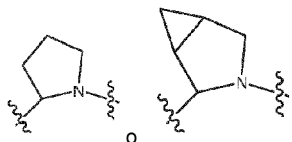
en las que X_3 es N y está unido directamente a $-\text{L}_3-\text{D}$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Los ejemplos no limitantes de X se han descrito anteriormente en el presente documento.

L_1 y L_2 son preferiblemente independientemente un enlace o alqueno C_1-C_6 , L_3 se selecciona preferiblemente entre un enlace, alqueno C_1-C_6 o $-\text{C}(\text{O})-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Más preferiblemente, cada uno de L_1 , L_2 y L_3 es independientemente un enlace o alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Más preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace.

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



) 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, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

$-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ puede seleccionarse, sin limitación, independientemente en cada caso entre $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{R}_\text{D}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{Y}'-\text{R}_\text{D}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, o $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$, en las que L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . Preferiblemente, $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{M}'-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ o $-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{M}'-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$. Más preferiblemente, $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{L}_\text{S}''-\text{R}_\text{D}'$. Más preferiblemente, $-\text{T}-\text{R}_\text{D}'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})-\text{R}_\text{D}'$ o $-\text{C}(\text{O})-\text{L}_\text{Y}'-\text{N}(\text{R}_\text{B})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_\text{D}'$, en las que L_Y' es preferiblemente cada uno independientemente alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-\text{CH}_2-$) y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L .

R_C' es preferiblemente hidrógeno y R_D' preferiblemente se selecciona independientemente cada vez que aparece entre R_E . Más preferiblemente, R_D' se selecciona independientemente cada vez que aparece entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, 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, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,

haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆.

R_A preferiblemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆; 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_SR_S'), -L_A-S(O)R_S, -L_A-SO₂R_S, -L_A-C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)C(O)R_S', -L_A-N(R_S)C(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂R_S', -L_A-SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)SO₂N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)N(R_SR_S'), -L_A-OS(O)-R_S, -L_A-OS(O)₂-R_S, -L_A-S(O)₂OR_S, -L_A-S(O)OR_S, -L_A-OC(O)OR_S, -L_A-N(R_S)C(O)OR_S', -L_A-OC(O)N(R_SR_S'), -L_A-N(R_S)S(O)-R_S', -L_A-S(O)N(R_SR_S'), o -L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S', donde L_A es un enlace, alqueno C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆.

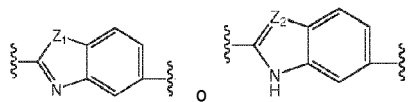
Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆.

Muy preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, estando cada uno de los mismos opcional e independientemente sustituido cada vez que aparece con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

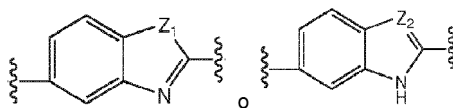
Cada uno de L_S, L_S' y L_S" se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre un enlace; o alqueno C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆.

A y B pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, L₁ y L₂ pueden ser iguales o diferentes.

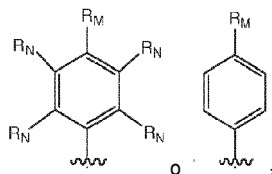
En una realización de este aspecto, A es



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

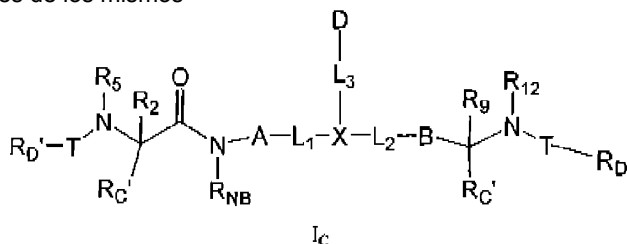


y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y D es carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Preferiblemente, D es



en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Z₁ se selecciona independientemente en cada caso entre O, S, NH o CH₂; y Z₂ se selecciona independientemente en cada caso entre N o CH. Cada uno de L₁ y L₂ es independientemente un enlace o alqueno C₁-C₆, y L₃ es un enlace, alqueno C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace. -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)-L_S"-R_D', en las que L_Y' es alqueno C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L, y L_S" es preferiblemente un enlace. -T-R_D' también puede seleccionarse, sin limitación, entre -C(O)-L_Y'-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-O-L_S"-R_D', -C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S"-R_D', o -C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)₂-L_S"-R_D',

En otro aspecto más, la presente divulgación presenta adicionalmente compuestos de Fórmula Ic y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos



5 en la que;

 R_{ND} es R_B :

R_C' está cada uno independientemente seleccionado entre R_C ;

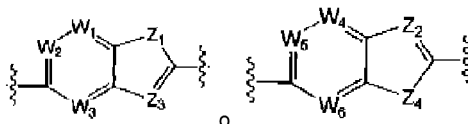
R_D' está cada uno independientemente seleccionado entre R_D ;

10 R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

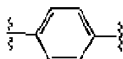
A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, T, R_A, R_B, R_C, y R_D son como se han descrito anteriormente en la Fórmula I.

15 En este aspecto, A preferiblemente, es carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B preferiblemente es biciclo de 8 a 12 miembros (tal como

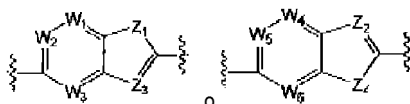


20), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Z₁ es O, S, NH o CH₂; Z₂ es N o CH; Z₃ es N o CH; Z₄ es O, S, NH o CH; y cada uno de W₁, W₂, W₃, W₄, W₅ y W₆ se selecciona independientemente entre CH o N.

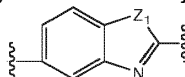
Más preferiblemente, A es fenilo (por ejemplo,



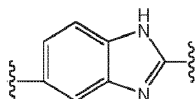
25), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A; y B es



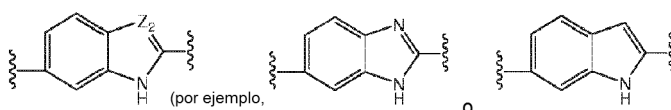
30 y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6$ son como se han definido anteriormente. Preferiblemente, Z_3 es N y Z_4 es NH. Por ejemplo, B puede ser



(por ejemplo,

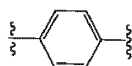


35) o

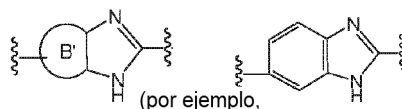


), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A.

También preferiblemente, A es carbociclo C₅-C₆ (por ejemplo, fenilo tal como



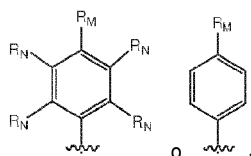
) o heterociclo de 5 a 6 miembros; y B es



5

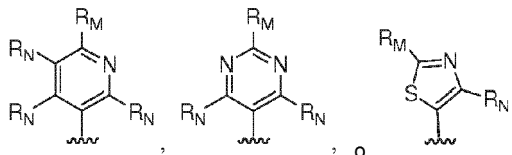
), en la que B' se selecciona entre carbociclo C₅-C₆ o heterociclo de 5 a 6 miembros. A y B están independientemente opcionalmente sustituidos con uno o más R_A.

- 10 D preferiblemente se selecciona entre carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. D también puede seleccionarse preferiblemente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L. Más preferiblemente, D es carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, 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 opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más
- 15 preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más R_M, en la que R_M es como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, D es



- 20 en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F.

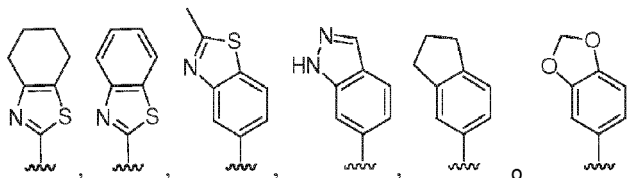
D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo, o tiazolilo, y está sustituido con uno o más R_M. Más preferiblemente, D es



25

en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente

30 sustituido con uno o más R_A. Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más R_M. Más preferiblemente, D es



y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M.

35

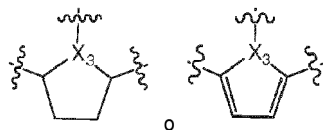
Preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₁-C₆. Más

40 preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-

C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, R_M es alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

5 También preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, o ciano; o R_M es -L_S-R_E, en la que L_S es un enlace o alquileo C₁-C₆, 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)SO₂R_S', -SO₂R_S, -SR_S, o -P(O)(OR_S)₂, en las que R_S y R_S' pueden seleccionarse, por ejemplo, independientemente en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, -O-alquilo C₁-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros; o R_M es alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo o ciano; o R_M es carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquienilo C₁-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, -C(O)OR_S o -N(R_SR_S'). Más preferiblemente, R_M es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo), alquienilo C₁-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, ciano o carboxi. Por ejemplo, R_M es CF₃, -C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CN, -C(CH₃)₂-CH₂OH o -C(CH₃)₂-CH₂NH₂. Además preferiblemente, 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)SO₂R_S', -SO₂R_S o -SR_S. Por ejemplo, donde L_S es un enlace, R_E es -N(alquilo C₁-C₆), (por ejemplo, -NMe₂); -N(alquienilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆)₂ (por ejemplo, -N(CH₂CH₂OMe)₂); -N(alquil C₁-C₆)(alquienilo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆) (por ejemplo -N(CH₃)(CH₂CH₂OMe)); -O-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -O-Me, -O-Et, -O-isopropilo, -O-terc-butilo, -O-n-hexilo); -O-haloalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -OCF₃, -OCH₂CF₃); -O-alquienilo C₁-C₆-piperidina (por ejemplo, -O-CH₂CH₂-1-piperidilo); -N(alquil C₁-C₆)C(O)Oalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -N(CH₃)C(O)O-CH₂CH(CH₃)₂); -N(alquil C₁-C₆)SO₂alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -N(CH₃)SO₂CH₃); -SO₂alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -SO₂Me); -SO₂haloalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, -SO₂CF₃); o -S-haloalquilo C₁-C₆ (por ejemplo, SCF₃). Además preferiblemente, R_M es -L_S-R_E donde L_S es alquienilo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-) y R_E es -O-R_S, -C(O)OR_S, -N(R_S)C(O)OR_S' o -P(O)(OR_S)₂. Por ejemplo, R_M es -alquienilo C₁-C₆-O-R_S (por ejemplo, -C(CH₃)₂-CH₂-OMe); -alquienilo C₁-C₆-C(O)OR_S (por ejemplo, -C(CH₃)₂-C(O)OMe); -alquienilo C₁-C₆-N(R_S)C(O)OR_S' (por ejemplo, -C(CH₃)₂-CH₂-NHC(O)OCH₃); o -alquienilo C₁-C₆-P(O)(OR_S)₂ (por ejemplo, -CH₂-P(O)(OEt)₂). Además más preferiblemente, R_M es carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquienilo C₁-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, -C(O)OR_S o -N(R_SR_S'). 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-dioxidiotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 4-nietilpiperidin-1-ilo, 3,5-dimetilpiperidin-1-ilo, 4,4-difluoropiperidin-1-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridinilo, piridin-3-ilo, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, R_M es alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF₃).

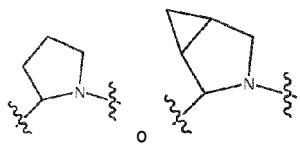
X es preferiblemente carbociclo C₅-C₆, heterociclo de 5 a 6 miembros, o bicíclicos de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



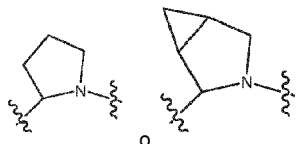
en las que X₃ es N y está unido directamente a -L₃-D), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A. Los ejemplos no limitantes de X se han descrito anteriormente en el presente documento.

50 L₁ y L₂ son preferiblemente independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆, L₃ se selecciona preferiblemente entre un enlace, alquileo C₁-C₆ o -C(O)-, y cada uno de L₁, L₂ y L₃ está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más preferiblemente, cada uno de L₁, L₂ y L₃ es independientemente un enlace o alquileo C₁-C₆ (por ejemplo, -CH₂- o -CH₂CH₂-), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L. Más preferiblemente, L₁, L₂ y L₃ son un enlace. L₁ y L₂ pueden ser iguales o diferentes.

55 R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



) 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, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



5

) que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

-T- R_D' puede seleccionarse, sin limitación, independientemente en cada caso entre -C(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' , en las que L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquilenilo C_1 - C_6 (por ejemplo, -CH₂-) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . Preferiblemente, -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)- 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)- R_D' o -C(O)- L_Y' -N(R_B)C(O)- R_D' , en las que L_Y' preferiblemente es cada uno independientemente alquilenilo C_1 - C_6 (por ejemplo, -CH₂-) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L .

R_{NB} y R_C' son preferiblemente hidrógeno, y R_D' preferiblemente se selecciona independientemente en cada caso entre R_E . Más preferiblemente, R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_1 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalquilenilo C_1 - C_6 o haloalquinilo C_2 - C_6 .

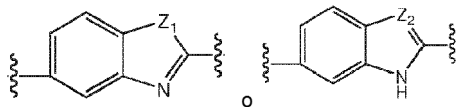
R_A preferiblemente es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano; o alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3 - C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalquilenilo 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)- R_S , - L_A -N(R_S - R_S'), - L_A -S(O)- R_S , - L_A -SO₂- 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)SO₂- R_S' , - L_A -SO₂-N(R_S - R_S'), - L_A -N(R_S)SO₂-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)₂- R_S , - L_A -S(O)- R_S , - L_A -OC(O)- R_S , - L_A -N(R_S)C(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' , en las que L_A es un enlace, alquilenilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 o alquinileno C_2 - C_6 .

Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano; o alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 o alquinilo C_2 - C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3 - C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , haloalquilenilo C_2 - C_6 o haloalquinilo C_2 - C_6 .

Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano; o alquilo C_1 - C_6 , alquilenilo C_2 - C_6 o alquinilo C_1 - C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo o ciano.

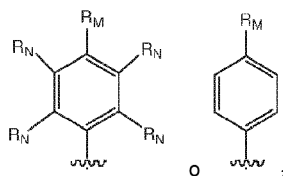
Cada uno de L_S , $L_{S'}$ y $L_{S''}$ se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre un enlace; o alquilenos C_1-C_6 , alquilenos C_2-C_6 o alquilenos C_1-C_6 .

En una realización de este aspecto, A es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ; y B es



5

y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A , en las que Z_1 es O, S, NH o CH_2 ; y Z_2 es N o CH. D es carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, fenilo), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Preferiblemente, D es

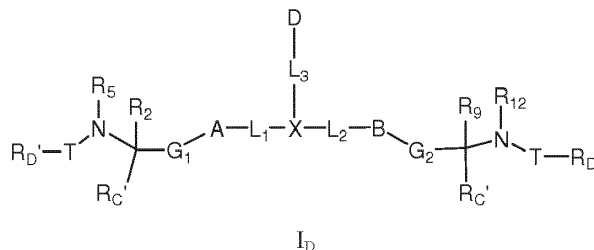


10

en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace o alquilenos C_1-C_6 , y L_3 es un enlace, alquilenos C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace. $-T-R_D'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C'(O)-L_S''-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, en las que L_Y' es alquilenos C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L y L_S'' es preferiblemente un enlace. $-T-R_D'$ también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)-L_S''-R_D'$.

15

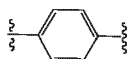
20 En otro aspecto más, la presente invención presenta compuestos de Fórmula I_D y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

 I_D

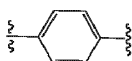
en la que:

- 25 cada uno de G_1 y G_2 se selecciona independientemente entre carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A ;
 R_C' está cada uno independientemente seleccionado entre R_C ;
 R_D' está cada uno independientemente seleccionado entre R_D ;
 R_2 y R_5 , tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que
30 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 un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;
A, B, D, X, L_1 , L_2 , L_3 , T, R_A , R_C , y R_D son como se han descrito anteriormente en la Fórmula I.

- 35 En este aspecto, A y B preferiblemente se seleccionan independientemente entre carbociclo C_5-C_6 o heterociclo de 5 a 6 miembros, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A . Más preferiblemente, al menos uno de A y B es fenilo (por ejemplo,



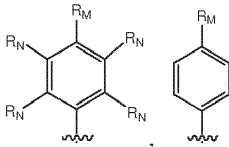
- 40), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, cada uno de A y B es independientemente fenilo (por ejemplo,



), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A .

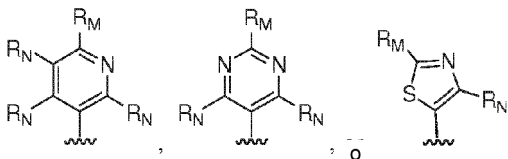
45

D preferiblemente se selecciona entre carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 8 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . D también puede seleccionarse preferiblemente entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . Más preferiblemente, D es carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclos de 6 a 12 miembros, y está sustituido con uno o más R_M , donde R_M es halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, ciano o $-L_S-R_E$. También preferiblemente, D es fenilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente, D es fenilo, y está sustituido con uno o más R_M , donde R_M es como se ha definido anteriormente. Más preferiblemente, D es

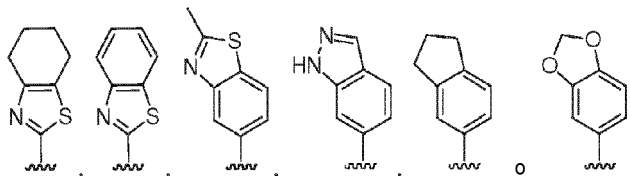


en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F.

D es también preferiblemente piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es piridinilo, pirimidinilo o tiazolilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



en las que R_M es como se ha definido anteriormente, y cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno. Uno o más R_N también pueden ser preferiblemente halo, tal como F. D es también preferiblemente indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, o indazolilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Más preferiblemente D es indanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, benzo[d]tiazolilo, indazolilo, o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, y está sustituido con uno o más R_M . Más preferiblemente, D es



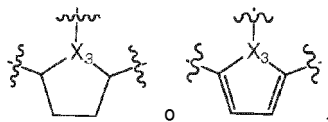
y está opcionalmente sustituido con uno o más R_M .

Preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , alquinilo 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, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi. Más preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi.

También preferiblemente, R_M es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxo, o ciano; o R_M es $-L_S-R_E$, en la que L_S es un enlace o alquileo C_1-C_6 , y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-C(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-C(O)N(R_S R_{S'})$, $-N(R_S)C(O)R_{S'}$, $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$, $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$, $-SO_2 R_S$, $-SR_S$ o $-P(O)(OR_S)_2$, en las que R_S y $R_{S'}$ pueden seleccionarse, por ejemplo, cada uno independientemente en cada caso entre (1) hidrógeno o (2) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido en cada caso con uno o más halógeno, hidroxilo, $-O$ -alquilo C_1-C_6 o heterociclo de 3 a 6

- miembros; o R_M es alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo o ciano; o R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-C(O)OR_S$ o $-N(R_S R_{S'})$. Más preferiblemente, R_M es halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo, isopropilo, terc-butilo), alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, ciano, o carboxi. Por ejemplo, R_M es CF_3 , $-C(CH_3)_2-OH$, $-C(CH_3)_2-CN$, $-C(CH_3)_2-CH_2OH$, o $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$. Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ donde L_S es un enlace y R_E es $-N(R_S R_{S'})$, $-O-R_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-N(R_S)SO_2R_S'$, $-SO_2R_S$ o $-SR_S$. Por ejemplo, cuando L_S es un enlace, R_E es $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-NMe_2$); $-N(\text{alqueno } C_1-C_6-O-\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ (por ejemplo, $-N(CH_2CH_2OMe)_2$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)(\text{alqueno } C_1-C_6-O-\text{alquilo } C_1-C_6)$ (por ejemplo, $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$); $-O-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-O-Me$, $-O-Et$, $-O-isopropilo$, $-O-terc-butilo$, $-O-n-hexilo$); $-O-\text{haloalquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$); $-O-\text{alqueno } C_1-C_6-\text{piperidina}$ (por ejemplo, $-O-CH_2CH_2-1-\text{piperidilo}$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)C(O)O-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$); $-N(\text{alquil } C_1-C_6)SO_2-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-N(CH_3)SO_2CH_3$); $-SO_2-\text{alquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-SO_2Me$); $-SO_2-\text{haloalquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, $-SO_2CF_3$); o $-S-\text{haloalquilo } C_1-C_6$ (por ejemplo, SCF_3). Además preferiblemente, R_M es $-L_S-R_E$ en la que L_S es alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$) y R_E es $-O-R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$ o $-P(O)(OR_S)_2$. Por ejemplo, R_M es $-\text{alqueno } C_1-C_6-O-R_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$); $-\text{alqueno } C_1-C_6-C(O)OR_S$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$); $-\text{alqueno } C_1-C_6-N(R_S)C(O)OR_S'$ (por ejemplo, $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$); o $-\text{alqueno } C_1-C_6-P(O)(OR_S)_2$ (por ejemplo, $-CH_2-P(O)(OEt)_2$). Además preferiblemente, R_M es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 , haloalquino C_2-C_6 , $-C(O)OR_S$, o $-N(R_S R_{S'})$. 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-dioxidiotiomorfolin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-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, 6-(dimetilamino)piridin-3-ilo). Más preferiblemente, R_M es alquilo C_1-C_6 que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino o carboxi (por ejemplo, terc-butilo, CF_3).

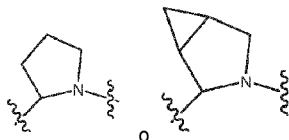
X es preferiblemente carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros, o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,



en las que X_3 es N y está unido directamente a $-L_3-D$), y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A . Los ejemplos no limitantes de X se han descrito anteriormente en el presente documento.

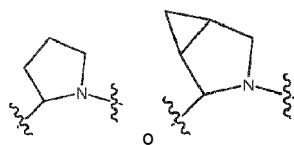
- L_1 y L_2 son preferiblemente independientemente un enlace o alqueno C_1-C_6 , L_3 se selecciona preferiblemente entre un enlace, alqueno C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Más preferiblemente, cada uno de L_1 , L_2 y L_3 es independientemente un enlace o alqueno C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$), y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Más preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace.

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



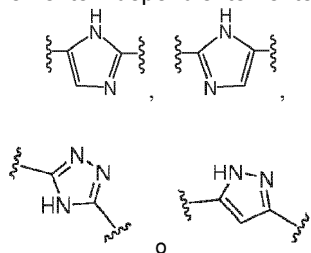
), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

R_9 y R_{12} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, preferiblemente forman un heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 miembros (por ejemplo,

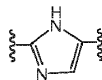


), que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

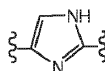
- 5 Cada uno de G_1 y G_2 se selecciona preferiblemente independientemente entre



- 10 y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Más preferiblemente, G_1 es



(incluyendo cualquier tautómero del mismo), y G_2 es



15

(incluyendo cualquier tautómero del mismo), y cada uno de G_1 y G_2 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo).

- 20 $-T-R_D'$ puede seleccionarse, sin limitación, independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'$, $-C(O)O-L_Y'-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$, $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ o $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$, en las que L_Y' es cada uno independientemente L_S' y, preferiblemente, es cada uno independientemente alquilenilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L . Preferiblemente, $-T-R_D'$ 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 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$. Más preferiblemente, $-T-R_D'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$, en las que L_Y' es preferiblemente cada uno independientemente alquilenilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L .

30

R_C' es preferiblemente hidrógeno, y R_D' preferiblemente se selecciona independientemente en cada caso entre R_E . Más preferiblemente, R_D' se selecciona independientemente en cada caso entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_1-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 .

40

R_A es preferiblemente halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano,

45

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 $-L_A-O-R_S$, $-L_A-S-R_S$, $-L_A-C(O)R_S$, $-L_A-OC(O)R_S$, $-L_A-C(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S R_S')$, $-L_A-S(O)R_S$, $-L_A-SO_2R_S$, $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$, $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$, $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$, $-L_A-N(R_S)SO_2R_S'$, $-L_A-SO_2N(R_S R_S')$, $-L_A-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$, $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$, $-L_A-OS(O)-R_S$, $-L_A-OS(O)_2-R_S$, $-L_A-S(O)_2OR_S$, $-L_A-S(O)OR_S$, $-L_A-OC(O)OR_S$, $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$,

50

$-L_A-OC(O)N(R_S R_{S'})$, $-L_A-N(R_S)S(O)-R_{S'}$, $-L_A-S(O)N(R_S R_{S'})$ o $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$, en las que L_A es un enlace, alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_1-C_6 o alquinilenilo C_1-C_6 .

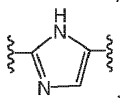
- Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano; o alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 o haloalquinilo C_2-C_6 .

- Más preferiblemente, R_A es halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

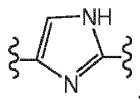
Cada uno de L_S , $L_{S'}$ y $L_{S''}$ se selecciona preferiblemente independientemente en cada caso entre un enlace; o alquilenilo C_1-C_6 , alquenilenilo C_2-C_6 o alquinilenilo C_2-C_6 .

- A y B pueden ser iguales o diferentes. De forma análoga, L_1 y L_2 pueden ser iguales o diferentes.

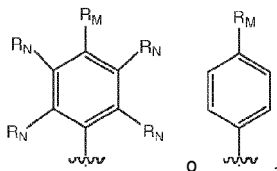
En una realización de este aspecto, cada uno de A, B y D es independientemente fenilo, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A ; y G_1 es



- G_2 es

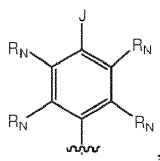


- y cada uno de G_1 y G_2 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A (por ejemplo, uno o más cloro o bromo). Preferiblemente, D es

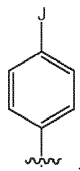


- en las que R_M y R_N son como se han definido anteriormente. Cada uno de L_1 y L_2 es independientemente un enlace o alquilenilo C_1-C_6 , y L_3 es un enlace, alquilenilo C_1-C_6 o $-C(O)-$, y cada uno de L_1 , L_2 y L_3 está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_L . Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace. $-T-R_D'$ se selecciona independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$, en las que $L_{Y'}$ es alquilenilo C_1-C_6 (por ejemplo, $-CH_2-$) y opcionalmente está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L , y L_S'' es preferiblemente un enlace. $-T-R_D'$ también puede seleccionarse, sin limitación, entre $-C(O)-L_{Y'}-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_{Y'}-O-L_S''-R_D'$, $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_S''-R_D'$, o $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$.

- La presente invención también presenta los compuestos de Fórmulas I, I_A , I_B , I_C e I_D como se describe en el presente documento (incluyendo cada realización descrita en el presente documento) o sales de los mismos, excepto que D es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros que está sustituido con J y 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 $-SF_5$. Preferiblemente, D es carbociclo C_5-C_6 , heterociclo de 5 a 6 miembros o biciclo de 6 a 12 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 . Más preferiblemente, 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 . Más preferiblemente, D es fenilo sustituido con 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 . Se prefieren R_A como se ha descrito anteriormente. En una realización, D es

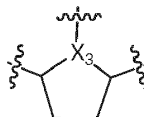


en la que cada R_N se selecciona independientemente entre R_D y preferiblemente es hidrógeno, y J es como se ha definido anteriormente y es preferiblemente carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R_A . En otra realización, D es

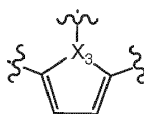


y J es carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A .

- Además, la presente invención presenta los compuestos de las Fórmulas I, I_A , I_B , I_C e I_D como se describen en el presente documento (incluyendo cada realización descrita en el presente documento, así como cuando D es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A como se ha descrito anteriormente en el presente documento), o sales de los mismos, excepto que X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A' . Los ejemplos específicos de X son como se ha descrito anteriormente, tales como



o



- en las que X_3 es N y está unido directamente a $-L_3-D$. Cada R_A' es independientemente R_A ; o alquilo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S o N y está opcionalmente sustituido con uno o más R_L . R_A es como se ha definido anteriormente. En una realización, cada R_A' es independientemente R_A ; o alquilo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre O, S o N, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. En otra realización, cada R_A' se selecciona independientemente entre R_A ; o alquilo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2, 3, 4 o 5 O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. En una realización más, cada R_A' se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_{10} , alqueniilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} , cada uno de los cuales contiene 0, 1, 2 o 3 O y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano.

En otro aspecto de la invención, cada R_A' es independientemente R_A o $-(R_X-R_Y)_N-(R_X-R_Y')$, en la que N es 0, 1, 2, 3, 4; cada R_X es independientemente O, S o N(R_B); cada R_Y es independientemente alquilenilo C_1-C_6 , alqueniilenilo C_2-C_6 o alquinilenilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; y R_Y' es independientemente alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6 , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano. R_A y R_B son como se han definido anteriormente. En una realización, cada R_X es O. Por ejemplo, cada R_A' se selecciona entre $-(O\text{-alquilenilo } C_1-C_6)_N-(O\text{-alquilo } C_1-C_6)$, en la que N preferiblemente es 0, 1, 2 o 3.

Además, la presente invención presenta los compuestos de las Fórmulas I, I_A , I_B , I_C e I_D como se describe en el presente documento (incluyendo cada realización descrita en el presente documento, así como cuando D es carbociclo C_3-C_{12} o heterociclo de 3 a 12 miembros sustituido con J y opcionalmente sustituido con uno o más R_A como se ha descrito anteriormente en el presente documento, o cuando X está opcionalmente sustituido con uno o más R_A' como se ha descrito anteriormente en el presente documento), en las que:

R_E se selecciona independientemente en cada caso entre $-O-R_S$, $-S-R_S$, $-C(O)R_S$, $-OC(O)R_S$, $-C(O)OR_S$, $-N(R_S R_S')$, $-S(O)R_S$, $-SO_2 R_S$, $-C(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)C(O)R_S'$, $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$, $-N(R_S)SO_2 R_S'$, $-SO_2 N(R_S R_S')$, $-$

- $N(R_S)SO_2N(R_S'R_S'')$, $-N(R_S)S(O)N(R_S'R_S'')$, $-OS(O)-R_S$, $-OS(O)_2-R_S$, $-S(O)_2OR_S$, $-S(O)OR_S$, $-OC(O)OR_S$, $-N(R_S)C(O)OR_S'$, $-OC(O)N(R_S R_S')$, $-N(R_S)S(O)-R_S'$, $-S(O)N(R_S R_S')$, $-P(O)(OR_S)_2$ 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 , haloalquinilo C_2-C_6 , $C(O)OR_S$ o $-N(R_S R_S')$; y
- R_S , R_S' y R_S'' están cada uno independientemente seleccionado 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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquileo C_1-C_6 - O -alquilo C_1-C_6 , o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; en las que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S , R_S' o R_S'' está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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 .
- Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales. Dependiendo del compuesto en particular, una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica aumentada en ciertas condiciones o una solubilidad deseada en agua o aceite. En algunos casos, una sal de un compuesto puede ser útil para el aislamiento o purificación del compuesto.
- Cuando se pretende administrar una sal a un paciente, preferiblemente, la sal es farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácidos, sales de adición de bases y sales de metal alcalino.
- Pueden prepararse sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, clases alifáticas, alifáticas, aromáticas, arilalifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, 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, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido b-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilito y undecanoato.
- Las sales de adición de bases 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, potasio, sodio o cinc. Los ejemplos no limitantes de sales orgánicas adecuadas pueden prepararse a partir de aminas terciarias y amina cuaternaria, tal como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico 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 aralquilo (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 acetnitrilo para formar, respectivamente, metanolato, etanolato o acetnitrilato).
- Los compuestos o sales de la presente invención también pueden usarse en forma de profármacos. Algunos profármacos son ésteres alifáticos o aromáticos obtenidos a partir de grupos ácidos en los compuestos de la invención. Otros son ésteres alifáticos o aromáticos de grupos hidroxilo o amino en los compuestos de la invención. Son profármacos preferidos, profármacos fosfato de grupos hidroxilo.
- Los compuestos de la invención pueden comprender átomos de carbono sustituidos asimétricamente, conocidos como centros quirales. Estos compuestos pueden existir, sin limitación, como estereoisómeros individuales (por ejemplo, enantiómeros individuales o diastereómeros individuales), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, una mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas. Los compuestos identificados en el presente

documento como estereoisómeros individuales pretenden describir compuestos que están presentes en una forma que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros (por ejemplo, sustancialmente libre de otros enantiómeros o diastereómeros). Por "sustancialmente libre", se refiere a que al menos el 80 % del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; preferiblemente, al menos el 90 % del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito; y más preferiblemente, al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % del compuesto en una composición es el estereoisómero descrito. Cuando no se especifica la estereoquímica de un carbono quiral en la estructura química de un compuesto, la estructura química pretende incluir compuestos que contienen ambos estereoisómeros del centro quiral.

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de esta invención pueden prepararse usando una diversidad de métodos conocidos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, síntesis estereoespecífica, separación cromatográfica de diastereómeros, resolución cromatográfica de enantiómeros, conversión de enantiómeros en una mezcla enantiomérica para dar diastereómeros, seguido de separación cromatográfica de los diastereómeros y regeneración de los enantiómeros individuales, y resolución enzimática.

Típicamente, la síntesis estereoespecífica implica el uso de materiales ópticamente puros (enantioméricamente puros) o sustancialmente puros ópticamente y adecuados, y reacciones sintéticas que no provoquen racemización o inversión de la estereoquímica en los centros quirales. Las mezclas de estereoisómeros de compuestos, incluyendo mezclas racémicas, resultantes de una reacción sintética pueden separarse, por ejemplo, por técnicas cromatográficas como se apreciará por aquellos con una habilidad normal en la técnica. Puede realizarse resolución cromatográfica de enantiómeros, usando resinas de cromatografía quiral, muchas de las cuales están disponibles en el mercado. En un ejemplo no limitante, un racemato se pone en solución y se carga en la columna que contiene una fase quiral estacionaria. Después, pueden separarse enantiómeros por HPLC.

También puede realizarse resolución de enantiómeros convirtiendo enantiómeros en una mezcla, en diastereómeros por reacción con auxiliares quirales. Los diastereómeros resultantes pueden separarse por cromatografía en columna o cristalización/recristalización. Esta técnica es útil cuando los compuestos que deben separarse contienen un grupo carboxilo, amino o hidroxilo que formará una sal o enlace covalente con el auxiliar quiral. Los ejemplos no limitantes de auxiliares quirales adecuados incluyen aminoácidos, ácidos carboxílicos orgánicos o ácidos organosulfónicos. Una vez que los diastereómeros se separan por cromatografía, los enantiómeros individuales pueden regenerarse. Con frecuencia, el auxiliar quiral puede recuperarse y usarse de nuevo.

Las enzimas, tales como esterasas, fosfatasa o lipasas, pueden ser útiles para la resolución de derivados de enantiómeros en una mezcla enantiomérica. Por ejemplo, un derivado de éster de un grupo carboxilo en los compuestos que deben separarse puede tratarse con una enzima que hidroliza selectivamente sólo uno de los enantiómeros en la mezcla. Después, el ácido enantioméricamente puro resultante puede separarse del éster sin hidrolizar.

Como alternativa, pueden prepararse sales de enantiómeros en una mezcla, usando cualquiera de los métodos adecuados conocidos en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido carboxílico con una base ópticamente pura adecuada, tal como alcaloides o fenetilamina, seguido de precipitación o cristalización/recristalización de las sales enantioméricamente puras. Pueden encontrarse métodos adecuados para la resolución/separación de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas, en ENANTIOMERS, RACEMATES, AN RESOLUTIONS (Jacques et al., 1981, John Wiley y Sons, Nueva York, NY).

Un compuesto de esta invención puede poseer uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados. Todos los isómeros de doble enlace, tales como los isómeros cis (Z) y trans (E), y mezclas de los mismos, pretenden quedar abarcados dentro del alcance de un compuesto enumerado, a menos que se indique otra cosa. Además, cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, un compuesto enumerado no se limita a ningún tautómero específico, si no que pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que podían separarse. La asimetría de torsión debida a rotaciones restringidas en torno a un sólo enlace asimétrico, por ejemplo a causa de un impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La invención abarca cada isómeros conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Determinados compuestos de la invención también pueden existir en forma zwitteriónica, y la invención abarca cada forma zwitteriónica de estos compuestos y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se describen generalmente en el presente documento usando nomenclatura convencional. Para un compuesto enumerado que tiene uno o más centros asimétricos, debe entenderse que todos los estereoisómeros del compuesto y mezclas de los mismos están abarcados en la presente invención, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos no limitantes de estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros, isómeros cis-trans. Cuando un compuesto enumerado existe en diversas formas tautoméricas, el compuesto pretende incluir todas las formas tautoméricas. Determinados compuestos se describen en el presente documento usando fórmulas generales que incluyen variables (por ejemplo, A, B, D, X, L₁, L₂, L₃, Y, Z, T, R_A o R_B).

A menos que se especifique lo contrario, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparece más de una vez en una fórmula se define independientemente cada vez que aparece. Si se describen restos como que se seleccionan "independientemente" entre un grupo, cada resto se selecciona independientemente de los otros. Por tanto, cada resto puede ser igual o diferente del otro resto o restos.

El número de átomos de carbono en un resto hidrocarbilo puede indicarse por el sufijo "C_x-C_y," donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el resto. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para ilustrarlo más, cicloalquilo C₃-C₆ se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Un sufijo unido a un sustituyente de múltiples componentes únicamente se aplica al primer componente que va justo delante del prefijo. A modo de ilustración, el término "carbociclilalquilo" contiene dos componentes: carbociclilo y alquilo. Por lo tanto, por ejemplo, carbociclil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆ se refiere a un carbociclilo C₃-C₆ unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C₁-C₆.

A menos que se especifique lo contrario, cuando un elemento de unión une dos elementos distintos en una estructura química representada, el componente descrito más a la izquierda del elemento de unión está enlazado al elemento de la izquierda en la estructura representada, y el componente descrito más a la derecha del elemento de unión está enlazado al elemento de la derecha de 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 de unión en una estructura representada es un enlace, entonces el elemento a la izquierda del elemento de unión está unido directamente al elemento a la derecha del elemento de unión por un enlace covalente. Por ejemplo, si una estructura química se representa por -L_S-M-L_S'- y M se selecciona como un enlace, entonces la estructura química será -L_S-L_S'-. Si dos o más elementos de unión adyacentes en una estructura representada son enlaces, entonces el elemento a la izquierda de estos elementos de unión está unido directamente al elemento a la derecha de estos elementos de unión mediante un enlace covalente. Por ejemplo, si una estructura química se representa 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'-. De forma análoga, si una estructura química se representa 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 una fórmula química se usa para describir un resto, la línea o líneas indican la porción del resto que tiene la valencia o valencias libres.

Si un resto se describe como que está "opcionalmente sustituido", el resto puede estar sustituido o sin sustituir. Si un resto se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho resto puede estar sin sustituir, o sustituido con hasta dicho número particular radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el resto, el que sea más bajo. Por lo 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 hasta únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heterociclo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible) estará opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si un nitrógeno de un amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta dos 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 únicamente hasta un radical distinto de hidrógeno.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces. Cada doble enlace carbono-carbono puede tener geometría cis o trans dentro del resto alquenilo, en relación a 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 ramificada y que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenileno incluyen -C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(H)=C(H)-CH₂-, -C(H)=C(H)-CH(CH₃)- y -CH₂-C(H)=C(H)-CH(CH₂CH₃)-.

El término "alquilo" se refiere a 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" representa una cadena de hidrocarbilo saturado divalente que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero sin limitación, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarbilo lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces. Los ejemplos no limitantes de alquinilo incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

- 5 El término "alquinileno" se refiere a un grupo hidrocarburo 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, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ y $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$.

- 10 El término "carbociclo" o "carbocíclico" o "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "cicloalquilo"), parcialmente saturado (por ejemplo, "cicloalquenilo" o "cicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "arilo") que no contiene ningún átomo heteroaromático de anillo. Los "átomos del anillo" o "miembros del anillo" son los átomos enlazados entre sí para formar el anillo o anillos. Un carbociclilo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos condensados o enlazados mediante puentes o espiroanillos. Un carbociclilo sustituido puede tener geometría cis o trans. Los ejemplos representativos de grupos carbociclilo incluyen, pero sin limitación, 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, adamantilo, decahidronaftalenilo, octahidroindenilo, ciclohexenilo, fenilo, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indenilo, isoindenilo, decalinilo y norpinanilo. Un grupo carbociclo puede estar unido al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono del anillo sustituible. Cuando un grupo carbociclo en un resto divalente que une dos elementos distintos en una estructura química representada (tal como A en la Fórmula I), el grupo carbociclo puede estar acoplado a los dos elementos distintos a través de dos átomos en el anillo 20 sustituibles cualesquiera. De forma análoga, cuando un grupo carbociclo es un resto trivalente que une tres elementos distintos en una estructura química representada (tal como X en la Fórmula 1), el grupo carbociclo puede estar acoplado a los tres elementos distintos a través de tres átomos en el anillo sustituibles cualesquiera, respectivamente.

- 25 El término "carbociclilalquilo" se refiere a un grupo carbociclilo adjunto al resto molecular precursor 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 adjunto al resto molecular precursor a través de alquileno C_1-C_6 .

- 30 El término "cicloalquenilo" se refiere a un resto carbociclilo parcialmente insaturado, no aromático que tiene cero miembros de anillo heteroaromáticos. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y octahidronaftalenilo.

- 35 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo carbociclilo saturado que contiene cero miembros del anillo heteroaromáticos. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decalinilo y norpinanilo.

- 40 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido, está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, "haloalquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo C_1-C_6 donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por 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 admitirse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, aquellos radicales halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

- 45 El término "heterociclo" o "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos saturado (por ejemplo, "heterocicloalquilo"), parcialmente insaturado (por ejemplo, "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquinilo") o completamente insaturado (por ejemplo, "heteroarilo") donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, nitrógeno, oxígeno o azufre), seleccionándose independientemente los átomos restantes en el anillo entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo puede ser, sin limitación, un solo anillo, dos anillos condensados, o anillos enlazado mediante puentes o espiro. Un grupo heterociclo puede estar unido al resto molecular precursor por medio de cualquier átomo o átomos de carbono o nitrógeno sustituibles en el grupo. Cuando un grupo heterociclo es un resto divalente que une dos elementos distintos en una estructura química representada (tal como A en la Fórmula I), el grupo heterociclo puede estar acoplado a los dos elementos 50 distintos a través de dos átomos en el anillo sustituibles cualesquiera. De forma análoga, cuando un grupo heterociclo es un resto trivalente que une tres elementos distintos en una estructura química representada (tal como X en la Fórmula I), el grupo heterociclo puede estar acoplado a los tres elementos distintos a través de cualquiera de los tres átomos en el anillo sustituibles, respectivamente.

- 60 Un heterociclilo puede ser, sin limitación, un monociclo que contenga un solo 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 "furanilo") 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-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo, tiomorfolinilo y diazepinilo.

Un heterociclilo también puede ser, sin limitación, un biciclo que contenga dos anillos condensados, tal como, por ejemplo, naftiridinilo (incluyendo [1,8]naftiridinilo y [1,6]naftiridinilo), 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 heterociclos benzocondensados, tales como indolilo, iso-indolilo, indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo" o indazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), benzoimidazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (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 "benzoisoxazolilo"), antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), 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), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzoisoxazinilo y 1,4-benzoisoxazinilo) y tetrahidroisoquinolinilo.

Un heterociclilo también puede ser, sin limitación, un sistema de anillos espiro, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo.

Un heterociclilo puede comprender uno o más átomos de azufre como miembros del anillo; y en algunos casos, el átomo o átomos de azufre se oxidan para dar SO o SO₂. El heteroátomo o heteroátomos de nitrógeno en un heterociclilo puede estar cuaternizado o no, y puede estar oxidado o no en N-óxido. Además, el heteroátomo o heteroátomos de nitrógeno pueden estar o no N-protegidos.

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

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de cada sustancia activa que es suficiente para mostrar un beneficio significativo al paciente, por ejemplo, una reducción en la carga viral.

El término "profármaco" se refiere a derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y se vuelven, mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas, los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Un profármaco de un compuesto puede formarse de manera convencional por reacción de un grupo funcional del compuesto (tal como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo). A menudo, los profármacos ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejido o liberación retardada en mamíferos (véase, Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos para los profesionales de la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del compuesto ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina adecuada. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, formiato, benzoato u otros derivados acilados de alcohol o grupos funcionales de amina dentro de los compuestos de la invención.

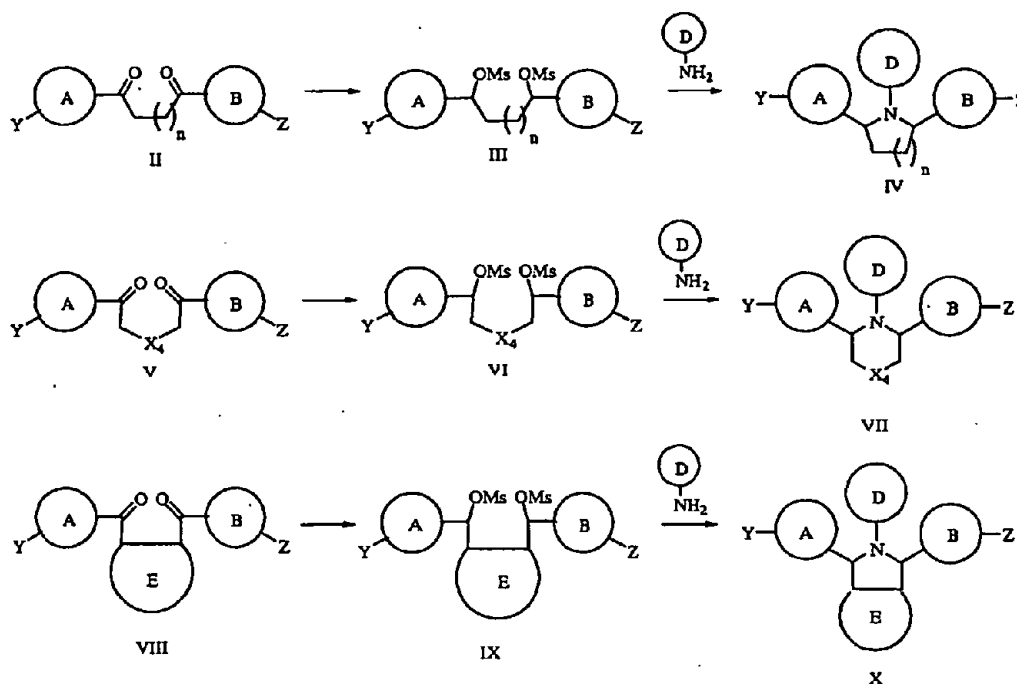
El término "solvato" se refiere a la asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, tanto orgánicas como inorgánicas. A menudo, esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "grupo protector N" o "N-protegido" se refiere a aquellos grupos capaces de proteger un grupo amino frente a reacciones indeseadas. Se describen grupos protectores de N de uso común 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 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 (tritol-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-tricloroetoxicarbonilo, 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 de N preferidos incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz).

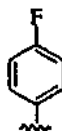
Los siguientes esquemas de reacción están relacionados con la invención, únicamente en la medida en que producen compuestos de la invención de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Los esquemas de reacción también incluyen procedimientos para preparar compuestos ilustrados que no entran dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando una diversidad de métodos. Como ejemplo no limitante, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema I, partiendo de compuestos de Fórmula II (por ejemplo, n = de 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 preferiblemente H o R_E como se ha definido anteriormente, tal como alquilo C_1 - C_6 , un carbociclo o heterociclo de 3 a 12 miembros, $-C(O)R_s$, $-C(O)OR_s$, $-C(O)N(R_sR_s')$, $-SO_2N(R_sR_s')$, $-S(O)_2OR_s$, $-S(O)OR_s$, $-8(O)N(R_sR_s')$), 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 han descrito anteriormente. Las 1,4-dicetonas II, V y VIII pueden reducirse en los 1,4-dioles usando los métodos que se describen más adelante, y los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso resultantes pueden convertirse en los dimesilatos III, VI o IX, o como alternativa, en ditriflatos, ditosilatos o dihaluros por los métodos descritos más adelante. Los dimesilatos III, VI y IX, ditriflatos, ditosilatos o dihaluros pueden hacerse 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 más adelante para dar los productos, L₁ y L₂ pueden introducirse fácilmente en las Fórmulas II, V y VIII, como apreciarán los expertos en la materia a la luz de la presente divulgación. De forma análoga, puede usarse D-L₃-NH₂ en lugar de D-NH₂, como apreciarán los expertos en la materia.



Esquema I

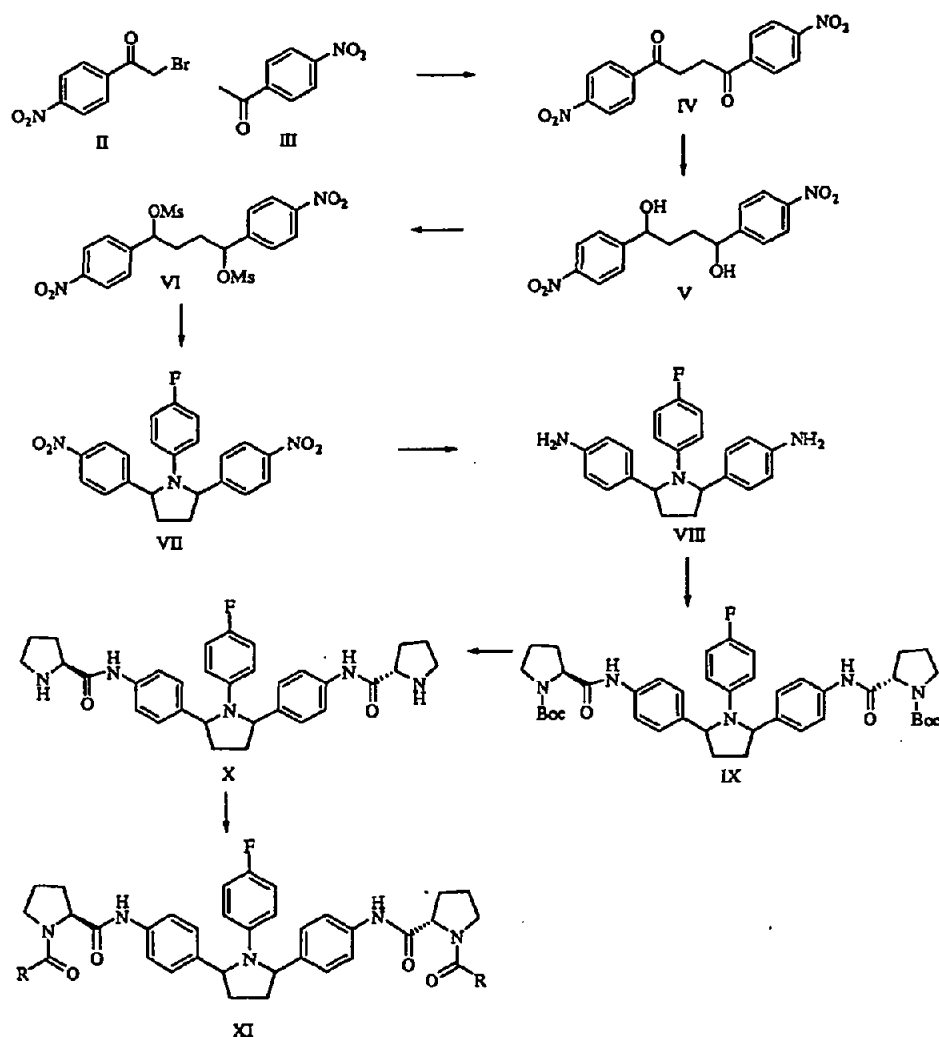
Como otro ejemplo no limitante, los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse partiendo de compuestos de Fórmula II y Fórmula III como se muestra en el Esquema II. Las 1,4-dicetonas, tales como la Fórmula IV, pueden prepararse usando métodos conocidos (véase Nevar, et al., *Synthesis*: 1259-1262 (2000)), tal como la reacción de α -bromocetonas, tales como la Fórmula II, con metil cetonas, tales como la Fórmula III, en presencia de un ácidos de Lewis adecuado, tal como ZnCl_2 o $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. Las 1,4-dicetonas IV pueden reducirse en los 1,4-dioles, tales como V, por la acción de NaBH_4 , LiAlH_4 o DIBAL. Como alternativa, la reducción enantioselectiva de 1,4-dicetonas, tales como la Fórmula IV, puede realizarse por analogía con métodos referidos (véase Chong, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 6:409-418 (1995), Li, et al., *Tetrahedron* 63:8046-8053 (2007), Aldous, et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 11:2455-2462 (2000), Masui, et al., *Synlett*: 273-274 (1997), Jing, et al., *Adv. Synth. Catal.* 347:1193-1197 (2005), Sato, et al., *Synthesis*: 1434-1438 (2004)), tal como reducción con (-) o (+)-diisopinocaneolcloroborano (DIP-cloruro), con borano y un catalizador de oxazaborolidina, o con hidrogenación asimétrica, en presencia de un catalizador de Rutenio (II) adecuado, tal como $[\text{RuCl}_2\{(\text{R})\text{-BINAP}\}(\text{R,R})\text{-DPEN}]$ (BINAP=2,2'-bis(diarilfosfino)-1,1'-binaftilo; cDPEN=1,2-difeniletildiamina). Los 1,4-dioles V racémicos, enantioméricamente enriquecidos, o meso resultantes pueden hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para proporcionar el dimesilato de Fórmula VI. Como alternativa, la Fórmula V puede convertirse en un ditriflato o ditosilato por la acción de cloruro de p-toluenosulfonilo o anhídrido trifílico, o en un dihaluro, tal como un dibromuro o dicloruro, por 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 puede hacerse reaccionar con una amina, tal como 4-fluoroanilina (como se muestra a modo de ilustración en el Esquema II), con o sin un codisolvente, tal como DMF, de temperatura ambiente a 100°C , para dar las pirrolidinas, tales como la Fórmula VII. Además de 4-fluoroanilina, pueden hacerse reaccionar aminas alternativas con el dimesilato de Fórmula VI, incluyendo, pero sin limitación, anilina, 3,5-difluoroanilina, 3,4-difluoroanilina, 3-fluoroanilina, 4-trifluorometilanilina, 4-cloroanilina, heteroarilaminas, alquilaminas, cicloalquilaminas, bencilaminas sustituidas o alilamina. El dinitro de Fórmula VIII puede reducirse en los diamino de Fórmula VIII usando Fe, en presencia de NH_4Cl , HCl o ácido acético, o por tratamiento con agente de reducción hidruro, tal como borohidruro sódico (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 puede reducirse para dar el producto de Fórmula VIII por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. La diamina de Fórmula VIII puede hacerse reaccionar con un ácido de prolina adecuadamente protegido (se muestra Boc, aunque puede sustituirse por Cbz, Troc o Fmoc), en presencia de un reactivo 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 de amina, tal como base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar la Fórmula IX. La retirada de los grupos protectores Boc para dar X puede conseguirse por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante acoplamiento de la Fórmula X con un ácido preferido, usando los reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales y las condiciones descritas anteriormente. Como alternativa, la diamina VIII puede hacerse reaccionar con una prolina N-sustituida, en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU, T_3P o EBPT, en un disolvente, tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o sin la adición de una base de amina, tal como base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar directamente compuestos de la presente invención (Fórmula XI),



en cada Fórmula dentro del Esquema II puede reemplazarse por



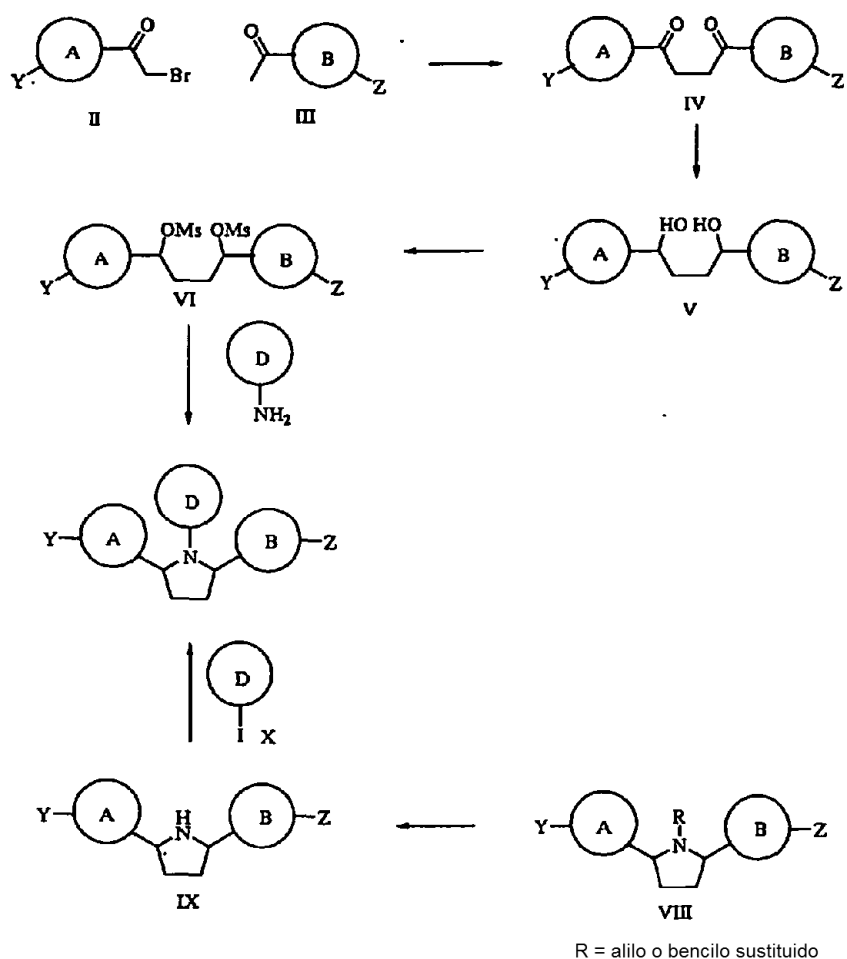
donde D se ha definido anteriormente, y dichos compuestos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema II (incluyendo preparar el compuesto XI directamente a partir del compuesto VIII).



Esquema II

Como otro ejemplo no limitante más, los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse partiendo de compuestos de Fórmula II y Fórmula III, como se muestra en el Esquema III, donde A, B, D, Y y Z son como se han descrito anteriormente, usando condiciones similares a las descritas anteriormente para la preparación de IV en el Esquema II. De forma análoga, la 1,4-dicetona IV resultante puede reducirse en los 1,4-dioles V usando los métodos descritos anteriormente para el Esquema II. Los 1,4-dioles racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso resultantes pueden convertirse en el dimesilato VI, o como alternativa en un ditriflato, ditosilato o dihaluro, por los métodos descritos anteriormente. El dimesilato VI, ditriflato, ditosilato o dihaluro puede hacerse 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 dar los compuestos desvelados en el presente documento. Como alternativa, compuestos, tales como VIII, donde R es un grupo, tal como alilo, 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, pueden tratarse con reactivos útiles para la retirada del grupo R (catalizador de rodio, tal como $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ para R = alilo, tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl, para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenólisis con un catalizador de Pd, para R = bencilo sustituido) para generar compuestos, tales como IX. La amina IX puede hacerse reaccionar con un haluro de arilo o triflato, tal como X (se muestra yoduro a modo de ilustración) empleando la reacción Buchwald-Hartwig, en presencia de un catalizador de paladio (tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un ligando fosfina (tal como trifenilfosfina o XantPhos) y una base (tal como bis(trimetilsilil)amida sódica, *tert*-butóxido potásico o K_3PO_4) para dar los productos. Como alternativa, los compuestos pueden obtenerse por reacción de IX con un aldehído o cetona a través de aminación reductora, en presencia de un agente de reducción hidruro, tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico (con o sin la adición de un ácido, tal como ácido acético), en un disolvente, tal como etanol, tolueno, THF o diclorometano. Como alternativa, la aminación reductora puede realizarse mediante el uso de hidrogenación, en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino, o níquel Raney. Como alternativa, la amina IX puede reaccionar con reactivos electrófilos, tales como haluros de alquilo, o con arilo electrófilo (haluros y triflatos de

arilo y heteroarilo con una falta de electrones adecuada) a través de reacciones de sustitución aromática nucleófila para dar los compuestos producto.

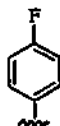


Esquema III

- 5 Como un ejemplo no limitante adicional, los compuestos pueden prepararse partiendo de compuestos de Fórmula II y Fórmula III como se muestra en el Esquema IV, donde X₅ en la Fórmula II y la Fórmula VIII representa un halógeno (por ejemplo, Cl, Br o F) o un grupo nitro. Las 1,4-dicetonas, tales como IV, pueden prepararse usando métodos conocidos descritos anteriormente para la preparación de IV para el Esquema II. Las 1,4-dicetonas IV pueden reducirse en los 1,4-dioles, tales como V, por la acción de NaBH₄, LiAlH₄ o DIBAL. Como alternativa, la reducción
- 10 enantioselectiva de 1,4-dicetona, tal como IV, puede realizarse por los métodos descritos anteriormente para la preparación de V para el Esquema II. Los 1,4-dioles V racémicos, enantioméricamente enriquecidos o meso resultantes pueden hacerse reaccionar con cloruro de metansulfonilo para proporcionar el dimesilato VI. Como alternativa, V puede convertirse en un ditriflato o ditisilato por los métodos descritos anteriormente para el Esquema II. El dimesilato, ditriflato, ditisilato o dihaluro puede hacerse 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 dar VII.
- 15 Cuando X₅ en la Fórmula VII es nitro, los grupos nitro pueden reducirse en el producto tetraamino IX usando Fe en presencia de NH₄Cl, HCl o ácido acético, o con un agente de reducción hidruro, tal como borohidruro sódico (con o sin la adición de una sal de metal de transición, tal como BiCl₃, SbCl₃, NiCl₂, Cu₂Cl₂, o CoCl₂), en un disolvente, tal como etanol o THF. Como alternativa, VII (X₅ = nitro) puede reducirse para dar el producto IX por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como un catalizador de paladio o platino o níquel Raney. Como alternativa, los compuestos VII, donde X₃ = halógeno, pueden hacerse reaccionar con amoníaco (R = H) o una amina que porte un grupo protector adecuado (R = bencilo sustituido, tal como 4-metoxibencilo o 2,4 dimetoxibencilo o R = alilo). Los productos resultantes VIII pueden tratarse con un reactivo útil para la retirada del grupo protector R
- 20 (catalizador de rodio, tal como Rh(Ph₃P)₃Cl para R = alilo, tratamiento con un ácido, tal como TFA o HCl para R = 4-metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, hidrogenólisis con un catalizador de Pd para R = bencilo sustituido) para dar el producto IX. La Fórmula IX puede hacerse reaccionar con un ácido de prolina adecuadamente protegido (se muestra Boc, aunque puede sustituirse por Cbz, Troc o Fmoc), en presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como EDAC/HOBT, PyBOP, HATU o DEBPT, en un disolvente, tal como THF, DMF, diclorometano o DMSO, con o
- 25

sin la adición de una base de amina, tal como base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina, para dar X en forma de una mezcla de los productos de amida. La conversión en el compuesto de benzoimidazol XI puede conseguirse calentando X en ácido acético (50-100 °C). Como alternativa, XI puede prepararse por reacción de IX con un aldehído, seguido de tratamiento con un oxidante, tal como Cu(OAc)₂ o MnO₂ (véase Penning, et al., Bioorg. Med. Chem. 16:6965-6975 (2008)). Después de la retirada de los grupos protectores Boc de XI (conseguida por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico), los compuestos pueden prepararse acoplado la diamina resultante XII con una acido preferido, usando los reactivos de acoplamiento de péptidos convencionales y las condiciones descritas anteriormente para el Esquema II.

10

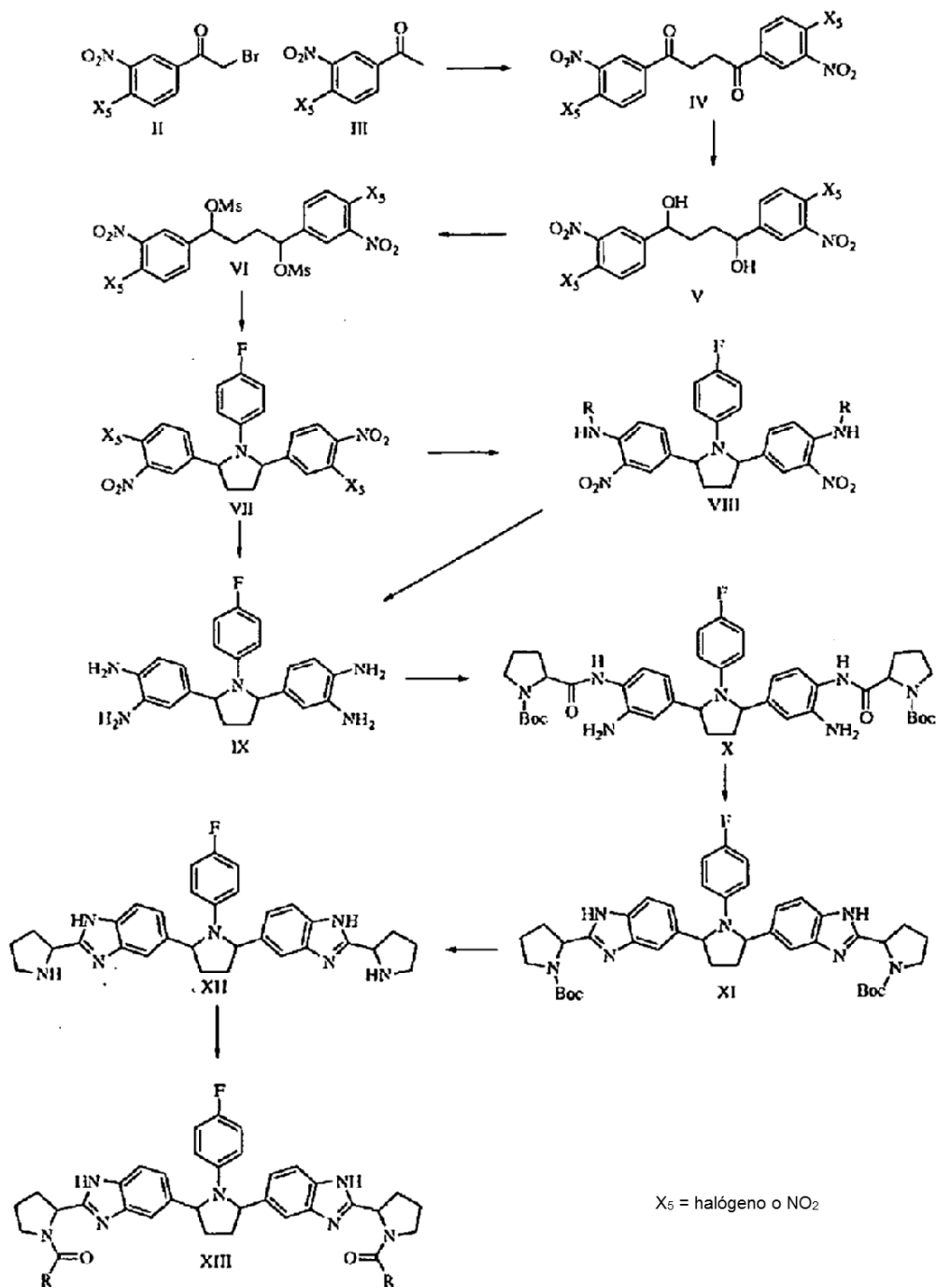


en cada Fórmula dentro del Esquema IV puede reemplazarse por

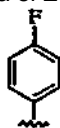


15

donde D se ha definido anteriormente, y dichos compuestos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema IV.



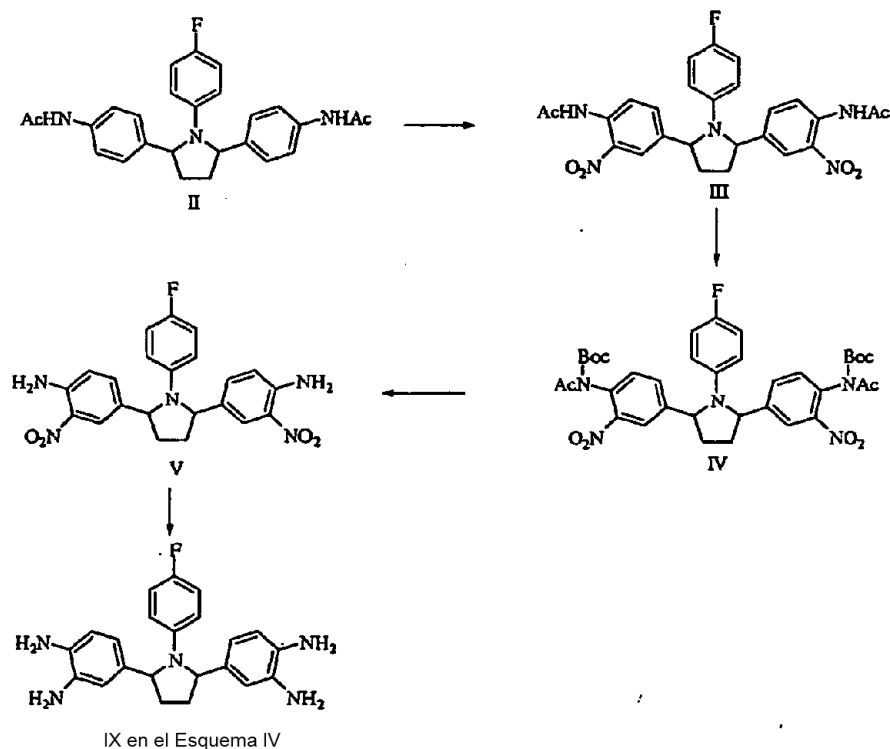
Como alternativa IX en el Esquema IV pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula II como se muestra en el Esquema V. El compuesto VIII del Esquema II pueden tratarse con un agente de acilación, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, para dar el compuesto II (Esquema V). La nitración del compuesto II para proporcionar III puede conseguirse usando métodos conocidos, tales como tratamiento con ácido nítrico o nitrato potásico, en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico o tratamiento con NO₂BF₄. La retirada del grupo protector de acetamida puede conseguirse por tratamiento con Boc anhídrido en presencia de DMAP para dar IV, seguido de tratamiento secuencial de IV con hidróxido (tal como NaOH, KOH o LiOH) para retirar el grupo acetilo y un ácido fuerte, tal como TFA o HCl para retirar el grupo protector Boc. Los grupos nitro en V pueden reducirse en grupos amino usando los métodos descritos anteriormente para el Esquema IV.



en cada Fórmula dentro del Esquema V puede reemplazarse por

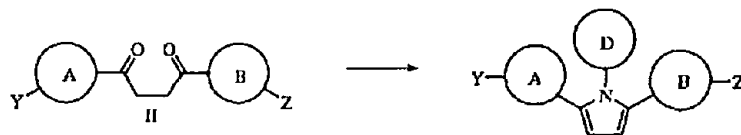


donde D se ha definido anteriormente, y dichos compuestos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema V.



Esquema V

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



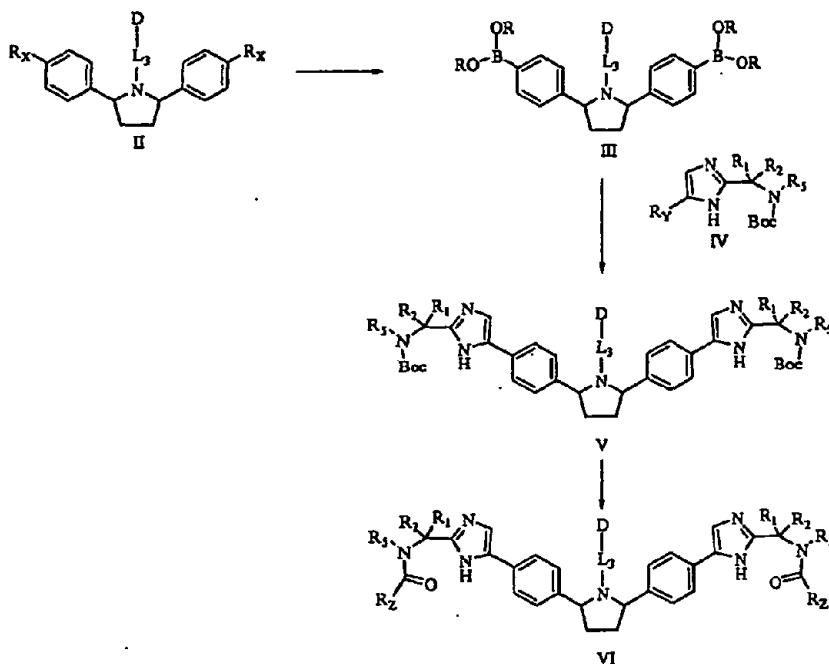
Esquema VI

Como un ejemplo no limitante adicional, los compuestos pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula II como se muestra en el Esquema VIII. Un compuesto de Fórmula II, donde R_x es un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, o un triflato o un nonaflato puede convertirse en un ácido borónico o éster tal como la Fórmula III, donde R es hidrógeno, metilo, etilo o un éster de pinacolato cíclico. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula II puede transformarse en un compuesto de III por tratamiento con pinacol-borano en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)paladio (0), y un ligando, tal como, por ejemplo, tri-*t*-butilfosfina, en disolventes, tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano o tolueno, a temperaturas que varían de ambiente a aproximadamente 130 °C. Como alternativa, el compuesto II puede hacerse reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, CombiPhos-Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, USA), aducto de 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 potásico, en disolventes, tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 130 °C para dar el compuesto III. Como alternativa, un compuesto de Fórmula II puede hacerse reaccionar con un reactivo de organolitio, tal como n-BuLi, sec-BuLi o t-BuLi, seguido de reacción con borato de trimetilo o borato de trietilo, para dar un compuesto de Fórmula III.

Un compuesto de Fórmula III en el Esquema VII puede acoplarse con un compuesto de Fórmula IV, donde R_Y es un halógeno, tal como bromo, cloro o yodo, en condiciones de 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(dibencilidinoacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio o aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno] paladio (II) diclorometano; base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, fosfato potásico, t-butoxido potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio o fluoruro de cesio; y un disolvente, tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos calentados en el intervalo de temperaturas de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C.

La retirada de los grupos protectores Boc de V puede conseguirse por tratamiento con un ácido, tal como TFA, HCl o ácido fórmico. Los compuestos, tales como VI pueden prepararse por acoplamiento de los compuestos amino resultantes con un ácido preferido, usando los reactivos de acoplamiento de péptidos resultantes, tales 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 de amina, tal como base de Hunig, piridina, 2,6-lutidina o trietilamina. Cada R_2 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 como se han definido anteriormente).



Esquema VI

Como otro ejemplo no limitante, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema VIII, partiendo del compuesto de Fórmula II, escindiendo inicialmente el diol de forma oxidativa, seguido de hidrólisis del ácido del acetónido posterior. Después, este intermedio de dialdehído se trata con un boronato de arilo o ácido arilborónico (compuesto IV donde A e Y son como se han descrito previamente, o el compuesto VII) y la anilina III (donde W es R_M o J, y R_M y J son como se han definido anteriormente) dando como resultado la formación de la Fórmula V o la Fórmula VIII, respectivamente. La Fórmula V puede derivatizarse desprotonando los grupos hidroxilo con una base fuerte, tal como hidruro sódico, butilitio o hidruro potásico, seguido de alquilación con R_S -halógeno. Como alternativa, la Fórmula VIII puede desprotonarse con una base fuerte (por ejemplo, hidruro sódico) y alquilarse con R_S -halógeno de la misma forma, seguido de hidrólisis del ácido de los grupos protectores de fenol. La sulfonilación de los fenoles con fluoruro de nonafluorobutilsulfonilo en presencia de un agente neutralizante, tal como carbonato potásico, en un disolvente aprótico polar, tal como DMF, seguido de 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 potásico, en un disolvente orgánico, tal como dioxano. La Fórmula X se derivatiza adicionalmente para dar 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 sódico, en una mezcla de tolueno y etanol. R_S es como se ha definido

anteriormente,

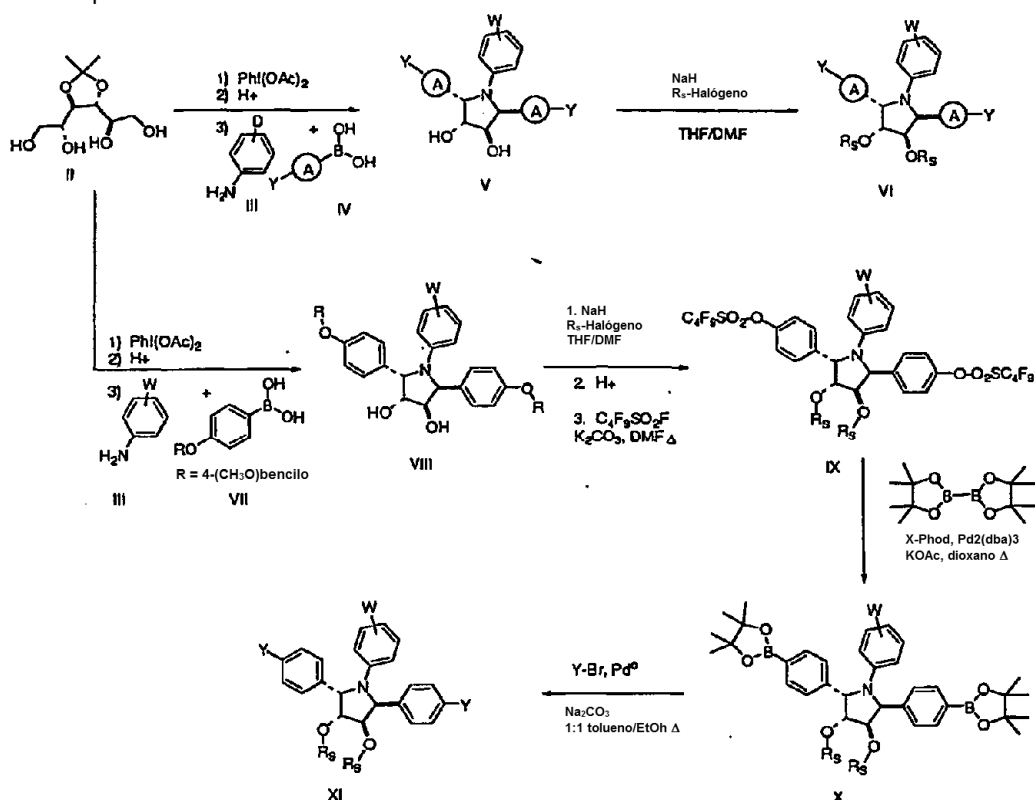


en cada Fórmula dentro del Esquema VIII puede reemplazarse por



5

donde D se ha definido anteriormente, y dichos compuestos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema VIII.

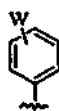


Esquema VIII

10

Como otro ejemplo no limitante más, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el Esquema IX partiendo de los compuestos de Fórmula II y Fórmula III. El ácido carboxílico de Fórmula III se activa para el acoplamiento usando reactivos, tales como cloroformiato de isobutilo, DCC, EDAC o HATU, en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Después de la activación, la dianilina de Fórmula II se añade a la reacción, con el aislamiento de un intermedio de amida, que se calienta en ácido acético, preferiblemente a 60 °C, para producir el compuesto de Fórmula IV. El benzoimidazol de Fórmula IV se trata con SEM-Cl, en presencia de una base, en un disolvente aprótico, tal como THF, produciendo dos regioisómeros de benzoimidazol protegido V. Los ésteres boronatos VI se producen calentando la Fórmula V con bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador de paladio, tal como PdCl2(dppf), X-Phos y una base, tal como acetato potásico en un disolvente orgánico, tal como dioxano. El calentamiento produce ambos regioisómeros de benzoimidazol VI. El diol VII se escinde de forma oxidativa, seguido de posterior hidrólisis ácida del acetónido. Después, este intermedio se trata con un boronato de arilo VI y la anilina VIII (donde W es R_M o J, y R_M y J son como se han definido anteriormente) dando como resultado la formación de los regioisómeros de 3 benzoimidazol de Fórmula IX. La Fórmula X se produce desprotonando los grupos hidroxilo con una base fuerte, tal como hidruro sódico, butillitio o hidruro potásico, seguido de alquilación con R_S-halógeno, seguido de hidrólisis ácida de la pirrolidina y grupos protectores de benzoimidazol, preferiblemente, por tratamiento con un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente alcohólico, tal como metanol. El ácido carboxílico R₂-COOH se activa para el acoplamiento usando reactivos, tales como cloroformiato de isobutilo, DCC, EDAC o HATU, en presencia de una base orgánica, tal como diisopropiletilamina. Después de la activación, la Fórmula X se añade a la reacción, con el aislamiento de Fórmula XI.

25

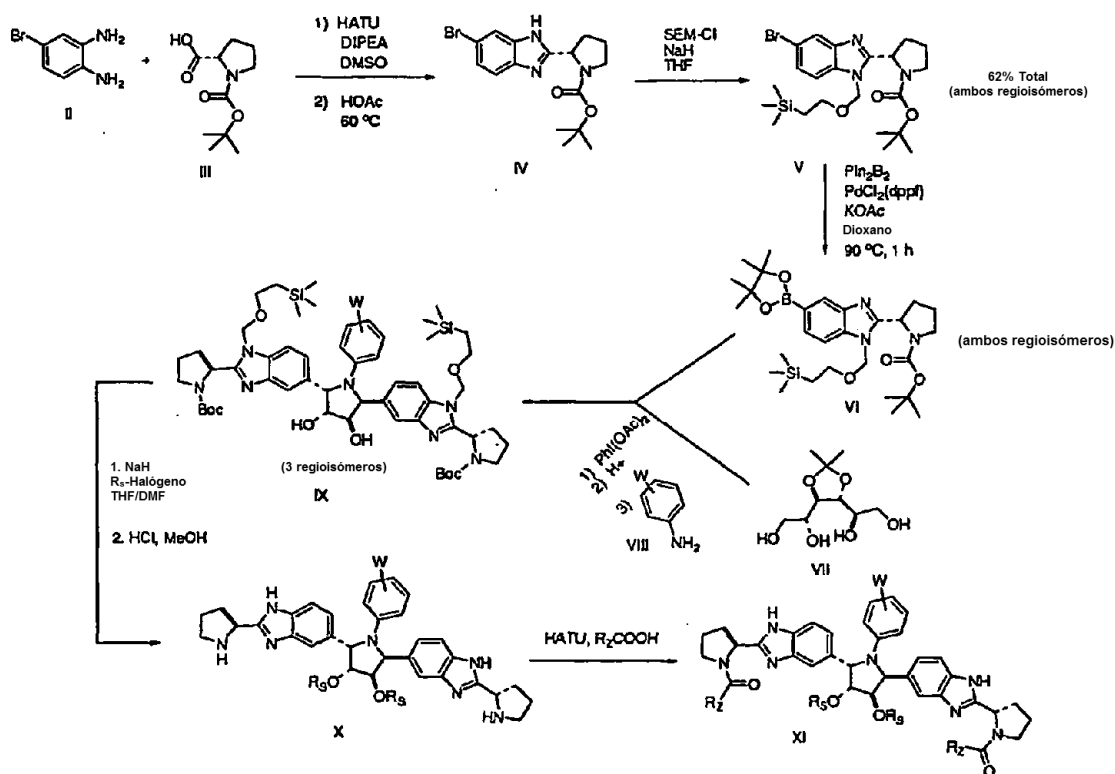


en cada Fórmula dentro del Esquema IX puede reemplazarse por



5

donde D se ha definido anteriormente, y dichos compuestos pueden prepararse fácilmente de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema IX.



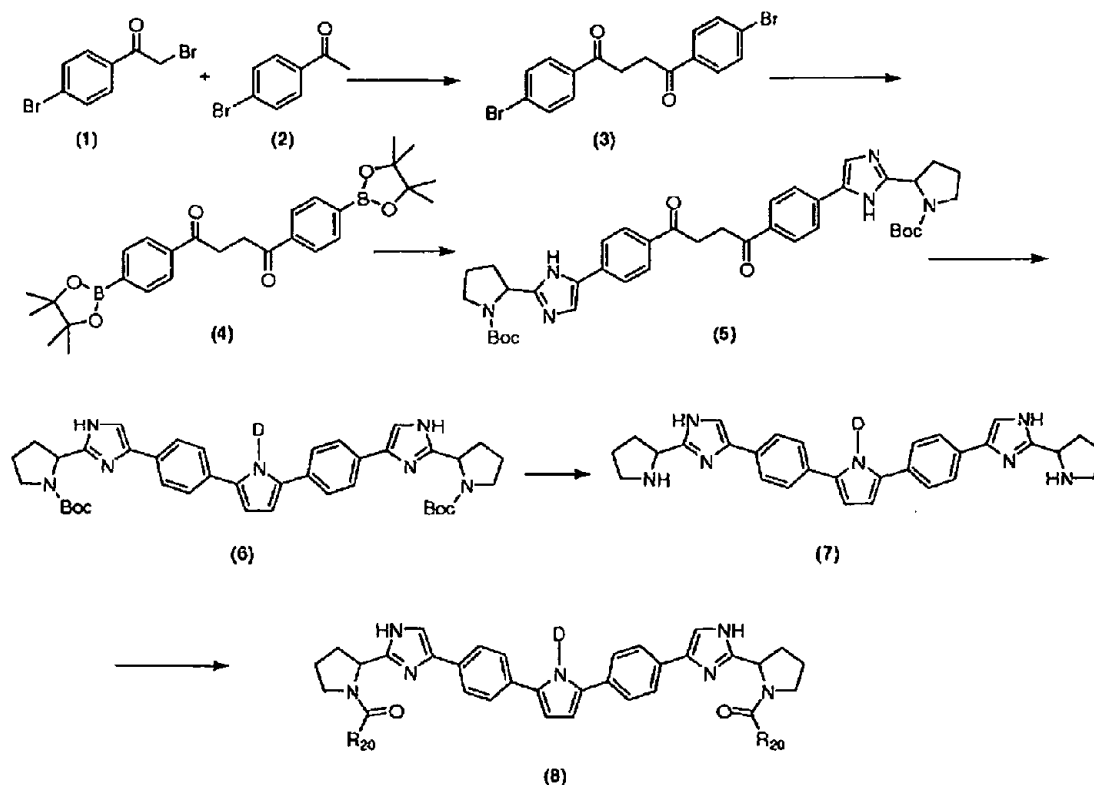
Esquema IX

10

Los compuestos de fórmula general (8), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema X. La bromoalquilcetona (1) puede hacerse reaccionar con una arilalquilcetona (2) usando las condiciones mediadas por ácido de Lewis, descritas anteriormente en el Esquema II, para dar la diarildicetona (3). La dicetona (3) puede convertirse en el bisboronato (4) por reacción con bis(pinacoato)diborano, en presencia de una base, tal como acetato potásico, un catalizador, tal como $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$, en un disolvente, tal como DMSO, dimetoxietano o dioxano con calentamiento a entre 60-100 °C. El bisboronato (4) puede convertirse en el intermedio (5) por reacción de Suzuki usando, de una manera análoga, las condiciones de Suzuki descritas en el Esquema VII. El intermedio (5) puede convertirse en (6) por reacción con una amina D-NH₂ en condiciones análogas a las descritas en el Esquema VI. Por ejemplo, la reacción de (5) con D-NH₂ 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 intermedios de estructura general (6). Los compuestos (6) pueden convertirse en compuestos de las fórmulas generales (7) y después (8) usando, de una manera análoga, los métodos descritos en el Esquema VII.

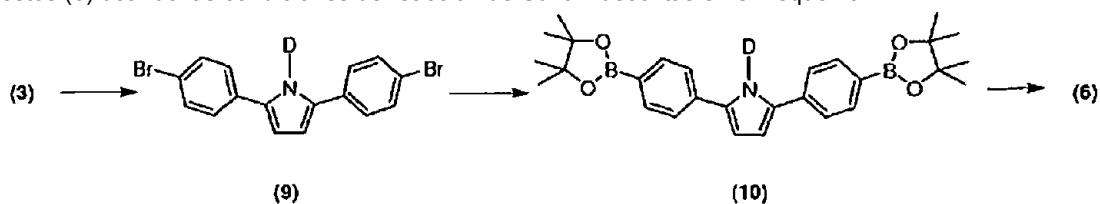
15

20



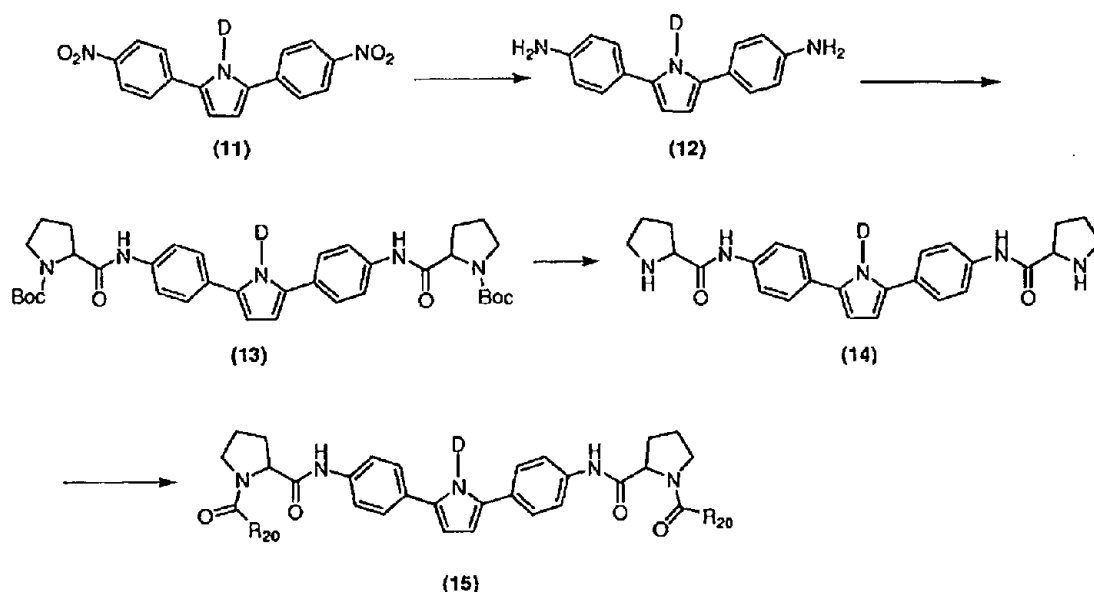
Esquema X

Los intermedios (6) también pueden representarse usando la ruta representada en el Esquema XI. El intermedio (3) puede hacerse reaccionar con una amina D-NH₂ usando, de una manera análoga, las condiciones descritas en los Esquemas VI y X para proporcionar los intermedios (9), que pueden convertirse en (10) usando, de manera análoga, condiciones como se han descrito anteriormente en el Esquema X; y (10), a su vez, puede convertirse en los compuestos (6) usando las condiciones de reacción de Suzuki descritas en el Esquema VII.



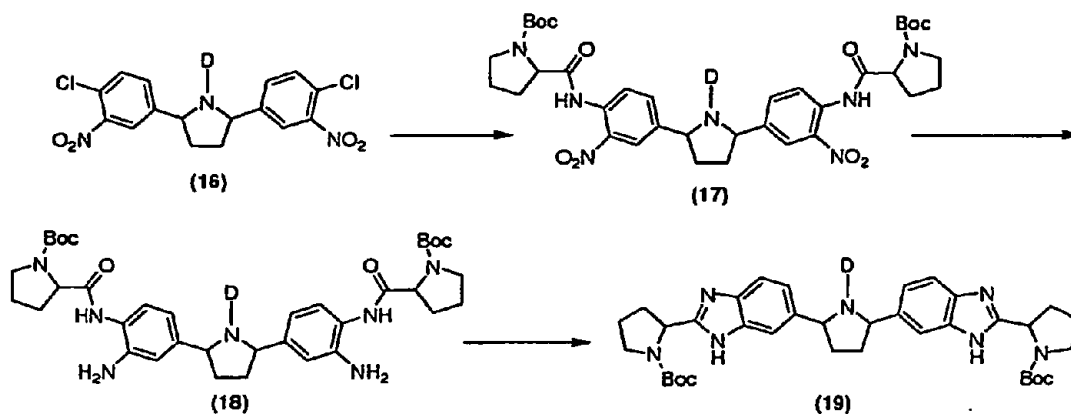
Esquema XI

Los compuestos de fórmula general (15), donde R₂₀ es -L_S'-M'-L_S''-R_D y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XII. Los compuestos (11) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos para convertir (3) en (9), usando condiciones generales como las descritas en el Esquema VI, tal como hacer reaccionar una nitrofenildicetona adecuada con una amina D-NH₂ con calentamiento en ácido acético a una temperatura de aproximadamente 70 °C. Los compuestos (11) pueden convertirse en (12) usando las condiciones de reducción descritas en el Esquema II. Los compuestos (12) pueden convertirse secuencialmente en compuestos de las fórmulas generales (13), (14) y (15) usando, de una manera análoga, los métodos descritos anteriormente en el Esquema II.



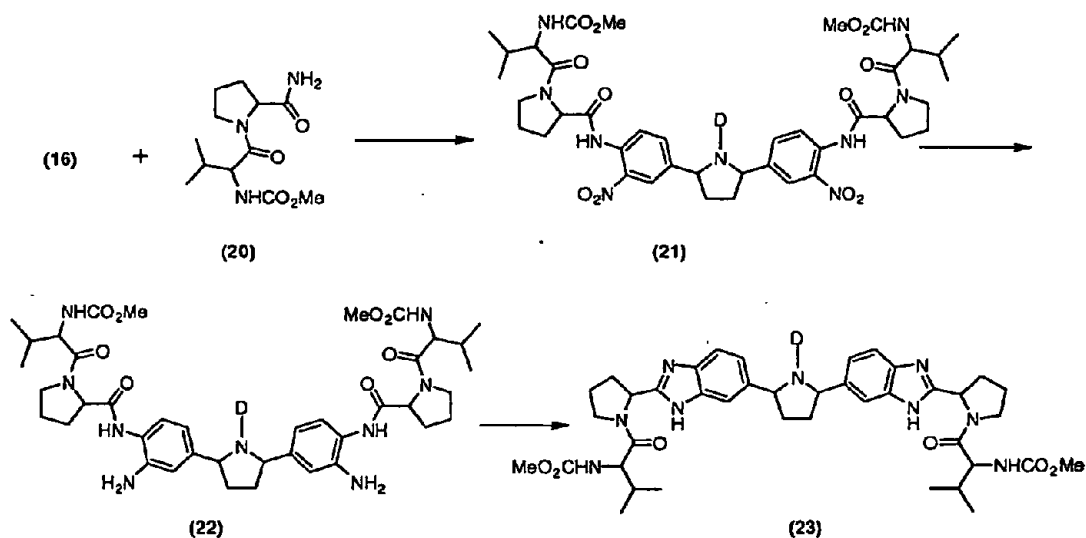
Esquema XII

Los compuestos de fórmula general (19), donde D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XIII. Los compuestos de fórmula general (16) pueden convertirse en compuestos de fórmula general (17) usando una reacción de Buchwald con 2-carbamoylpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo. Esta reacción de Buchwald puede realizarse 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 a aproximadamente 80-120 °C. El intermedio (17) puede reducirse en (18) y ciclarse en (19) usando, de una manera análoga, las condiciones descritas de forma general en el Esquema IV. Los compuestos (19) pueden hacerse reaccionar adicionalmente como se ilustra en el Esquema IV para proporcionar los compuestos producto.



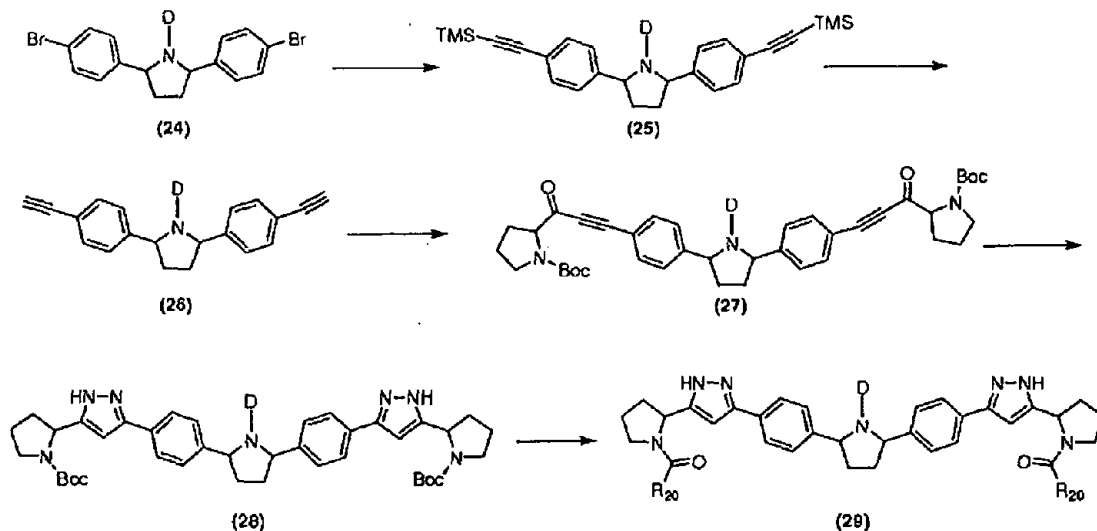
Esquema XIII

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



Esquema XIV

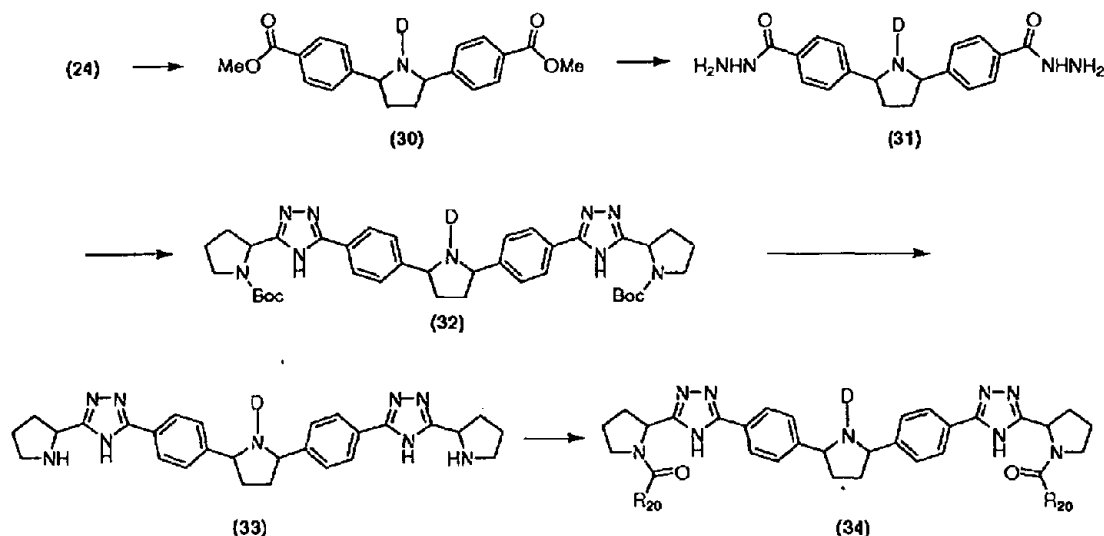
Los compuestos de fórmula general (29), donde R_{20} es $-L_S^1-M^1-L_S^2-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XV. Los compuestos de fórmula (24) pueden convertirse en compuestos de fórmula (25) (reacción de Sonogashira) por reacción con trimetilsililacetileno, un catalizador de paladio (por ejemplo, cloruro de bis(trifenil-fosfina)paladio (II)), un catalizador de cobre (por ejemplo, yoduro de cobre (I)) y una base (por ejemplo, trietilamina) donde también puede usarse una base de amina como disolvente. Los compuestos (25) pueden destilarse en los compuestos (26) por reacción con una fuente de fluoruro (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio), en un disolvente, tal como THF. Los compuestos (26) pueden convertirse en los compuestos (27) por formación del dianión de (26) con *n*-butilitio y posterior reacción con una amida de Weinreb (por ejemplo, *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-prolin-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida). Esta reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como THF o dimetoxietano. Los compuestos (27) pueden convertirse en los compuestos (28) por reacción con hidrazina, en un disolvente, tal como etanol. Los compuestos (28) pueden convertirse en los compuestos (29) usando los métodos descritos de forma general en los Esquemas anteriores.



Esquema XV

Los compuestos de fórmula general (34), donde R_{20} es $-L_S^1-M^1-L_S^2-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XVI. Los compuestos (24) pueden convertirse en los compuestos (30) por reacción de (24) con CO(g) a presión (aprox. 0,41 MPa (60 psi)) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, $PdCl_2(dppf)$) en metanol como disolvente y con calentamiento a aproximadamente 100 °C. Los compuestos (30) pueden convertirse en los compuestos (31) por reacción con hidrazina en un disolvente, tal como metanol, con calentamiento a aproximadamente 60-80 °C. Los compuestos (31) pueden convertirse en los compuestos (32) por reacción con *N*-Boc-2-ciano-pirrolidina, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato

potásico) en un disolvente, tal como butanol y con calentamiento a aproximadamente 150 °C con irradiación en un reactor de microondas. Los compuestos (32) pueden desprotegerse para dar los compuestos (33) y acilarse para dar (34) usando, de una manera análoga, las condiciones descritas de forma general en los Esquemas anteriores.

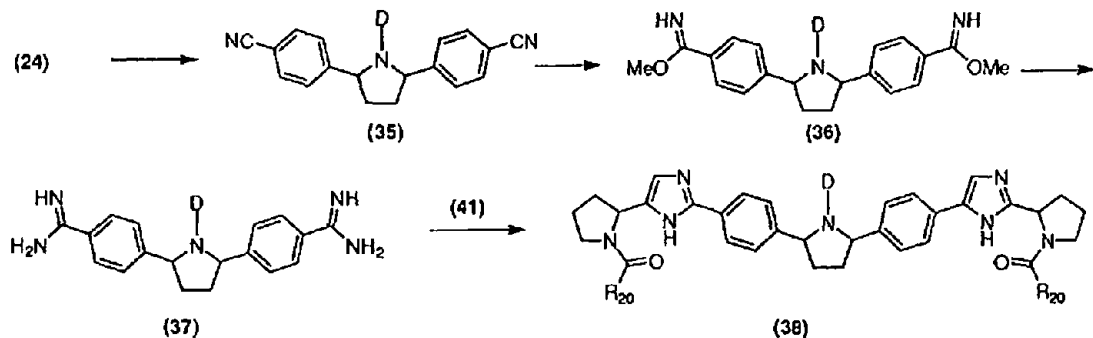


Esquema XVI

5

Los compuestos de fórmula general (38), donde R₂₀ es -L_S'-M'-L_S"-R_D y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XVII. Los compuestos de fórmula (24) pueden convertirse 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) pueden convertirse en los compuestos (36) por reacción con HCl(g) en metanol anhidro a 0 °C, con calentamiento a temperatura ambiente. Los compuestos (36) pueden convertirse en los compuestos (37) por reacción con NH₃(g) en metanol anhidro a 0 °C con calentamiento a temperatura ambiente. Los compuestos (37) pueden convertirse en los compuestos (38) por reacción con (41) en THF, en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico).

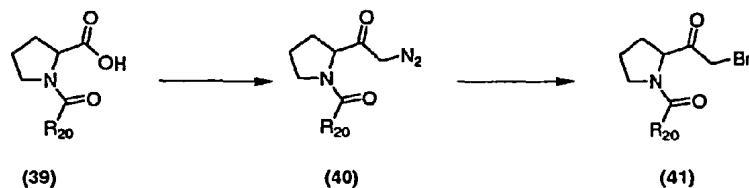
10



Esquema XVII

15

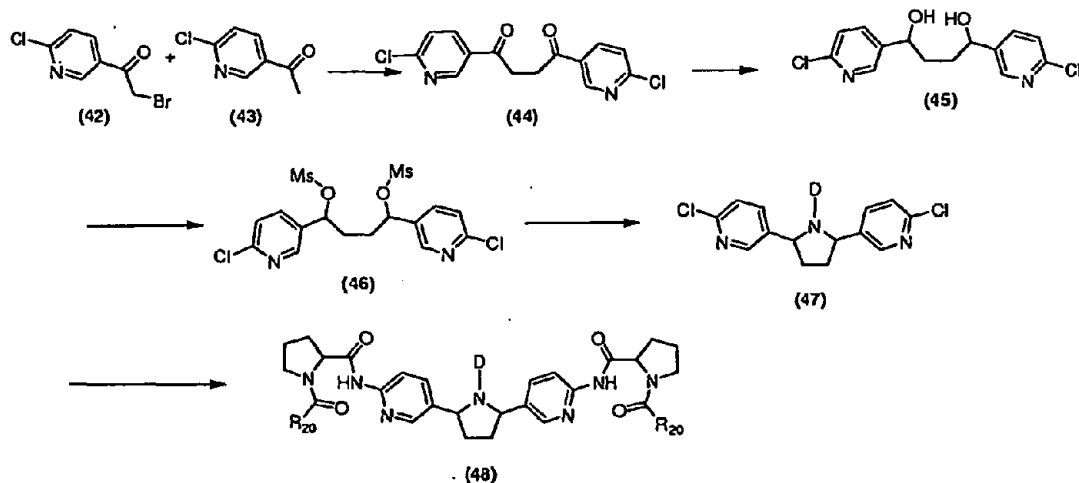
Los compuestos de fórmula (41), donde R₂₀ es -L_S'-M'-L_S"-R_D, pueden prepararse usando los métodos del Esquema XVIII. Los compuestos (39) pueden convertirse en los compuestos (40) por reacción secuencial de (39) con cloroformiato de isobutilo en THF a 0 °C, seguido de diazometano. Los compuestos (40) pueden convertirse en los compuestos (41) por reacción con HBr en ácido acético.



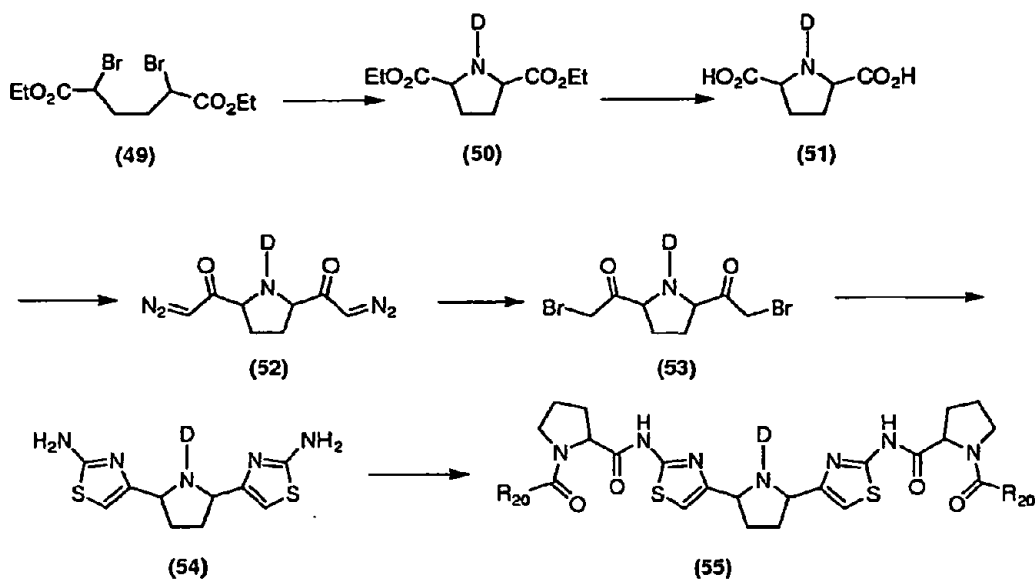
Esquema XVIII

20

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

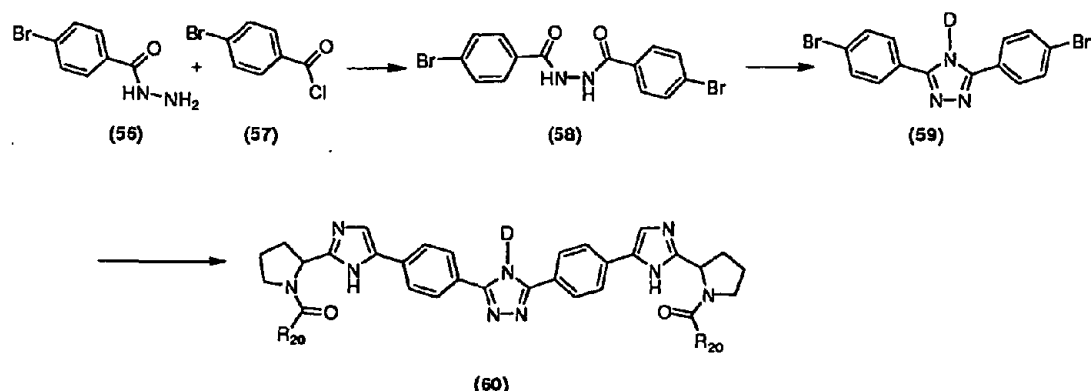


- Los compuestos de fórmula general (55), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XX. Puede hacerse reaccionar meso-2,5-dibromoadipato de etilo (49) con una amina D-NH₂ en un disolvente, tal como THF, dioxano o dimetoxietano, con calentamiento de 50-100 °C, para dar los compuestos (50). Los compuestos (50) pueden convertirse en (51) por hidrólisis alcalina con una base (por ejemplo, NaOH, KOH) en un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol) y una mezcla de agua como disolvente. Los compuestos (51) pueden convertirse en (52) por reacción en primer lugar con cloruro de oxalilo, y tratamiento del cloruro de ácido intermedio con diazometano a 0 °C. Los compuestos (52) pueden convertirse en (53) por reacción con HBr acuoso. Los compuestos (53) pueden convertirse en los compuestos (54) por reacción con tiourea en etanol o disolvente similar. Los compuestos (54) pueden convertirse en los compuestos (55) usando, de una manera análoga, las condiciones descritas anteriormente en el Esquema II.



- Los compuestos de fórmula general (60), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XXI. El compuesto (56) puede hacerse reaccionar con el compuesto (57) en piridina, con calentamiento a aproximadamente 135 °C para formar el compuesto (58). El compuesto (58) puede convertirse en los compuestos (59) por reacción de una amina D-NH₂ con POCl₃, seguido de

la adición de (58) y calentamiento a aproximadamente 200 °C en 1,2-diclorobenceno. Los compuestos (59) pueden convertirse en los compuestos (60) usando, de una manera análoga, las condiciones descritas anteriormente en el Esquema VII.

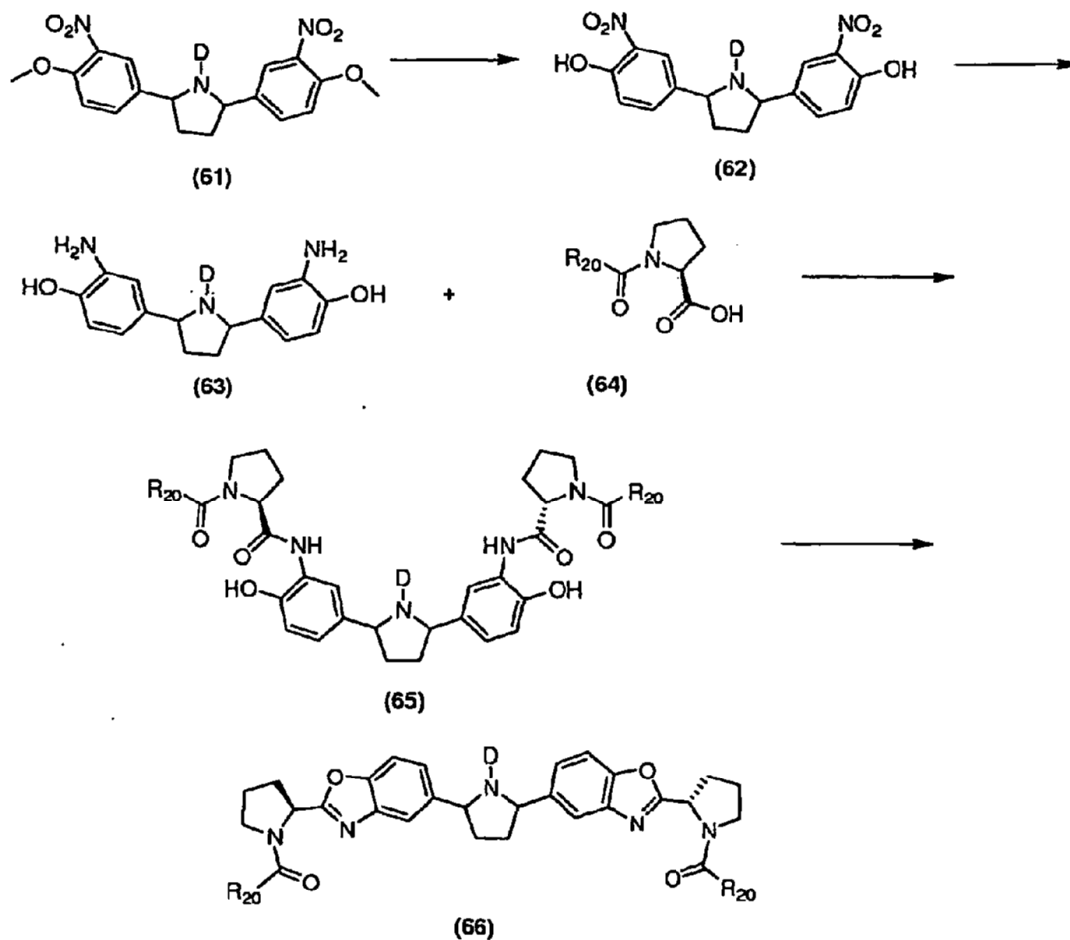


Esquema XXI

5

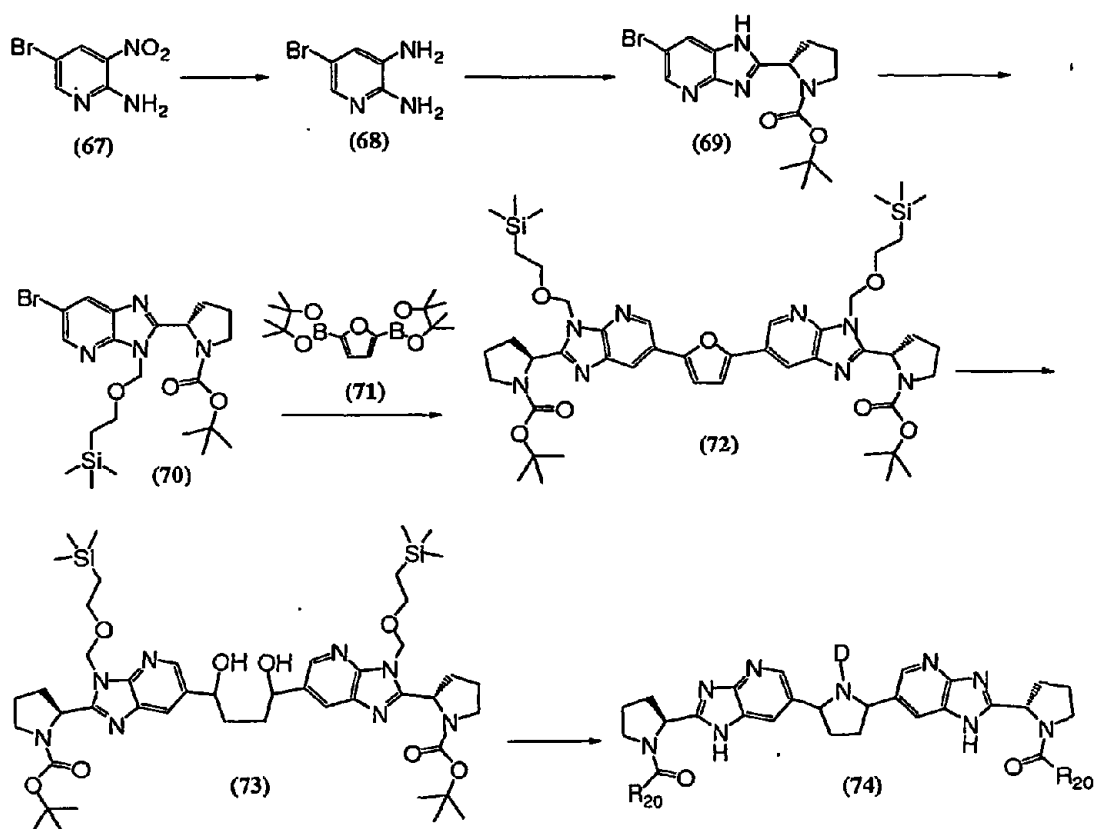
Los compuestos de fórmula general (66), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se han descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XXII. Los compuestos de fórmula general (61) pueden hacerse reaccionar con tribromuro de boro en diclorometano a 0 °C para dar los compuestos (62), que pueden someterse a condiciones de hidrogenación usando óxido de platino(II) para dar los compuestos (63). El acoplamiento entre compuestos (63) y los derivados de prolina (64) puede realizarse usando condiciones de acoplamiento convencionales descritas anteriormente para dar los compuestos (65), que pueden convertirse en (66) por la acción de azodicarboxilato de dietilo y trifenílfosfina en THF.

10



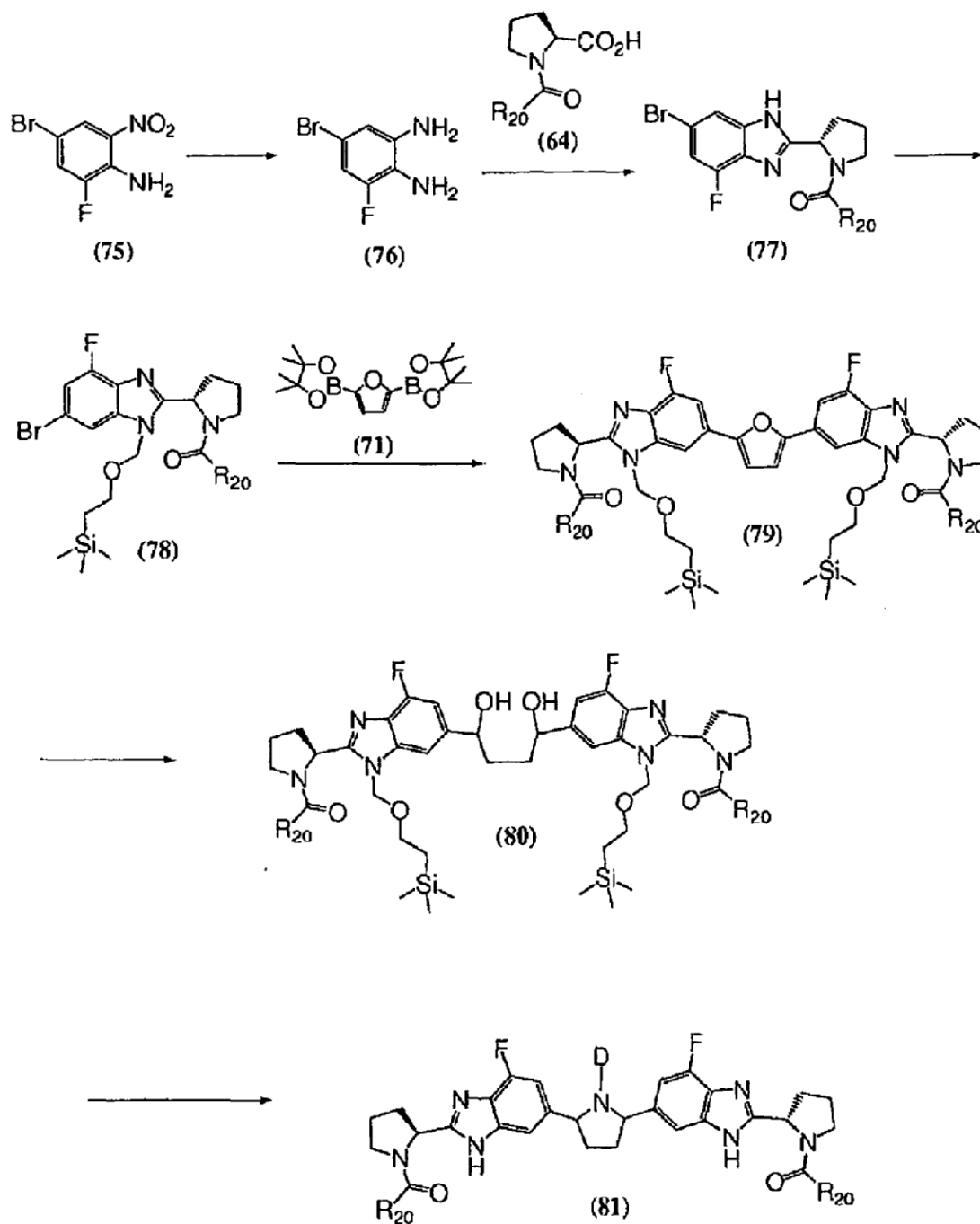
Esquema XXII

Los compuestos de fórmula general (74), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XXIII. El compuesto (67) puede convertirse en (68) por reducción del grupo nitro usando cloruro de estaño (II) en etanol. El compuesto (69) puede prepararse a partir de (68) por acoplamiento de péptidos con Boc-prolina, seguido de calentamiento de la amida resultante en ácido acético a 80 °C. El compuesto (69) puede hacerse reaccionar con SEM-Cl y diisopropiletilamina en diclorometano para dar (70), que puede acoplarse 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 dar (72). El compuesto (72) puede convertirse en (73) por reacción con Selectfluor® en una mezcla de THF y agua, seguido de hidrogenación usando Pt al 3 % sobre carbono en acetato de etilo y después reducción usando borohidruro sódico en metanol. El compuesto (73) puede hacerse reaccionar con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano a -10 °C, seguido de la adición de una amina (H_2N-D) para dar un intermedio que puede convertirse en (74) por desprotección, usando HCl 4 N en 1,4-dioxano y después acoplando con $R_{20}CO_2H$, usando procedimientos de acoplamiento de péptidos descritos anteriormente.



Esquema XXIII

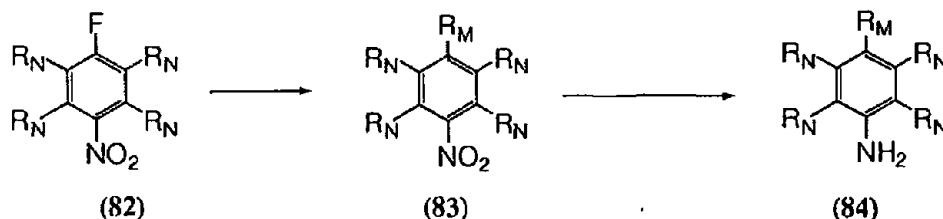
Los compuestos de fórmula general (81), donde R_{20} es $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ y D es como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema XXIV. El compuesto (75) puede convertirse en (76) usando $SnCl_2$ en etanol. El acoplamiento de (76) con (64) usando los procedimientos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



Esquema XXIV

Determinadas aminas, D-NH₂, en los Esquemas anteriores se representan por los fórmula (84), y pueden prepararse de acuerdo con el método general que se muestra 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, -NEt₂), heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.) u -OR_S (por ejemplo, -O-t-butilo, -O-isopropilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) pueden hacerse reaccionar con una amina adecuada en presencia de fosfato potásico dibásico en un disolvente, tal como DMSO, opcionalmente con calentamiento para dar los intermedios (83), donde R_M es -N(R_SR_S) (por ejemplo, -NEt₂) o heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, etc.). Los fluoronitrobencenos (82) también pueden hacerse reaccionar con alcóxidos de metal alcalino (por ejemplo, *terc*-butóxido potásico) para dar los intermedios (83), donde R_M es -OR_S (por ejemplo, -O-1-butilo, -O-isopropilo, etc.). Los intermedios (83) pueden convertirse en (84) usando condiciones de reducción de nitró bien conocidas. Por ejemplo, (83) puede convertirse en (84) por hidrogenación catalítica, usando paladio sobre carbono. Como alternativa, (83) puede convertirse en (84) por reacción con cloruro de hierro/amonio en THF/metanol/agua como disolvente. Otras condiciones para realizar la reducción de nitró incluyen las descritas en los Esquemas anteriores y

las que se conocen de forma general por un experto en la materia.



Esquema XXV

En los Esquemas anteriores, se muestra compuestos donde un anillo aromático (por ejemplo, fenilo) está sustituido con grupos en una regioquímica particular (por ejemplo, para). Un material de partida o intermedio con sustitución para proporciona un producto final con sustitución para en los Esquemas anteriores. Se entiende por un experto en la materia que la sustitución en los Esquemas anteriores de un material de partida o intermedio con una regioquímica diferente (por ejemplo, meta) proporcionaría un producto final con una regioquímica diferente. Por ejemplo, el reemplazo de un material o intermedio de partida para-sustituido en los Esquemas anteriores con un material o intermedio de partida meta-sustituido conduciría a un producto meta-sustituido.

Si un resto descrito en el presente documento (por ejemplo, -NH_2 u -OH) no es compatible con los métodos sintéticos, el resto puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable a las condiciones de reacción usadas en los métodos. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado en la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio deseado o compuesto diana. Los grupos protectores y métodos adecuados para proteger o desproteger restos se conocen bien en la técnica, pueden encontrarse ejemplos de los mismos en Greene y Wuts, *supra*. Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y sustituyentes presentes en los reactivos usados. Pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción por un experto en la materia en base a la presente divulgación.

Otros compuestos de la divulgación pueden prepararse de forma similar de acuerdo con los esquemas descritos anteriormente, así como los procedimientos escritos en los siguientes ejemplos, como apreciarán los expertos en la materia. Debe entenderse que los esquemas descritos anteriormente y los siguientes ejemplos se dan únicamente a modo de ilustración, no de limitación. Diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la materia a partir de la presente descripción.

Los compuestos de ejemplo posteriores se nombraron usando ChemDraw versión 9.0 o ACD versión 12 (ACD v12). Los compuestos finales para los Ejemplos 1-50 se nombraron usando ChemDraw, a menos que se indique otra cosa como que se nombren usando ACD v12. Los compuestos finales después del Ejemplo 50 se nombraron usando ACD v12. Los intermedios se nombraron usando ChemDraw, a menos que se indique otra cosa, como que se nombren usando ACD v12.

Determinados compuestos en los Ejemplos posteriores se purificaron usando HPLC de fase inversa. La purificación se realizó usando una columna de fase inversa C18 o C8. Los compuestos se eluyeron usando un gradiente de aproximadamente acetonitrilo al 10-100 % en TFA acuoso al 0,1 %; metanol a aproximadamente el 60-100 % en acetato amónico acuoso 10 mM; o metanol a aproximadamente 10-95 % en acetato amónico acuoso 10 mM. Para purificaciones realizadas con TFA, el producto obtenido de esta manera puede estar en forma de una sal de TFA. Pueden caracterizarse compuestos en forma de la sal TFA o como la base libre después de neutralización, extracción y aislamiento.

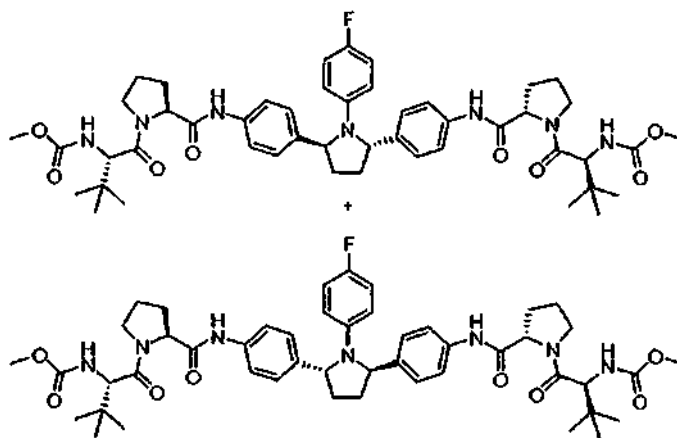
Determinados compuestos en los Ejemplos posteriores se purificaron usando cromatografía en fase normal sobre gel de sílice incluyendo cromatografía ultrarrápida tradicional o un sistema de purificación automatizado (por ejemplo, Isco Combi-Flash, Analogix Intelliflash) usando columnas preempaquetadas de gel de sílice (gel de sílice de 55 o 35 μm , columnas Isco gold).

Los disolventes típicos para cromatografía sobre gel de sílice incluyen: Acetato de etilo en hexanos, éter dietílico 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.

Ejemplo 1

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-

fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



5

Ejemplo 1A

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

- 10 Se agitó cloruro de cinc(II) anhidro (2,73 g, 20,00 mmol) en benceno seco (15 ml) mientras se añadían 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 dar una solución turbia. A esta mezcla se le añadieron 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 una noche. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se trituró con diclorometano para dar un sólido de color naranja que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (2,0 mg, rendimiento del 61 %).

Ejemplo 1B

20

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

- A una solución del producto del Ejemplo 1A (1,0 g, 3,05 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro sódico (0,357 g, 9,44 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla enfriada se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se trituró con diclorometano para dar un sólido de color castaño que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (0,82 mg, rendimiento del 81 %).

Ejemplo 1C

30

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

- A una solución del producto del Ejemplo 1B (0,80 g, 2,407 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (1,007 ml, 7,22 mmol), seguido de 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, tiempo durante el cual el material de partida entró lentamente en solución. Después de agitar durante 1 hora más a 0 °C, comenzó a formarse un precipitado. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (4 ml) y se continuó agitando 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 dar un sólido de color naranja que se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,75 mg, rendimiento del 64 %).

40

Ejemplo 1D

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

- 45 El producto del Ejemplo 1C (0,6 mg, 1,228 mmol) y 4-fluoroanilina, (2,0 ml, 20,82 mmol) se combinaron y se agitaron a 50 °C durante una noche. La mezcla resultante se repartió entre HCl 0,2 N (50 ml) y acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-40 % en hexano para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (0,5 mg, rendimiento del 100 %).

50

Ejemplo 1E

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

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 1D (0,501 g, 1,23 mmol) en etanol (5 ml) y THF (5,00 ml) se le añadió polvo de hierro (0,412 g, 7,38 mmol) y una solución de cloruro de amonio (0,197 g, 3,69 mmol) en agua (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió, se filtró a través de Celite, se lavó con etanol y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans (0,135 mg, 32 %).

Ejemplo 1F

- 15 2,2'-(4,4'-(1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

- 20 A una mezcla del producto del Ejemplo 1E, (0,13 mg, 0,374 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,201 mg, 0,935 mmol) y HATU (0,356 mg, 0,935 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,196 ml, 1,123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 5-100 % en hexano para dar el compuesto del título (0,28 mg, 100 %).

Ejemplo 1G

- 25 (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

- 30 Al producto del Ejemplo 1F (0,28 mg, 0,377 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se le añadió TFA (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre en 3:1 de CH₂Cl₂:2-PrOH y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0,195 mg, rendimiento del 95 %).

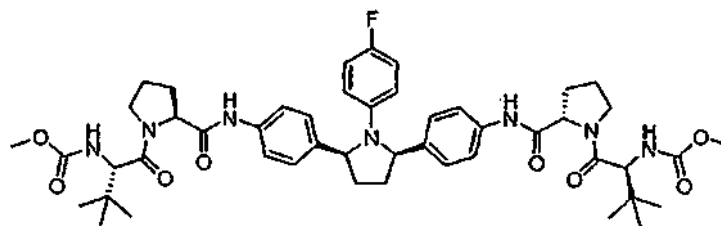
Ejemplo 1H

- 35 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azan-edil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

- 40 A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,03 mg, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,0262 mg, 0,138 mmol) y HATU (0,0526 mg, 0,138 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió base de Hunig (0,029 ml, 0,166 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió en agua (2 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se sometieron a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina trans-sustituido fue el primero de los 2 enantiómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (0,014 mg, rendimiento del 29 %): RMN ¹H (sal 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS. El ensayo de replicón 1b-Con1 se describe a continuación.

- 55 Ejemplo 2

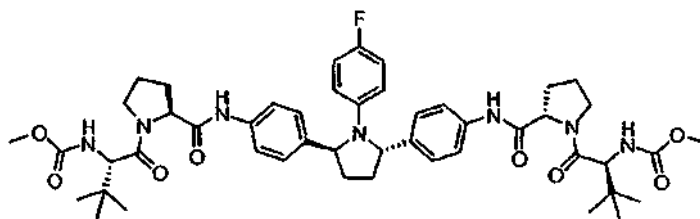
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azan-edil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,03 mg, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (0,0262 mg, 0,138 mmol) y HATU (0,0526 g, 0,138 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió base de Hunig (0,029 ml, 0,166 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se vertió en agua (2 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se sometieron a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina cis-sustituido fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (0,018 mg, rendimiento del 37 %): RMN ¹H (sal 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, 1H) 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 3

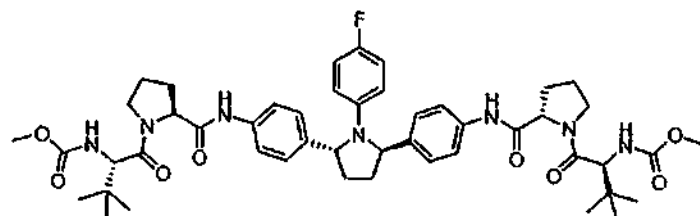
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 1H se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ¹H (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, 2H) 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 4

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,SR)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

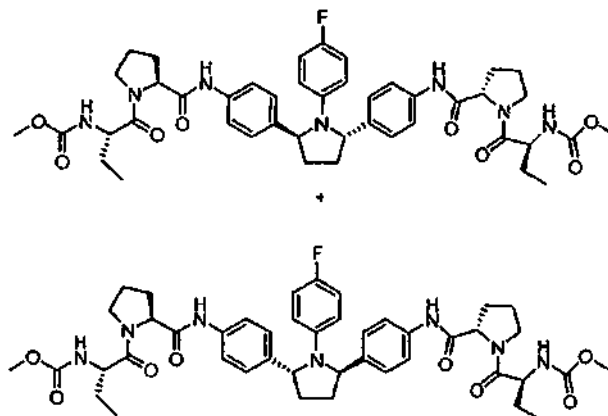


El producto del Ejemplo 1H se separó por cromatografía quiral sobre una columna semiprep. Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,96 (s, 18 H) 1,64 (d, J = 5,53 Hz, 2 H) 1,78 - 1,93 (m, 6 H) 1,94 - 2,06 (m, 2 H) 2,09 - 2,21 (m, 2H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2H) 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, 2H) 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, 4H) 9,99 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de

5 % de FBS.

Ejemplo 5

- 5 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



10

Ejemplos 5A

- 15 4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)Pirrolidin-2,5-diil)dianilina y 4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 1E se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-100 % en hexanos. El compuesto del título se eluyó como el primero de los 2 estereoisómeros y se obtuvo en forma de una mezcla racémica de diastereómeros trans. RMN ¹H (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, 4H) 6,74 (t, 2H) 6,82 (d, J = 8,35 Hz, 4 H).

20

Ejemplo 5B

- 25 2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo y 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

El producto del Ejemplo 5A (50 mg, 0,144 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1F para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (105 mg, 98 %): RMN ¹H (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, 2H) 7,14 (d, J = 8,24 Hz, 4 H) 7,51 (t, J = 8,29 Hz, 4 H) 9,92 (d, 2 H).

30

Ejemplo 5C

- 35 (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

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

40

Ejemplo 5D

- 45 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

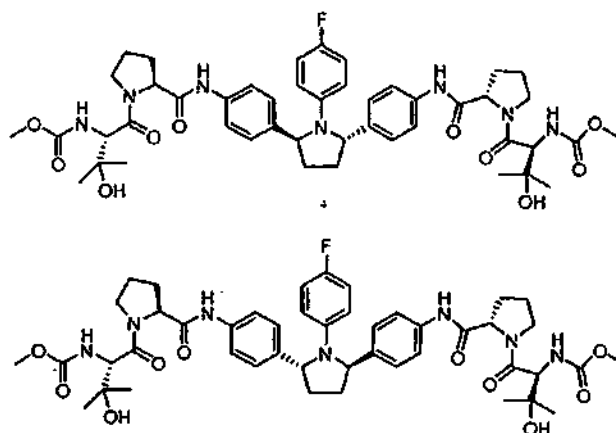
A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,102 g, 0,188 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico (0,064 g, 0,395 mmol) y HATU (0,150 g, 0,395 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió base de Hunig (0,099 ml, 0,565 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se

50

purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-4 % en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de estereoisómeros (0,158 mg, rendimiento del 94 %): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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 CE_{50} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC en presencia de 5 % de FBS.

10 Ejemplo 6

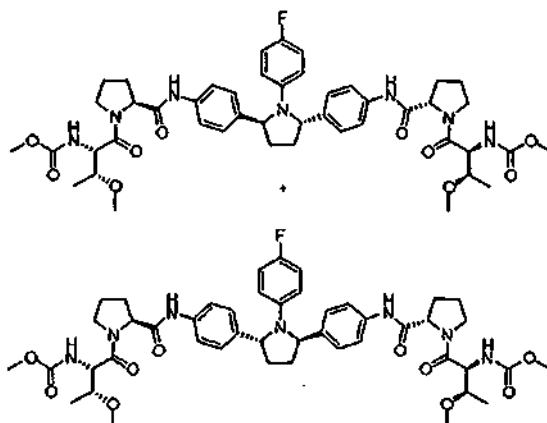
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidino-2,1-diil))bis(3-hidroxi-3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,074 g, 0,388 mmol) y HATU (0,147 g, 0,388 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió base de Hunig (0,097 ml, 0,554 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de 0-4 % MeOH en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de estereoisómeros (0,162 mg, rendimiento del 97 %): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,15 (d, J = 10,19 Hz, 12H) 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, 6H) 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, 2H) 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, 2H). El compuesto del título mostró un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 7

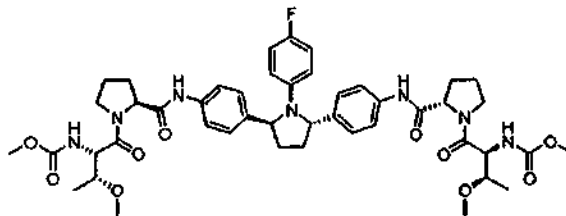
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pir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



A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,025 mg, 0,046 mmol), ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico (0,01941 mg, 0,102 mmol) y HATU (0,0439 mg, 0,115 mmol) en DMSO (0,2 ml) se añadió base de Hunig (0,024 ml, 0,138 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-5 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (0,040 mg, rendimiento del 93 %): RMN ¹H (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, 4H) 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, 2H) 6,20 (dd, J = 9,11, 4,34 Hz, 2 H) 6,78 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 7,12 (d, 4H) 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 8

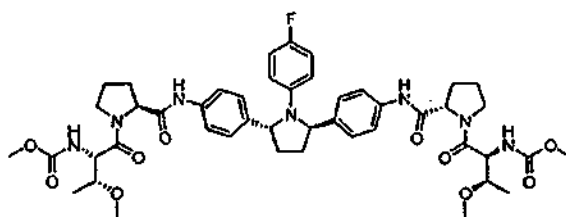
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 7 se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos:(1:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ¹H (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, 2H) 7,50 (d, J = 8,57 Hz, 4 H) 9,95 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 9

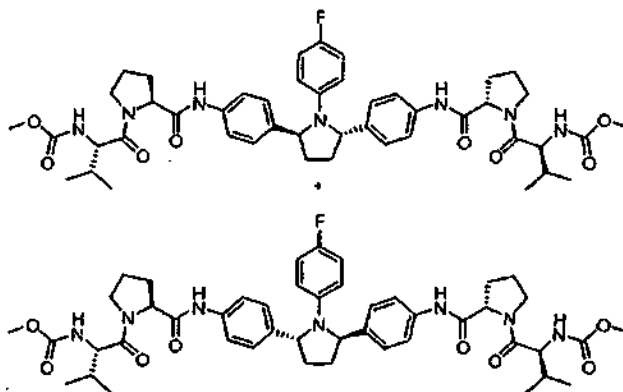
(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metoxi-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 7 se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:3 de hexanos:(1:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse. RMN ¹H (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, 2H) 3,24 (s, 6H) 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 10

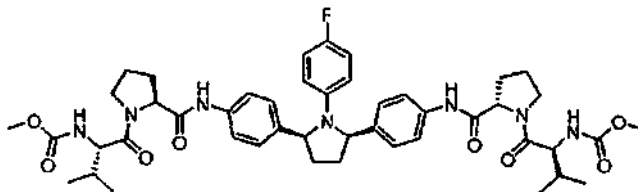
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,SR)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,14 mmol) y HATU (0,052 g, 0,14 mmol) en DMSO (0,3 ml) se le añadió base de Hunig (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 de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina trans-sustituido fue el primero de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (9 mg, 16 %): RMN ¹H (sal 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, 2H) 3,52 (s, 6 H) 3,57 - 3,68 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, J = 5,86 Hz, 2H) 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, 2H) 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 11

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



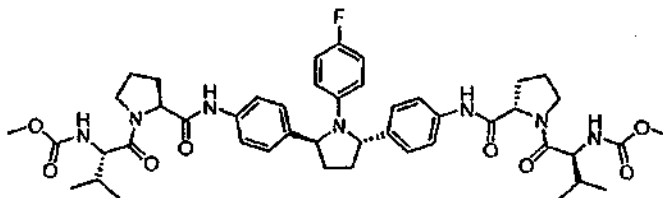
A una mezcla del producto del Ejemplo 1G (0,030 g, 0,055 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,024 g, 0,14 mmol) y HATU (0,052 g, 0,14 mmol) en DMSO (0,3 ml) se le añadió base de Hunig (0,024 ml, 0,166 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se concentró y se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina cis-sustituido fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (11 mg, 20 %): RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9,35 (s, 2 H) 8,26 (s, 2 H) 7,77 - 7,83 (m, 4H) 7,68 - 7,73 (m, 4 H) 7,01 (t, J = 8,95 Hz, 2 H) 6,61 - 6,71 (m, 2H) 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, 6H)

1,15 (dd, $J = 6,72, 2,06$ Hz, 6 H). El compuesto del título mostró un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 12

5

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



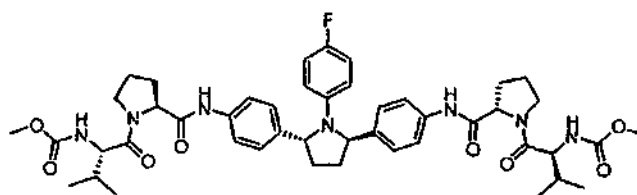
10

El producto del Ejemplo 10 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 de 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 estereoisómeros. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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, 2H) 2,08 - 2,19 (m, 2H) 3,52 (s, 6H) 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, 2H) 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, 2H). El compuesto del título mostró un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

15

20 Ejemplo 13

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



25

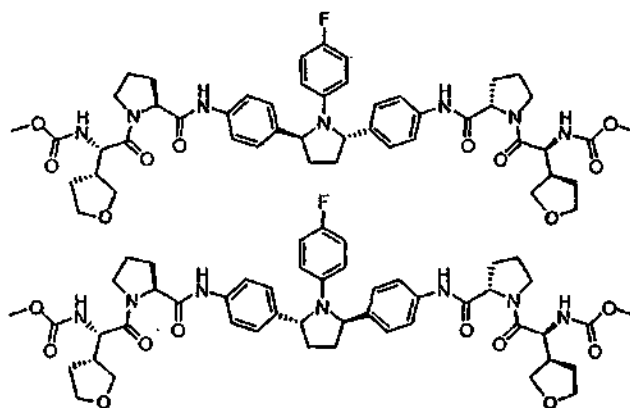
El producto del Ejemplo 10 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 1:1 de hexanos:(2:1 de 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título se eluyó como el segundo de 2 estereoisómeros. RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,82 - 0,97 (m, 12 H) 1,65 (d, 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 CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

30

35 Ejemplo 14

(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahydrofurano-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahydrofurano-3-il)etano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

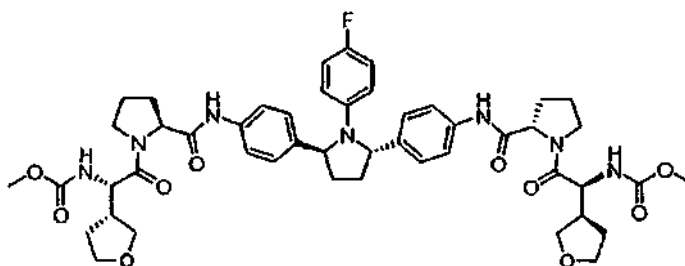
40



A una mezcla del producto del Ejemplo 5C (0,013 g, 0,024 mmol), HATU (0,02275 mg, 0,060 mmol) y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acético (0,0107 mg, 0,053 mmol) en DMSO (0,200 ml) se le añadió base de Hunig (0,013 ml, 0,072 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, y el material en bruto se purificó en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 % para dar el compuesto del título (6,9 mg, rendimiento del 28 %): RMN ^1H (sal TFA) (400 MHz, DMSO- D_6) 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, 2H) 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, 2H) 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, 2H). El compuesto del título mostró un valor de CE_{50} de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 15

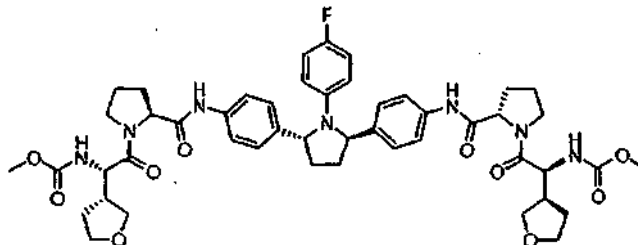
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 14 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 2:3 de hexanos:(1:1 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 estereoisómeros. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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, 2H) 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 CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 16

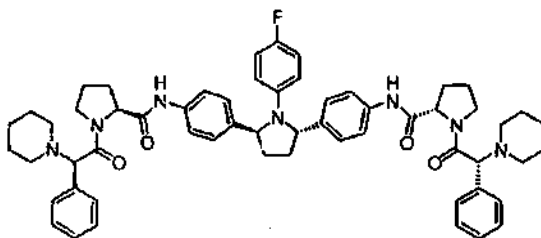
(1S,1'S)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-((R)-tetrahidrofurano-3-il)etano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 14 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 2:3 de hexanos:(1:1 de 2-PrOH:EtOH). El compuesto del título se eluyó como el segundo de 2 estereoisómeros. RMN ¹H (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, 2H) 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, 2H) 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 17

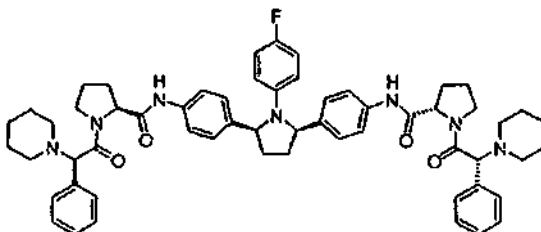
(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida) y (R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida)



A una mezcla de sal TFA del ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del Ejemplo 1G (0,030 mg, 0,055 mmol) y HATU (0,0526 mg, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se le añadió base de Hunig (0,029,0 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 sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 % (8,3 mg, 11 %): RMN ¹H (sal 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 18

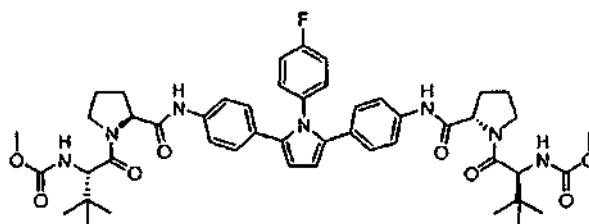
(R,2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1-((R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acetil)pirrolidin-2-carboxamida)



A una mezcla de sal TFA del ácido (R)-2-fenil-2-(piperidin-1-il)acético (0,0455 mg, 0,137 mmol), el producto del Ejemplo 1G (0,030 mg, 0,055 mmol) y HATU (0,0526 mg, 0,138 mmol) en DMSO (0,300 ml) se le añadió base de Hunig (0,029,0 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 sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 % (8,7 mg, 12 %): RMN ¹H (sal 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

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(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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 del producto del Ejemplo 1A (1,5 g, 4,57 mmol) en ácido acético (22,85 ml) se le añadió 4-fluoroanilina, (4,33 ml, 45,7 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 24 h. Después de enfriar a ta la mezcla se diluyó con agua y éter y se agitó vigorosamente, 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 solución del ejemplo 19A (1,017 g, 2,496 mmol) en etanol (15 ml) y THF (15 ml) se le añadió polvo de hierro (0,836 g, 14,98 mmol) seguido de cloruro de amonio (0,401 g, 7,49 mmol) y agua (3,75 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. La suspensión se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, el filtrado combinado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de elusión de EtOAc del 30 % al 50 %:hexanos) para proporcionar 1,09 g (77 %) del compuesto del título.

Ejemplo 19C

2,2'-(4,4'-(1-(4-Fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometil-ene)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

A una solución del Ejemplo 19B (1,09 g, 3,17 mmol) en DMF (15,87 ml) a ta se le añadió HATU (2,66 g, 6,98 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,503 g, 6,98 mmol) y base de Hunig (2,218 ml, 12,70 mmol). La agitación se continuó durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y se añadió EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de elusión de EtOAc al 20 % a 50 %/hexanos). EM (IEN; 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))dipirrolidin-2-carboxamida

Al producto del Ejemplo 19C (100 mg, 0,136 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, el residuo se repartió entre agua e IPA-CHCl₃ al 25 % y se neutralizó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. EM (DCI; M+H) m/z = 538.

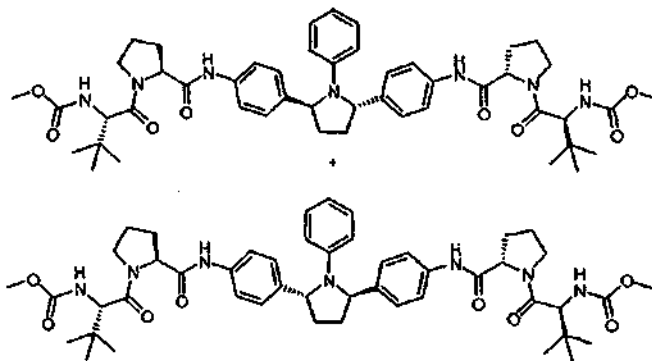
Ejemplo 19E

(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(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

5 A una mezcla del producto del Ejemplo 19D (0,073 g, 0,136 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a ta se le añadió base de Hunig (0,070 ml, 0,407 mmol). Después, a ésta se le añadió 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, después se lavó con NaHCO₃ saturado, la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1 % de gradiente de elusión de MeOH del 0 % al 3 %-CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color castaño claro. EM (IEN; M+H) m/z = 881; RMN ¹H (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, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 20

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(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 20A

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

30 Una mezcla del producto del Ejemplo 1C (50 mg, 0,102 mmol) y anilina (0,2 ml, 2,19 mmol) se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se repartió entre HCl ac. 1 N y acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 48 %).

Ejemplo 20B

2,2'-(4,4'-((1-Fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

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

Ejemplo 20C

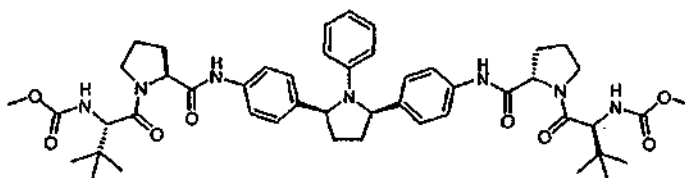
50 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-Fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-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 en bruto se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H. El producto en bruto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-

100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina trans-sustituido fue el primero de los 2 enantiómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (7 mg, 19 %): RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,95 (d, *J* = 5,31 Hz, 18H) 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 21

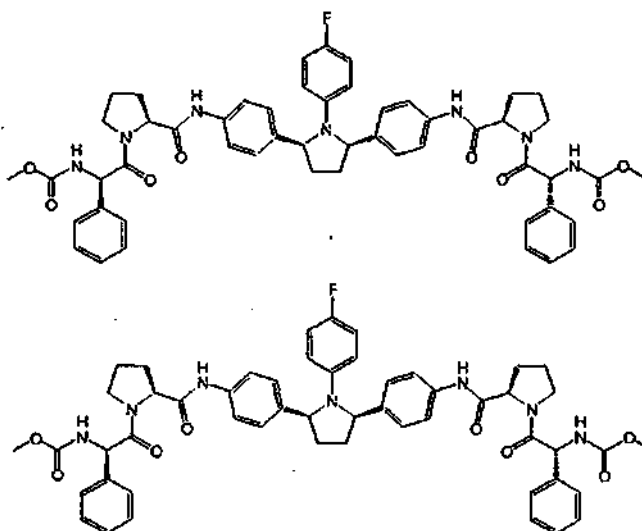
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5R)-1-Fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 20B (30 mg, 0,041 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1G y el producto en bruto se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H. El producto en bruto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de pirrolidina cis-sustituido fue el segundo de los 2 estereoisómeros en eluirse, proporcionando el compuesto del título (8,5 mg, 24 %): RMN ¹H (sal 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 22

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(2-oxo-1-feniletano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

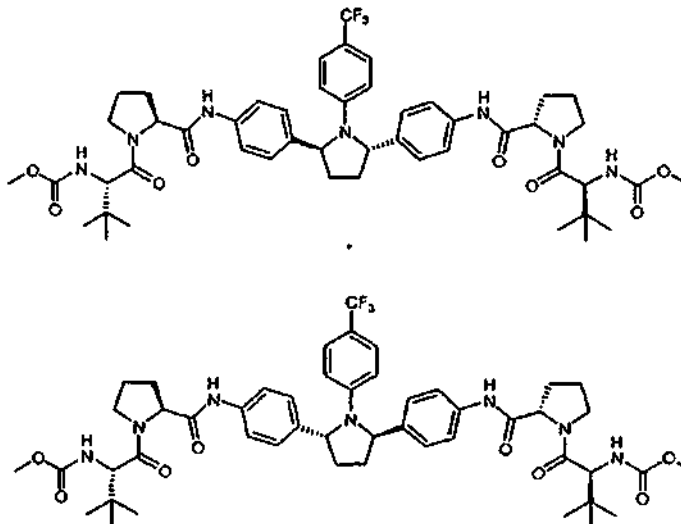


El producto del Ejemplo 5C (25 mg, 0,046 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 5D, sustituyendo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)butanoico por ácido (R)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético, para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (42 mg, 48 %): RMN ¹H (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, 1H) 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con

1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 23

- 5 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)dianilina y 4,4'-((2R,5R)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidin-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-fluoroanilina por 4-(trifluorometil)anilina. El producto obtenido de esta manera sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1E para dar el compuesto del título en forma de una mezcla racémica de estereoisómeros de pirrolidina trans-sustituídos (0,10 g, 17 %).

Ejemplo 23B

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

El producto del Ejemplo 23A (0,95 g, 0,24 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1F para dar un sólido (0,166 g, 88 %), que se disolvió en HCl 4 M 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 al vacío para dar una sal HCl del compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de estereoisómeros.

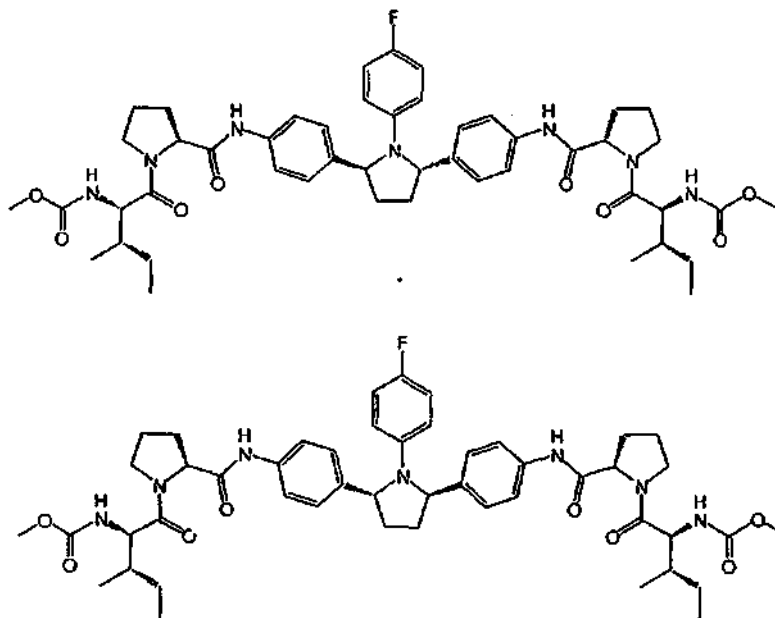
Ejemplo 23C

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-(Trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2, -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 dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (30 mg, 39 %): RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con replicón Con1 de VHC 1b6 en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 24

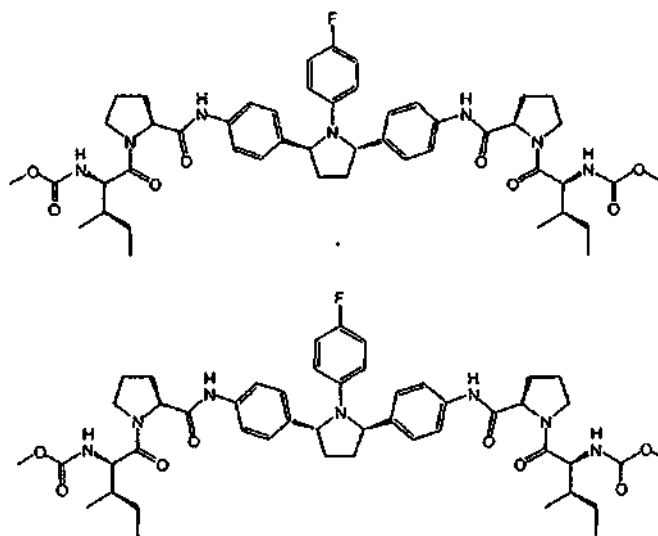
- (2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y
- 5 (2S,2'S,3S,3'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



- 10 El producto del Ejemplo 1G (20 mg, 0,037 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H, sustituyendo ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico por ácido (2S,3S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoico (15,4 mg, 0,081 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (13,5 mg, 41 %) después de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂): RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.
- 20

Ejemplo 25

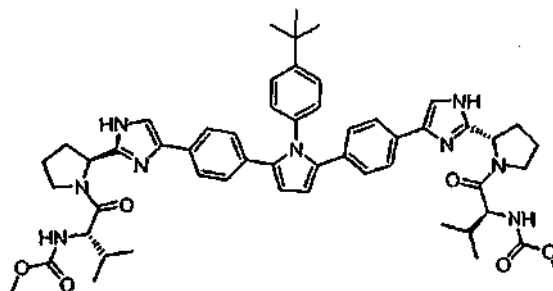
- (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediiil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo y (2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxopentano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo
- 25



El producto del Ejemplo 1G (25 mg, 0,046 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 1H, sustituyendo ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico por ácido (2S,3R)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilpentanoico (19,2 mg, 0,102 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (20,5 mg, 50 %) después de cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/CH₂Cl₂): RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

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(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 26A

2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

En un matraz de 3 bocas y 500 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, se añadieron cloruro de oxalilo (5,32 ml, 60,8 mmol) y diclorometano anhidro (125 ml), y la solución se enfrió a -78 °C. Una solución de DMSO anhidro (7,30 ml, 103 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) se añadió gota a gota de un embudo de adición a presión constante durante un periodo de 20 min. Una solución de 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (9,41 g, 46,8 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se añadió gota a gota de un embudo de adición a presión constante durante un periodo de 20 min, después se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota trietilamina (32,6 ml, 234 mmol) mediante una jeringa durante un periodo de 5 min y la mezcla espesa de color blanco se agitó un baño de hielo-agua durante 30 min. La reacción se detuvo con 10 % (p/v) ac. ácido cítrico (30 ml), la reacción se vertió en un embudo de decantación con Et₂O (550 ml) y ácido cítrico ac. 10 % (p/v), las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo (9,4 g), que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26B

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

- 5 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 solución se le añadió gota a gota glioxal (40 % en agua; 24,08 ml, 211 mmol) 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 después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido de color castaño. El sólido se trató con éter y se concentró. Después, el
- 10 sólido se trituró con 2:1 de éter dietílico:hexanos (150 ml) para proporcionar 17 g de sólido, que se usaron directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 26C

- 15 2-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se añadió N-bromosuccinimida (108 mmol) a una solución fría (0 °C) del producto del Ejemplo 26B (12,05 g, 50,8 mmol) en diclorometano (200 ml). Se dejó en agitación en un baño de hielo durante 2 h y después se concentró, se disolvió en acetato de etilo (250 ml) se lavó con agua (3 x 150 ml) y salmuera (1 x 100 ml)), se secó (MgSO₄) y se

20 concentró para dar un residuo muy oscuro, se extrajo con diclorometano/hexanos (1:1) para obtener un sólido de color pardo (~19 g). El sólido se trituró con éter (~100 ml) y se filtró para aislar un sólido de color castaño (13,23 g, rendimiento del 65 %).

Ejemplo 26D

- 25 2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo o 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 26C (6,25 g, 15,82 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (200 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un condensador y un tapón de vidrio, se añadió una solución de sulfito sódico (22,38 g, 174 mmol) en agua (200 ml) y se calentó a reflujo con una camisa de calentamiento durante 16 h. La reacción fue una solución homogénea de color rojizo-ámbar. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se retiró dioxano y un poco de agua por evaporación rotatoria, se extrajo con diclorometano, se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por

30 evaporación rotatoria, coevaporaron con 2:1 de hexanos/diclorometano (100 ml) para dar una espuma de color beige (4,38 g). Se disolvió la espuma en diclorometano (2 ml), se añadió hexano (2 ml), se aplicó la solución a la columna y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 30 % al 80 %/hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,48 g).

Ejemplo 26E

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

- 45 A una solución de cloruro de cinc(II) (19,62 g, 144 mmol) en benceno (108 ml) se le 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. Se añadieron en una porción 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20,0 g, 72 mmol) y 1-(4-bromofenil)etanona (21,48 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche (18 h). Se inactivó con H₂SO₄ al 5 % (500 ml) y se agitó vigorosamente para inducir la precipitación del producto, que se recogió por filtración al vacío y se lavó con benceno, agua, metanol y después diclorometano, sucesivamente. El producto se secó al vacío para dar el compuesto del
- 50 título en forma de un sólido de color blanco (11,15 g, rendimiento del 39,1 %).

Ejemplo 26F

2,5-Bis(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)-1H-pirrol

- 55 A una solución del producto del Ejemplo 26E (4,00 g, 10,10 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió 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 éter dietílico. Se agitó durante 15 min, se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,61 g; rendimiento del 90 %).
- 60

Ejemplo 26G

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

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 26F (2,32 g, 4,56 mmol) en DMSO (26 ml) a temperatura ambiente se le añadieron bis(pinacolato)diborano (2,54 g, 10,02 mmol), acetato potásico (5,00 g, 36,4 mmol) y PdCl₂(dppf) (744 mg, 0,91 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 85 °C. Después de 4 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ y se concentró). El residuo se recogió en 20 % acetato de etilo:hexanos y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (elusión con acetato de etilo al 20 %:hexanos) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,62 g; rendimiento del 59 %).

Ejemplo 26H

- 15 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)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-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 sódico 2 M (1400 µl, 2,80 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (51,2 mg, 0,070 mmol) en DME (2800 ml) se sometió a irradiación por microondas a 140 °C durante 20 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 30 al 70 %:hexanos para proporcionar el compuesto del título (140 mg; rendimiento del 24 %).

Ejemplo 26I

- 25 (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 solución del producto del Ejemplo 26H (135 mg, 0,164 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (0,60 ml). Después de 3 h, el disolvente se retiró y el residuo se repartió entre agua y alcohol isopropílico al 25 %:CHCl₃; se neutralizó con NaHCO₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción (98 mg; rendimiento del 96 %).

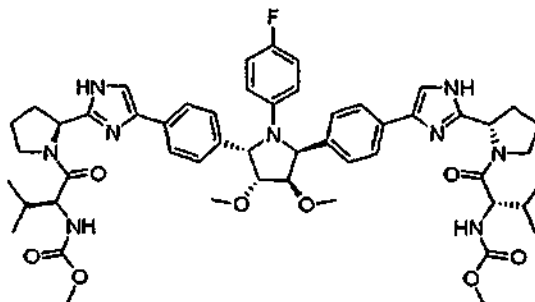
Ejemplo 26J

- 35 (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(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 26I (98 mg, 0,158 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadieron ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-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 por cromatografía (1 % de gradiente de elusión de metanol del 0 % al 4 %:diclorometano) para proporcionar el material deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (70 mg; rendimiento del 30 %). RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 27

- 50 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-3,4-diol

- 5 Una solución de 3,4-O-isopropilideno-D-manitol (2,24 g, 10,08 mmol) en 2:1 de metanol-diclorometano (45 ml) se trató con diacetato de yodobenceno (7,95 g, 24,19 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró por evaporación rotatoria y el residuo se disolvió en una solución ac. 0,1 M de ácido sulfúrico (20,6 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. Después, la mezcla se trató secuencialmente con 4-fluoroanilina (1,96 ml, 20,16 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (3,64 g, 18,14 mmol) y etanol absoluto (40 ml). Después, la mezcla se calentó en un baño de aceite (110 °C) a reflujo durante 20 h. La mezcla de color pardo oscuro se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), una solución ac. 0,33 M de fosfato potásico tribásico (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria para dar un aceite de color rojizo oscuro-pardo. Se disolvió el aceite en diclorometano-hexanos, se concentró al vacío y se secó al vacío para dar una espuma de color pardo oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente por etapas de acetato de etilo del 10 % al 15 %/diclorometano, proporcionó producto puro en forma de un sólido de color amarillo (1,216 g, 24 %).

20 Ejemplo 27B

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

- 25 Se disolvió el producto del Ejemplo 27A (237 mg, 0,467 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y DMF (1 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones una dispersión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (56,1 mg, 1,402 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 15 min. Después, se añadió yodometano puro (65 µl, 1,028 mmol), se retiró el baño de refrigeración y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14,5 h. Se diluyó la reacción en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución ac. saturada de cloruro de amonio (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria. El residuo de color amarillo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos al 30 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (206 mg, 82 %).

Ejemplo 27C

- 35 (2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxi-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrantetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

- Se cargó un matraz purgado con nitrógeno con el producto del Ejemplo 27B (204 mg, 0,381 mmol), bis(pinacolato)diboro (242 mg, 0,953 mmol), acetato potásico (112 mg, 1,143 mmol) y dioxano anhidro (2 ml). Se roció la mezcla con nitrógeno durante 30 min, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (31,1 mg, 0,038 mmol), se roció la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min y se calentó en un baño de aceite a 85 °C durante 6 h. La reacción se filtró al vacío a través de un lecho corto de Celite 545, los sólidos recogidos se lavaron cuidadosamente con metanol al 5 %/diclorometano y el filtrado se concentró al vacío, extrayendo el residuo con diclorometano/hexanos para dar un sólido de color castaño. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 %/diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color salmón (238 mg, 99 %).

Ejemplo 27D

- 50 2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenilene)))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

- Un tubo para microondas de 5 ml purgado con nitrógeno se cargó con 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 sometió a ultrasonidos para obtener una mezcla turbia de color naranja, se añadió carbonato sódico ac. 1 M (0,941 ml, 0,941 mmol) y se roció con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (30,8 mg, 0,038 mmol), se roció la mezcla de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se cerró herméticamente el tubo de reacción con un tapón corrugado de aluminio y se calentó en un reactor de microondas con agitación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo (75 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria para dar un sólido de color amarillo oscuro. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 4 %/diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (221 mg, 69 %).

65

Ejemplo 27E

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

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

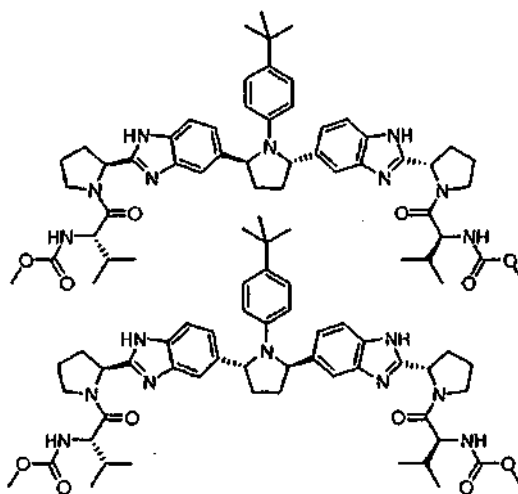
Ejemplo 27F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-Fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió la solución 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 µl, 0,426 mmol). Se retiró el baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Se diluyó la reacción con acetato de etilo (50 ml), se lavó con solución ac. saturada de bicarbonato sódico (25 ml), agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 %/diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (78 mg, 56 %). RMN ¹H (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); EM (IEN+) m/z 963 (M+H)⁺. El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 28

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

- 5 Se combinaron cloruro de cinc (27,4 g, 201 mmol), dietilamina (15,6 ml, 151 mmol) y t-butanol (14,4 ml, 151 mmol) en benceno (151 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno y se agitó 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 vigorosamente 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.

10

Ejemplo 28B

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

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

20 Ejemplo 28C

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

- 25 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 gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (2,34 ml, 30,0 mmol) durante 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 h, después se concentró a sequedad y se usó directamente en la siguiente etapa.

30 Ejemplo 28D

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

- 35 El producto del Ejemplo 28C (6,6 g, 11,84 mmol) se suspendió en DMF (30 ml), se añadió 4-*t*-butilanilina (18,7 ml, 118 mmol), la solución se calentó a 55 °C durante 2 h, después se enfrió, se vertió en agua y se extrajo en diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de 120 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-5 %/hexanos para dar 4,41 g (72 %) de un aceite pegajoso.

40 Ejemplo 28E

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-2-nitroanilina)

- 45 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, después con sol. de NaHCO₃, después salmuera, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-50 %/hexanos para dar 4,13 g (67 %) de un sólido espumoso de color naranja.

50 Ejemplo 28F

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N1-(4-metoxibencil)benceno-1,2-diamina)

- 55 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) mediante una suspensión de THF. El matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno dos veces, después se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-40 %/diclorometano para dar el primer pico de producto trans 0,508 g (28 %).

60 Ejemplo 28G

2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-(4-metoxibencilamino)-5,1-fenileno)bis(azandiil)bis(oxometileno))dipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,2'*S*)-*terc*-butilo

- 65 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 trataron con S-Boc-prolina (0,319 g, 1,48 mmol), seguido de HATU (0,514

g, 1,35 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano para dar 0,565 g (84 %) de un sólido de color amarillo.

5 Ejemplo 28H

2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenileno)bis(azanedil)bis(oxometileno))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

- 10 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 en porciones con DDQ (0,244 g, 1,076 mmol) durante 2 minutos. La mezcla se diluyó con una solución de bicarbonato sódico, se extrajo en diclorometano, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con metanol al 0-15 %/diclorometano para dar 0,355 g (81 %) de un sólido de color amarillo.

15 Ejemplo 28I

2,2'-(5,5'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

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

25 Ejemplo 28J

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

- 30 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 usó directamente en la siguiente etapa.

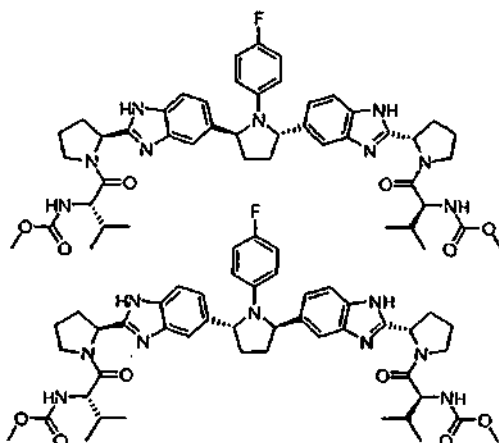
35 Ejemplo 28K

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

- 40 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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,105 g, 0,601 mmol), seguido de HATU (0,204 g, 0,536 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con metanol al 0-8 % en diclorometano para dar 0,143 g (60 %) de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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, 1H) 7,28 (d, J = 8,35 Hz, 3 H) 7,38 (dd, J = 8,19, 1,90 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1 H) 11,97 - 12,09 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 29

- 55 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 29A

5 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, después se enfriaron y se vertieron en agua, y se extrajeron en diclorometano. Los extractos orgánicos se concentraron, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 120 g, eluyendo con acetato de etilo 0-5 %/hexanos para dar 0,59 g (24 %) de un aceite pegajoso.

Ejemplo 29B

15 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(N-(4-metoxibencil)-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 por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 330 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-60 %/hexanos para dar 0,79 g (62 %) de un sólido espumoso de color naranja.

Ejemplo 29C

20 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-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 solución de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 40 g, eluyendo con diclorometano para dar 0,218 g (43 %) del isómero trans.

Ejemplo 29D

25 4,4'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-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) mediante una suspensión de THF. El matraz se evacuó y se purgó dos veces con nitrógeno, después se evacuó y se abrió a un globo de hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La solución se recogió para la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo 29E

40 2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-5,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-terc-butilo

La solución en DMF del producto en bruto 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 solución se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con metanol al 0-3 % en diclorometano para dar 0,235 g (72 %) de un sólido de color amarillo.

50

Ejemplo 29F

2,2'-(5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*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 solución se concentró, después se vertió en agua y se ajustó el pH a ~7-8 con bicarbonato sódico. El producto se extrajo en diclorometano, se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano para dar 0,124 g (55 %) de un sólido de color amarillo claro.

Ejemplo 29G

(S)-5,5'-(1-(4-fluorofenil)pirrolidin-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 %/diclorometano y se lavó con una solución de bicarbonato sódico. Los sólidos resultantes se retiraron por filtración, se secaron y los extractos orgánicos se concentraron y se secaron para dar el compuesto del título (0,062 g, rendimiento del 72 %) de un sólido de color blanquecino.

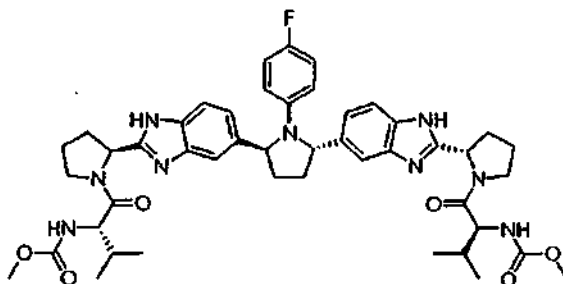
Ejemplo 29H

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-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 solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con agua y el producto sólido se retiró por filtración y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una columna de 12 g, eluyendo con metanol al 0-7 % en diclorometano para dar 0,021 g (21 %) de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 12 H) 1,70 (s, 2H) 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, 1H) 7,27 - 7,34 (m, 3 H) 7,38 (dd, J = 8,13, 2,71 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,02 Hz, 1 H) 12,03 (s, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 30

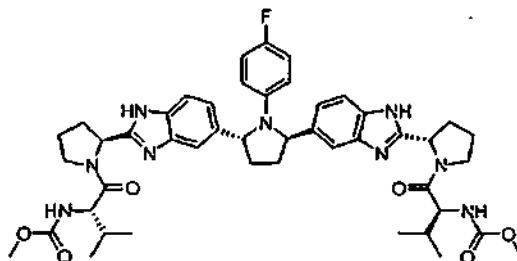
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 29H se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chirapak IA, eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,75 - 0,89 (m, 12H) 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 (c, J = 6,65 Hz, 2 H) 6,26 (dd, J = 9,05, 4,50 Hz, 2H) 6,67 - 6,78 (m, 2 H) 7,03 (t, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,24 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 12,01 - 12,07 (m, 2 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 31

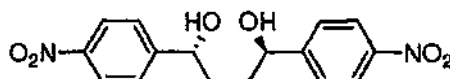
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 29H se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chirapak IA, eluyendo con una mezcla de hexano/EtOH/MeOH/1,2-dicloroetano/dietilamina (25/25/25/25/0,1). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,74 - 0,93 (m, 12H) 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, 1H) 7,23 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 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 CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 32

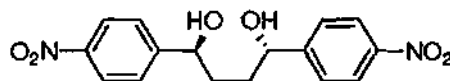
(1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diol



A (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinametanol (2,71 g, 10,70 mmol) se le añadió THF (80 ml) a 23 °C. La suspensión muy fina se trató con borato de trimetilo (1,44 g, 13,86 mmol) durante 30 segundos, y la solución resultante se mezcló a 23 °C durante 1 h. La solución se enfrió a 16-19 °C y se añadió gota a gota N,N-dietilanilina borano (21,45 g, 132 mmol) mediante una jeringa durante 3-5 min (precaución: desprendimiento energético de H_2), mientras la temperatura interna se mantenía a 16-19 °C. Después de 15 min, cesó el desprendimiento de H_2 . En un recipiente separado se añadió el producto del Ejemplo 1A (22,04 g, 95 % en peso, 63,8 mmol), seguido de THF (80 ml) para formar una suspensión de color naranja. Después de enfriar la suspensión a 11 °C, la solución de borano se transfirió mediante una cánula en la suspensión de diona durante 3-5 min. Durante este periodo, la temperatura interna de la suspensión se elevó a 16 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se mantuvo a 20-27 °C durante 2,5 h más. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota metanol (16,7 g, 521 mmol) durante 5-10 min, manteniendo la temperatura interna <20 °C (nota: desprendimiento energético H_2). Después de que la exotermia hubo cesado (aprox. 10 min), la temperatura se ajustó a 23 °C y la reacción se mezcló hasta que sucedió la disolución completa de los sólidos. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y HCl 1 M (120 ml) y las fases se repartieron. Después, la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M (2 x 120 ml), H_2O (65 ml) y NaCl ac. 10 % (65 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cristalización del producto sucedió durante la concentración. La suspensión se calentó a 50 °C y se añadió heptano (250 ml) durante 15 min. Después, se dejó que se mezclara la suspensión a 23 °C durante 30 min y se filtró. La torta húmeda lavó con 3:1 de heptano:acetato de etilo (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 está contaminado con 11 % del isómero meso (frente a isómero dl).

Ejemplo 33

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

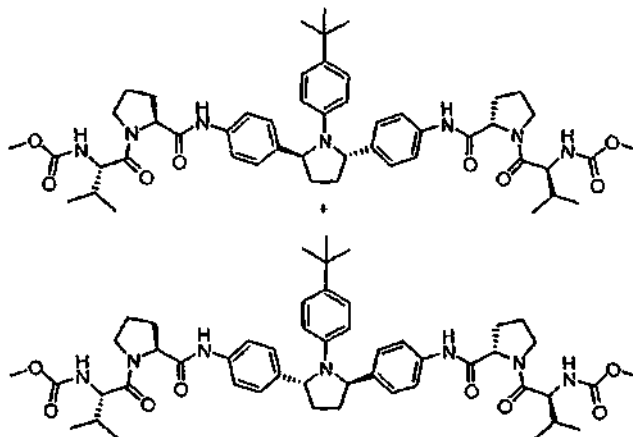


El producto del Ejemplo 1A (30 g, 95 % en peso, 91,4 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 32, sustituyendo (S)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinametanol por (R)-(-)- α,α -difenil-2-pirrolidinatanol, para dar el compuesto del título (20,14 g, >99,55 ee, rendimiento del 61 %) que estaba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

Ejemplo 34

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))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*-butilamilina (11,86 ml, 75 mmol) en DMF (40 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo, se trató con HCl 1 M, se agitó durante 10 minutos y se filtró para retirar los sólidos. La capa orgánica del filtrado se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (del 5 % al 30 %) para dar un sólido. El sólido se trituroó en un volumen mínimo de 1:9 de acetato de etilo/hexano para dar un sólido de color amarillo en forma de una mezcla de isómeros *trans* y *cis* (1,21 g, 36 %).

Ejemplo 34B

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

A una solución del producto del Ejemplo 34A (1,1 g, 2,47 mmol) en etanol (20 ml) y THF (20 ml) se le añadió PtO₂ (0,22 g, 0,97 mmol) en un frasco a presión de 50 ml y se agitó en una atmósfera de 0,21 MPa (30 psi) hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (del 20 % al 60 %). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 estereoisómeros (isómero *trans*, 0,51 g, 54 %).

Ejemplo 34C

2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo y 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 34B (250 mg, 0,648 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (307 mg, 1,427 mmol) y HATU (542 mg, 1,427 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió base de Hunig (0,453 ml, 2,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió con 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 por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (del 10 % al 50 %) para dar el compuesto del título (500 mg, 99 %).

Ejemplo 34D

(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida y (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

Al producto del Ejemplo 34C (498 mg, 0,638 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió TFA (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 3:1 de

CHCl_3 :alcohol isopropílico y NaHCO_3 ac. saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con de 3:1 CHCl_3 :alcohol isopropílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (345 mg, 93 %).

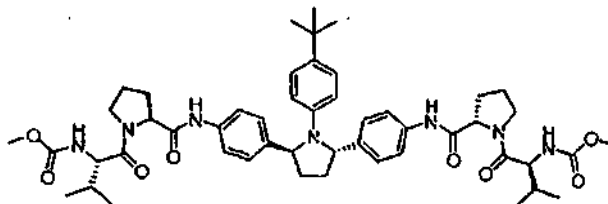
5 Ejemplos 34E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedii)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedii)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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-(metoxycarbonilamino)-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 con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano (del 50 % al 80 %) para dar un sólido. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (13 mg, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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); (IEN+) m/z 895 (M+H) $^+$. El compuesto del título mostró un valor de CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

25 Ejemplo 35

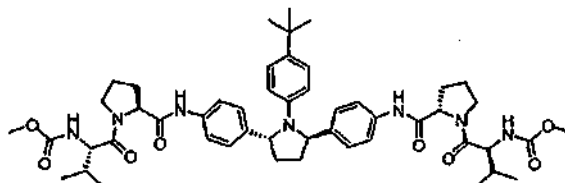
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,SS)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedii)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 34E se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano:(2:1 de alcohol isopropílico:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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 CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

40 Ejemplo 36

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*terc*-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedii)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



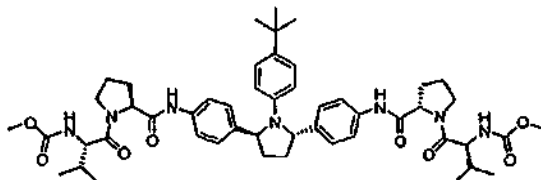
El producto del Ejemplo 34E se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 2:1 de hexano:(2:1 de alcohol isopropílico:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,87 (d, 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 CE_{50} de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 37

5

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,SS)-1-(4-*tert*-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



10 Ejemplo 37A

2-(Metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo

15 A una mezcla de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,66 g, 112 mmol) y N-hidroxisuccinimida (13,29 g, 116 mmol) se le añadió acetato de etilo (250 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5 °C. Se añadió diisopropilcarbodiimida (13,88 g, 110 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Los sólidos (subproducto de diisopropilurea) se filtraron y se enjuagaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío hasta un aceite. Se añadió alcohol isopropílico (200 ml) al aceite y la mezcla se calentó a aproximadamente 50 °C para obtener una solución homogénea. Después de la refrigeración, se formaron sólidos cristalinos. Los sólidos se filtraron, se lavaron con alcohol isopropílico (3 x 20 ml) y se secaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (23,2 g, rendimiento del 77 %).

25 Ejemplo 37B

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

30 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 le añadió una solución del producto del Ejemplo 37A (10 g, 36,7 mmol) en acetonitrilo (20 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para retirar el acetonitrilo. A la solución transparente de agua resultante se le añadió HCl 6 N (9 ml) hasta pH ~ 2. La solución se transfirió a un embudo de decantación, se añadió NaCl al 25 % (10 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (75 ml) y después de nuevo con acetato de etilo (6 x 20 ml), y los extractos combinados se lavaron con NaCl al 25 % (2 x 10 ml). El disolvente se evaporó para dar un aceite pegajoso. Se añadió heptano y el disolvente se evaporó para dar una espuma, que se secó a alto vacío. Se añadió éter dietílico y el disolvente se evaporó para dar una espuma, que se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (10,67 g) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto del Ejemplo 37B también pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

40

En un matraz se cargó L-valina (35 g, 299 mmol), una solución 1 N hidróxido sódico (526 ml, 526 mmol) y carbonato sódico (17,42 g, 164 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min para disolver los sólidos y después se enfrió a 15 °C. Se añadió lentamente cloroformiato de metilo (29,6 g, 314 mmol) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se enfrió a 15 °C y el pH se ajustó a ~5,0 con una solución concentrada de HCl. Se añadieron 100 ml de 2-metiltetrahydrofurano (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. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron, y la torta de Na_2SO_4 se lavó con 50 ml de 2-MeTHF. La solución del producto se concentró a ~100 ml y se extrajo dos veces con 120 ml de IPAc. Se cargaron lentamente 250 ml de heptanos y después el volumen de la mezcla se concentró a 300 ml. La mezcla se calentó a 45 °C y se cargaron 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 2-MeTHF/heptanos (1:7, 80 ml). La torta húmeda se secó a 55 °C durante 24 h para dar 47,1 g de producto de Moc-L-Val-OH en forma de un sólido de color blanco (90 %).

55 Se cargaron Moc-L-Val-OH (150 g, 856 mmol), hidrato de HOBt (138 g, 899 mmol) y DMF (1500 ml) en un matraz. La mezcla se agitó durante 15 min para dar una solución transparente. Se cargó clorhidrato de EDC (172 g, 899 mmol) y se mezcló durante 20 min. La mezcla se enfrió a 13 °C y se cargó benciléster clorhidrato de (L)-prolina (207 g, 856 mmol). Después, se cargó trietilamina (109 g, 1079 mmol) en 30 min. La suspensión resultante se mezcló a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y se cargaron 1500 ml de $NaHCO_3$ 6,7 % en 1,5 h, seguido de 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

60

mezcla de agua/DMF (1:2, 250 ml) y después con agua (1500 ml). La torta húmeda se secó a 55 °C durante 24 h para dar 282 g de producto en forma de un sólido de color blanco (90 %).

Los sólidos resultantes (40 g) y Pd al 5 %/Alúmina se cargaron en un reactor Parr, seguido de THF (160 ml). El reactor se cerró herméticamente y se purgó con nitrógeno (6 x 0,14 MPa (20 psig)), seguido de una purga con hidrógeno (6 x 0,21 MPa (30 psig)). El reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro GF/F y se concentró a aproximadamente una solución de 135 g. Se añadió heptano (120 ml) y la solución se agitó hasta que se formaron sólidos. Después de 2 - 3 horas más se añadió gota a gota más cantidad de heptano (240 ml), la suspensión se agitó durante aproximadamente 1 hora, después se filtró. Los sólidos se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 37C

Dimetanosulfonato (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), se enfrió a -5 °C y se añadió N,N-diisopropiletilamina (6,81 g, 52,7 mmol) durante 30 segundos. Por separado, una solución 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. Después de mezclar durante 5 min a -15 °C, el baño de refrigeración se retiró, la reacción se dejó calentar lentamente a 23 °C y se mezcló durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la suspensión en bruto se llevó directamente a la siguiente etapa.

Ejemplo 37D

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

A la solución del producto en bruto del Ejemplo 37C (7,35 g, 13,39 mmol) se le añadió 4-*terc*-butilanilina (13,4 g, 90 mmol) a 23 °C durante 1 minuto. La reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. Después de que se completara, la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C y se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y HCl 1 M (150 ml). Después de separar las fases, la fase orgánica se trató con HCl 1 M (140 ml), 2-metiltetrahidrofurano (50 ml) y NaCl ac. al 25 % en peso (100 ml) y las fases se repartieron. La fase orgánica se lavó con NaCl ac. 25 % en peso (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío a aproximadamente 20 ml. Se añadieron heptano (30 ml) y más cantidad de 2-metiltetrahidrofurano para inducir la cristalización. La suspensión se concentró adicionalmente y se añadió lentamente más cantidad de heptano (40 ml) y la suspensión se filtró, lavando con 2-metiltetrahidrofurano:heptano (1:4, 20 ml). Los sólidos se suspendieron en MeOH (46 ml) durante 3 h, se filtraron y el sólido húmedo se lavó con más cantidad de MeOH (18 ml). El sólido se secó a 45 °C en un horno de vacío durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (3,08 g, 51 % de rendimiento en 2 etapas).

Ejemplo 37E

4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

En un recipiente de hidrogenación con agitador Parr de 160 ml se añadió el producto del Ejemplo 37D (2 g, 4,49 mmol), seguido de 60 ml de THF y Raney Nickel Grace 2800 (1 g, 50 % en peso (en base seca)) en una corriente de nitrógeno. El reactor se ensambló y se purgó con nitrógeno (8 x 0,14 MPa (20 psig)), seguido de purgado con hidrógeno (8 x 0,21 MPa (30 psig)). Después, el reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) con hidrógeno, comenzó a agitarse (700 rpm) y continuó durante un total de 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró por filtración al vacío usando un filtro de fibra de vidrio GF/F Whatman. La evaporación del filtrado para proporcionar una suspensión, seguido de la adición de heptano y filtración produjo el compuesto del título en bruto, que se secó y se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 37F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(azanediil)bis(oxometileno))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

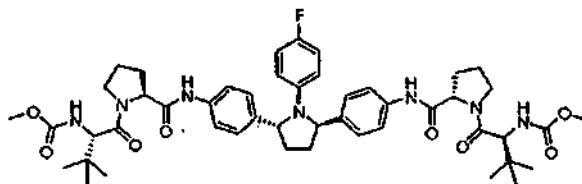
A una solución del producto del Ejemplo 37E (1,64 g, 4,25 mmol) en DMF (20 ml), el producto del Ejemplo 37B (2,89 g, 10,63 mmol) y HATU (4,04 g, 10,63 mmol) en DMF, (150 ml) se le añadió trietilamina (1,07 g, 10,63 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. A la mezcla de reacción se le vertieron 20 ml de agua, el precipitado de color blanco obtenido se filtró y el sólido se lavó con agua (3 x 5 ml). El sólido se secó con aire durante 1 h. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente partiendo de acetato de etilo/heptano (3/7) y finalizando con acetato de etilo puro. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró por destilación para dar un sólido de color amarillo muy claro, que se secó a 45 °C en un horno de vacío con purga de nitrógeno durante 15 h para dar el compuesto del título (2,3 g, rendimiento del 61 %). RMN ¹H

(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).

- 5 Como alternativa, 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), se añadió diisopropiletilamina (18,67 g, 144 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. En un matraz separado, se disolvió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (T3P[®]) (46,0 g, 50 % en peso, en EtOAc, 72,2 mmol) en EtOAc (58,5 ml) y se cargó en un embudo de adición. La solución de T3P se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 3-4 h y se agitó hasta que se completó la reacción. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se lavó con HCl 1 M/NaCl al 7,5 % en peso (100 ml), después se lavó con NaHCO₃ al 5 % (100 ml) y después se lavó con una solución al 5 % de NaCl (100 ml). La solución se concentró a aproximadamente 60 ml, se añadió EtOH (300 ml) y la solución se concentró a una solución de 84 g.
- 10
- 15 Una porción de la solución de EtOH del producto (29 g) se calentó a 40 °C y se añadieron 134 g de EtOH al 40 % en peso en H₂O. Se añadió una suspensión de semillas en EtOH al 58 % p/p/H₂O, se dejó en agitación a 40 °C durante varias horas y después se enfrió a 0 °C. Después, la suspensión se filtró y se lavó con EtOH al 58 % p/p/H₂O. El producto se secó a 40 - 60 °C al vacío y después se rehidrató colocándolo en una bandeja de agua en el horno de vacío para dar el compuesto del título. El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de
- 20 aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 38

- 25 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



Ejemplo 38A

- 30 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 el Ejemplo 32 por el producto del Ejemplo 33.

- 35 Ejemplo 38B

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

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

Ejemplo 38C

- 45 4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

A una solución del producto del Ejemplo 38B (2,34 g, 5,74 mmol) en 1:1 de etanol:THF (60 ml) en un frasco de acero inoxidable a presión de 250 ml se le añadió PtO₂ (0,47 g, 2,06 mmol) y la mezcla resultante se puso en una atmósfera de presión de H₂ (0,21 MPa (30 psi)) y se agitó a ta durante 90 min. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-65 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,736 g, 37 %).

- 55 Ejemplo 38D

2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

- 60 A una solución del producto del Ejemplo 38C (3,54 g, 10,19 mmol), ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (5,48 g, 25,5 mmol) y HATU (9,69 g, 25,5 mmol) en NMP anhidra (50 ml) se le añadió N,N-diiso-

propiletilamina (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 (3 x 100 ml), solución de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml). El producto se secó a 40 °C durante 15 h. Este material (8,5 g) se pasó a través de una capa de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el producto sólido de color blanco (7,9 g, 99 %).

Ejemplo 38E

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

A una solución del producto del Ejemplo 38D (7,9 g, 10,65 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió una solución 5 M de HCl en alcohol isopropílico (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó por evaporación rotatoria al vacío y el material en bruto se recogió en diclorometano que contenía metanol al 20 % (200 ml). La solución se lavó con una solución al 5 % de hidróxido de amonio (90 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró para dar 6,5 g de producto en bruto. Este material se recrystalizó en acetato de etilo/heptano (8/2) para dar el compuesto del título (5,0 g, rendimiento del 87 %).

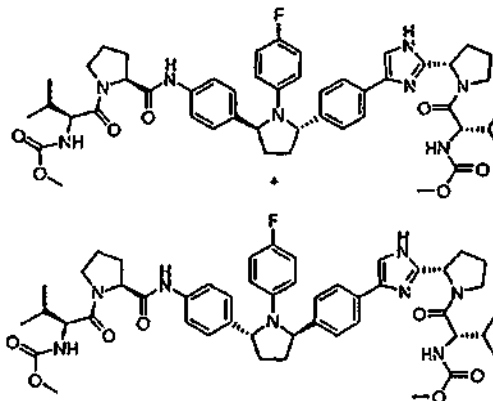
Ejemplo 38F

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((4,4'-((2R,5R)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3,3-dimetil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución 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 anhidra (80 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,96 g, 22,93 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua y el precipitado de color blanco obtenido se filtró y se lavó con agua (3 x 50 ml), bicarbonato sódico (50 ml), agua (50 ml) y se secó a 45 °C en un horno de vacío con purga de nitrógeno durante 15 h para dar 7,0 g del producto en bruto. El material en bruto se cargó sobre una columna de gel de sílice (sílice de 150 g) y se eluyó con un gradiente, partiendo de acetato de etilo/heptano (7/3) y finalizando con acetato de etilo. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró por destilación para dar un aceite de color amarillo muy claro, que se trituró con MTBE/heptano (1:9) durante 1 h. El sólido de color blanco obtenido de esta manera se filtró y se secó en un horno de vacío con purga de nitrógeno para proporcionar 6,1 g de producto. De disolvieron 5,5 g del sólido en 16 ml de metanol y esta solución se añadió en agua (220 ml) en un matraz de 500 ml. La suspensión se agitó durante 30 minutos y el sólido se recogió por filtración, se secó a 45 °C con purga de nitrógeno durante 15 h para dar el compuesto del título (5,4 g). RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 39

N-(metoxicarbooil)-L-valil-N-(4-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-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 N'-(metoxicarbonil)-L-valil-N-(4-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-((2,S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-inudazol-d-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil)-L-prolinamida (ACD v12)



Ejemplo 39A

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

- 5 Se añadió benceno (108 ml) a cloruro de cinc (II) anhidro (19,62 g, 144 mmol), seguido de 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 juntos 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (20 g, 72,0 mmol) y 1-(4-nitrofenil)etanona (17,83 g, 108 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h. Se añadió ácido sulfúrico ac. al 5 % (50 ml) y se agitó vigorosamente, después el producto se recogió por filtración, se aclaró con benceno, agua, metanol, diclorometano y se secó al vacío para proporcionar el producto (15,0 g, rendimiento del 58 %, polvo incoloro).

Ejemplo 39B

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

- 15 Se disolvió el producto del Ejemplo 39A (3,64 g, 10,05 mmol) en etanol (67 ml) y se añadió en porciones borohidruro sódico (0,837 g, 22,11 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, 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 HCl ac. 1 N (200 ml), después salmuera, y la capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite incoloro (3,68 g, 100 %) que se usó directamente en la siguiente reacción.

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

- 25 Se disolvió el producto del Ejemplo 39B (3,68 g, 10,05 mmol) en diclorometano (167 ml) y se enfrió la solución en un baño de hielo, seguido de la adición gota a gota de trietilamina (4,20 ml, 30,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,96 ml, 25,1 mmol). Después de agitar durante 15 min, la solución se concentró hasta un sólido (5,25 g, 100 %) que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 39D

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

- 35 Se disolvió el producto del Ejemplo 39C (5,25 g, 10,05 mmol) en DMF (31 ml) y después se añadió 4-fluoroanilina (9,65 ml, 101 mmol) y se calentó la solución a 50 °C durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl ac. 1 N (100 ml), después se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml), después los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron en un aceite de color ámbar al que se le añadió metanol (10 ml) y después de 3 h, resultó un sólido de color amarillo (1,05 g, 24 %) como el compuesto del título en forma de 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

- 45 Se disolvieron el producto del Ejemplo 39D (1,05 g, 2,38 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,725 g, 2,86 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,194 g, 0,238 mmol) y acetato potásico (0,35 g, 3,57 mmol) en dioxano (20 ml) y después se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después 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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 10-50 % en hexano para dar el compuesto del título (1,09 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 39F

2-(4-(4-(1-(4-Fluorofenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

- 55 Se disolvieron 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 (II) (0,176 g, 0,215 mmol) en una mezcla de tolueno (10 ml), etanol (10 ml) y una solución ac. 1 N de bicarbonato sódico (2,58 ml, 2,58 mmol), y se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 10 min, después se calentó a 90 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió (20 ml), después se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-100 % en hexano para dar el compuesto del título (0,28 g, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo y una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 39G

2-(4-(4-(5-(4-Aminofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

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

10 Ejemplo 39H

2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-il)fenil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

- 15 Se disolvieron el producto del Ejemplo 39G (285 mg, 0,502 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (162 mg, 0,753 mmol), HATU (305 mg, 0,803 mmol) y base de Hunig (0,263 ml, 1,506 mmol) en DMSO (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (50 ml), seguido de la extracción con agua (2 x 50 ml), el extracto orgánico se secó, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (10 ml), seguido de la adición de carbonato potásico (400 mg, 2,89 mmol) y se agitó la solución de color amarillo claro a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la solución se filtró y el filtrado se concentró hasta 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 dar el producto del título (350 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo claro y una mezcla 1/1 de estereoisómeros.

25 Ejemplo 39I

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

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

Ejemplo 39J

- 35 *N*-(metoxycarbonil)-L-valil-*N*-(4-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[*N*-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil)-L-prolinamida (ACD v12) y *N*-(metoxycarbonil)-L-valil-*N*-(4-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[*N*-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil)-L-prolinamida (ACD v12)

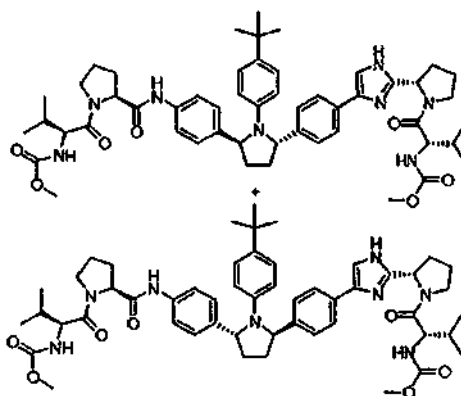
- 40 A una mezcla del producto del Ejemplo 39I (300 mg, 0,45 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (173 mg, 0,99 mmol) y HATU (428 mg, 1,125 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió base de Hunig (0,786 ml, 4,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diclorometano (50 ml), seguido de la extracción con agua (2 x 25 ml), el extracto orgánico se secó, se concentró y el residuo se disolvió en metanol (15 ml), seguido de la adición de carbonato potásico (300 mg, 2,17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Después, la solución se filtró y el filtrado se concentró hasta 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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de metanol al 0-25 % en diclorometano para dar los compuestos del título (0,13 g, 33 %) en forma de un sólido incoloro y en forma de una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ¹H (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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

55

Ejemplo 40

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

60



Ejemplo 40A

5 2-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-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 hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 39D para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 50 %, sólido de color amarillo) en forma de una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans* de pirrolidina.

Ejemplo 40B

15 1-(4-*terc*-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(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,681 g, 0,834 mmol) y acetato potásico (0,614 g, 6,26 mmol) en dioxano (35 ml) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 39E para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 68 %, sólido de color amarillo) en forma de una mezcla de estereoisómeros.

Ejemplo 40C

25 2-(4-(4-(1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*terc*-butilo

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

Ejemplo 40D

35 2-(4-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*terc*-butilo

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

Ejemplo 40E

45 2-(4-(5-(4-(2-((S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenil)carbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (2R)-*terc*-butilo

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

Ejemplo 40F

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

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

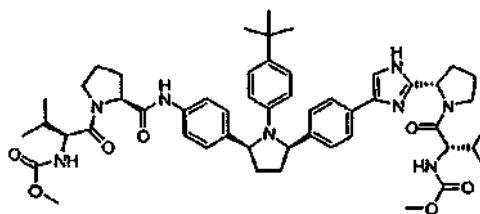
Ejemplo 40G

N-(metoxycarbonil)-L-valil-*N*-(4-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[*N*-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil)-L-prolinamida (ACD v12) y *N*-(metoxycarbonil)-L-valil-*N*-(4-((2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[*N*-(metoxycarbonil)-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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (324 mg, 1,851 mmol), HATU (821 mg, 2,16 mmol) en DMSO (6 ml) y base de Hunig (1,078 ml, 6,17 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 39J, después, la reacción se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar los compuestos del título (68 mg, rendimiento del 12 %, sólido de color blanco) en forma de una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ¹H (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, 1H), 5,06 (dd, *J* = 6,99, 2,87 Hz, 1H), 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, 2H), 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, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,02 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J* = 8,13 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,68 (s, 1H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 41

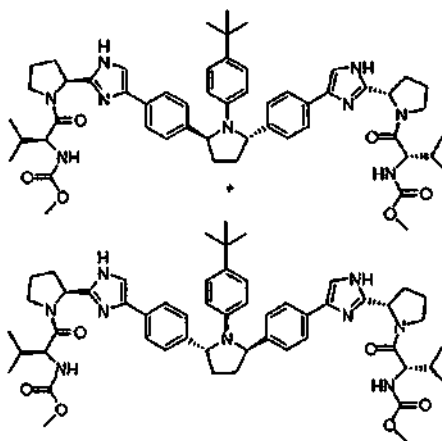
N-(metoxycarbonil)-L-valil-*N*-(4-((2S,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-[4-(2-((2S)-1-[*N*-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil)-L-prolinamida (ACD v12)



El producto del Ejemplo 40F (493 mg, 0,818 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (430 mg, 2,454 mmol), HATU (1088 mg, 2,86 mmol) en DMSO (8,2 ml) y base de Hunig (1,5 ml, 8,59 mmol) se hicieron reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 39J después, el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (0,1 % TPA) para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 1 %, sólido de color blanco). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,89 - 1,04 (m, 12H), 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, 1H), 3,81 - 3,93 (m, 2 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,52 (dd, *J* = 7,86, 4,61 Hz, 1H), 4,74 (d, *J* = 5,20 Hz, 2H), 5,14 (dd, *J* = 6,99, 3,31 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,06-7,11 (m, 2 H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 1,73 Hz, 1H), 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, 1H), 11,76 (s, 1 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 42

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



Ejemplo 42A

5 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 producto del título (3,45 g, rendimiento del 100 %, aceite incoloro).

10 Ejemplo 42B

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

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

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

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

Ejemplo 42D

25 1-(4-*tert*-butilfenil)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

30 Se disolvieron 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 potásico (3,34 g, 34,0 mmol) en dimetoxietano (70 ml) y se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 10 min, después se calentó a 85 °C durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, después 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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-10 % en hexano seguido de trituración del sólido resultante con éter dietílico para dar el compuesto del
35 título (1,14 g, 25 %) en forma de una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

Ejemplo 42E

40 2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-di-il))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-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 (II) (0,123 g, 0,151 mmol) en una mezcla de tolueno (7 ml), etanol (7 ml) y una solución ac. 2 N de bicarbonato sódico (2,64 ml, 5,28 mmol) y se burbujeó gas de nitrógeno a
45 través de la solución durante 10 min, después se calentó a 100 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), después se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-80 % en hexano para dar el compuesto del título (0,93 g, 75 %) en forma de una mezcla 1/1 de estereoisómeros trans.

50

Ejemplo 42F

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

El producto del Ejemplo 42E (1,11 g, 1,344 mmol), en una solución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (5 ml) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 391 para proporcionar el compuesto del título (1,12 g) en forma de una sal clorhidrato y una mezcla de estereoisómeros.

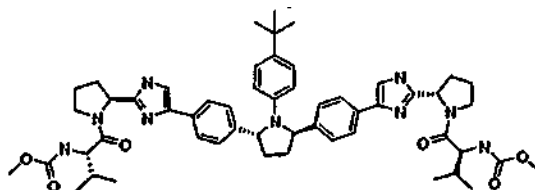
Ejemplo 42G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,728 g, 4,15 mmol) y HATU (1,295 g, 3,41 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió base de Hunig (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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de metanol al 0-5 % en diclorometano para dar un sólido que se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (92 mg, rendimiento del 6 %, sólido de color blanco) en forma de una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12H), 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, 2H), 7,14 (dd, *J* = 8,19, 2,22 Hz, 4 H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 43

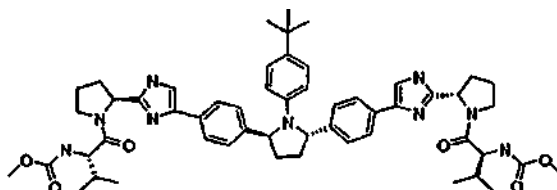
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 42G se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak IB eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (80/10/10). El compuesto del título fue el primero de 2 diastereómeros en eluirse. RMN ¹H (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, 2H), 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 44

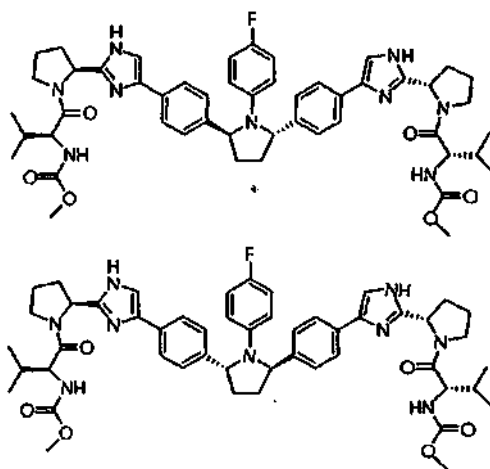
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



El producto del Ejemplo 42G se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak 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 ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78 - 0,92 (m, 12H), 1,09 (s, 9 H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 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, 4H), 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, 2H), 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 45

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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 producto del título (6,41 g, 48 %) en forma de 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 por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 0-15 % en hexano para dar el compuesto del título (1,65 g, 64 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans*.

Ejemplo 45C

2,2'-(4,4'-((4,4'-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-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 producto del título (1,0 g, 72 %) en forma de una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.

Ejemplo 45D

(S)-4,4'-((4,4'-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-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 se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró la mezcla a alto vacío para dar un sólido que se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 55 %) en

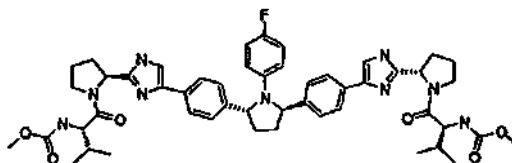
forma de una mezcla 1/1 de diastereómeros trans que se eluyó antes que el isómero cis.

Ejemplo 45E

- 5 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo
- 10 A una mezcla del producto del Ejemplo 45D (47 mg, 0,08 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (29 mg, 0,168 mmol) y HATU (61 mg, 0,16 mmol) en DMSO (0,8 ml) se le añadió base de Hunig (0,035 ml, 0,2 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 39J, después el residuo se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para dar el compuesto del título (54 mg, rendimiento del 75 %, sólido de color
- 15 blanco) en forma de una mezcla 1/1 de diastereómeros. RMN ¹H (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, 1H), 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, 2H), 5,02 - 5,11 (m, J = 6,72 Hz, 2H), 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, 6H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 12 H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.
- 20

Ejemplo 46

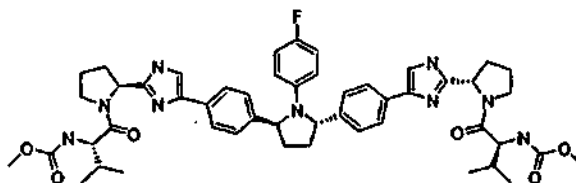
- 25 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



- 30 El producto del Ejemplo 45E se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chirapak IB, eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (85/7,5/7,5). RMN ¹H (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, 6H), 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, 2H), 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, 4H), 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.
- 35

Ejemplo 47

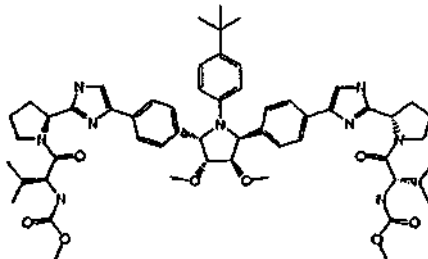
- 40 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo



- 45 El producto del Ejemplo 45E se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chirapak IB, eluyendo con una mezcla de hexano/THF/MeOH (85/7,5/7,5). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,62 - 12,13 (m, 2H), 7,59 - 7,71 (m, J = 8,13 Hz, 3 H), 7,46 - 7,57 (m, J = 8,24 Hz, 1H), 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, 2H), 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H), 3,71 - 3,85 (m, 4H), 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.
- 50

Ejemplo 48

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-di-il)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-3,4-diol

A una solución de (1R,1'R)-1,1'-((4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil)dietano-1,2-diol (200 mg, 0,90 mmol) en metanol (6 ml) y diclorometano (3 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (696 mg, 2,16 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se concentró y al residuo se añadió H₂SO₄ 0,1 M (4 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH se ajustó a ~6 con NaHCO₃ sólido y se añadió 4-*tert*-butylanilina (287 ml, 1,80 mol), seguido de 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 H₂O, K₃PO₄ 0,33 M y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/diclorometano para dar 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 solución del producto del Ejemplo 48A (200 mg, 0,33 mmol) en THF (2,1 ml) y DMF (0,7 ml) a 0 °C se le añadió, en porciones, hidruro sódico, 60 % en aceite mineral (40,0 mg, 1,0 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 20 min. Se añadió yodometano (0,046 ml, 0,734 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NH₄Cl saturado, H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/diclorometano para dar el compuesto del título (170 mg, 80 %).

Ejemplo 48C

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

A una solución del producto del Ejemplo 48B (168 mg, 0,268 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (17 mg) y el matraz se evacuó y se cargó de nuevo con gas de H₂. La solución se agitó en una atmósfera de globo de gas de H₂ durante 20 h, se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con éter para dar 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-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato)

A una solución del producto del Ejemplo 48C (117 mg, 0,261 mmol) en DMF (1,3 ml) se le añadió K₂CO₃ (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 solución se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/hexano para dar 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

- 5 En un tubo a presión se añadieron el producto del Ejemplo 48D (193 mg, 0,191 mmol), 4,4,4',4',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 potásico (112 mg, 1,145 mmol) y dioxano (1,5 ml), y la solución se desgasificó con gas de N₂ durante 30 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,99 mg, 7,63 μmol) y se continuó desgasificando durante 10 min más. El tubo se cerró herméticamente y se calentó con agitación a 100 °C durante una noche. La solución enfriada se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se trató con gel de sílice de 3-(mercaptopropilo) durante 1 h. La solución se filtró y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-20 %/hexano para dar el compuesto del título (99 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 48F

2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

- 20 En un tubo cerrado herméticamente se combinó el producto del Ejemplo 48E (97 mg, 0,145 mmol), el producto del Ejemplo 26D (115 mg, 0,363 mmol), Na₂CO₃ 1 M (0,363 ml, 0,363 mmol), EtOH (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml) y la solución se desgasificó con gas de N₂ durante 30 min. Se añadió complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) diclorometano (10,63 mg, 0,015 mmol) y se continuó desgasificando durante 10 min más. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 h. La solución 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 al vacío y el material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-2 %/diclorometano para dar el compuesto del título (85 mg, rendimiento del 66,1 %).

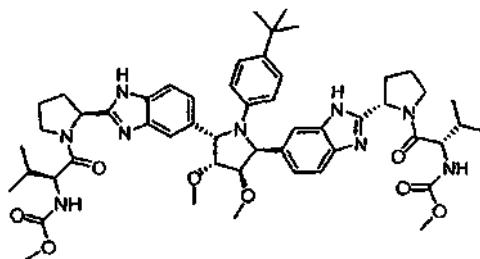
Ejemplo 48G

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

- 35 A una solución del producto del Ejemplo 48F (83 mg, 0,094 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml, 12,98 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente 2 veces con diclorometano. El residuo se puso al vacío durante 1 h para retirar las trazas finales de TFA. A este residuo (64,2 mg, 0,094 mmol) se le añadió DMSO (500 μl), seguido de ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (41,1 mg, 0,234 mmol), HATU (89 mg, 0,234 mmol) y base de Hunig (82 μl, 0,469 mmol). Se comprobó el pH y se añadió más cantidad de base de Hunig para ajustar el pH a ~9. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo en bruto. La purificación se realizó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 0-4 %/diclorometano durante 60 min para dar el compuesto del título (7,5 mg, rendimiento del 8,01 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (s a, 1H) 7,58-7,82 (s a, 2H) 10,08-10,42 (s a, 1H). El compuesto del título mostró un valor de CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

Ejemplo 49

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



Ejemplo 49A

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

- 5 Una solución de la 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 de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na_2SO_4) y la concentración proporcionaron un sólido de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

Ejemplo 49B

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

- 15 Una solución del compuesto del Ejemplo 49A en ácido acético glacial (75 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El resto del ácido acético se retiró por destilación azeotrópica con tolueno (2 x) y el residuo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 360 g, eluyendo con acetato de etilo al 25-75 % en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el producto (10,0 g, 85 %) en forma de una espuma rígida de color beige claro.

20

Ejemplo 49C

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

- 25 Una solución del compuesto del Ejemplo 49B (2,25 g, 6,14 mmol) en THF seco (25 ml) se trató con hidruro sódico (295 mg de 60 % en aceite, 177 mg, 7,37 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la solución se trató con SEM-Cloruro (1,20 ml, 1,13 g, 6,76 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se extrajo con agua y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na_2SO_4) y la concentración al vacío proporcionaron un aceite, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 20-75 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el producto (2,24 g, 73 %) en forma de un aceite pesado, que se solidificó después de dejarlo sedimentar durante varios días. Esta mezcla de ambos derivados regioisoméricos de SEM no se separó para su uso en la siguiente etapa.

30

Ejemplo 49D

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

- 40 En un tubo a presión que puede volver a cerrarse herméticamente, una se desgasificó una solución del compuesto del Ejemplo 49C (2,24 g, 4,51 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,96 mmol) y acetato potásico (1,33 g, 13,53 mmol) en dioxano seco (23 ml) mediante rociado con nitrógeno durante 30 min. La solución se trató con complejo cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (111 mg, 0,14 mmol), seguido de desgasificación durante 5 min más. El tubo a presión se cerró herméticamente y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido de la extracción con agua y una solución saturada de cloruro sódico. La solución se secó (Na_2SO_4) y se agitó durante 1 h con gel de sílice de 3-(mercaptopropilo). Después de la filtración y la concentración al vacío, el sólido de color pardo se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 15-70 % en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el producto (1,99 g, 81 %) en forma de una espuma rígida de color blanco.

50

Ejemplo 49E

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

55

- Una solución de 2,3-O-isopropilideno-D-manitol (144 mg, 0,65 mmol) y yodobencenodiacetato (501 mg, 1,56 mmol) en 2:1 de metanol-diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para dar una pasta de color blanco y después se suspendió en una solución 0,1 M de ácido sulfúrico (1,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato sódico sólido, seguido de la adición de 4-*terc*-butylanilina (206 µl, 193 mg, 1,30 mmol) el producto del Ejemplo 49D (634 mg, 1,17 mmol) y hexafluoroisopropil alcohol (2,6 ml). Después, la solución se calentó a 70 °C durante 5 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución 0,33 M de fosfato potásico tribásico y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na_2SO_4) y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color pardo, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 50 g, eluyendo con acetato de etilo al 15-85 % en diclorometano. Estos procedimientos

60

65

proporcionaron el boronato recuperado (208 mg) en forma de un aceite viscoso de color pardo. Después, la columna se reeluyó con metanol al 0-20 % en diclorometano para proporcionar el producto (159 mg, 23 %) en forma de un sólido de color pardo.

5 Ejemplo 49F

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-dimetoxipirrolidin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 49E (154 mg, 0,14 mmol) en THF seco se trató con hidruro sódico (13 mg de 60 % en aceite, 8 mg, 0,33 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató con yoduro de metilo (19 µl, 43 mg, 0,30 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con agua y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na₂SO₄) y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color pardo, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 25 g, eluyendo con metanol al 0-15 % en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el producto (121 mg, 77 %) en forma de una espuma de color beige.

20 Ejemplo 49G

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

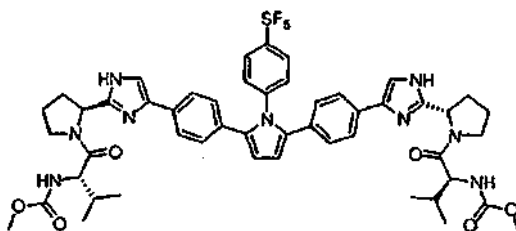
Una solución del compuesto del Ejemplo 49F (111 mg, 0,10 mmol) en etanol (1 ml) se trató con una solución 4 N de ácido clorhídrico (2,0 ml) seguido de calentamiento a 60 °C durante 18 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío con mezclas de etanol-tolueno (2 x) para proporcionar el tetraclorhidrato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

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

Una solución del compuesto del Ejemplo 49G (29 mg, 0,046 mmol), hidrato de HOBt (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 seca (0,5 ml) a 0 °C se trató con N-metilmorfolina (15 µl, 14 mg, 0,137 mmol) seguido de agitación a 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 una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na₂SO₄) y la concentración al vacío proporcionaron un aceite que se disolvió en metanol y se trató con una pequeña cantidad de carbonato potásico. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 25 g, eluyendo con metanol al 0-15 % en diclorometano para dar el producto (14 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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, 1H), 5,54 (m, 2 H), 5,14 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2H), 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.

50 Ejemplo 50

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

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

Ejemplo 50B

- 10 1-(4-(pentafluorotio)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 métodos del Ejemplo 26G sustituyendo el producto del Ejemplo 26F por el producto del Ejemplo 50A para proporcionar el compuesto deseado.

- 15 Ejemplo 50C

2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-di-il))dipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

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

Ejemplo 50D

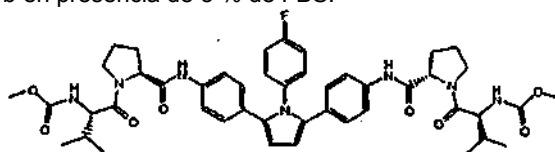
- 25 4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

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

- 30 Ejemplo 50E

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-(pentafluorotio)fenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-di-il))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

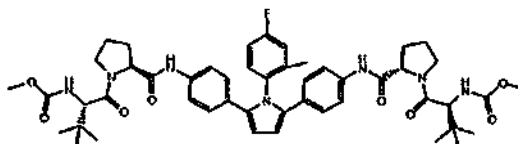
- 35 El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 26J sustituyendo el producto del Ejemplo 26I por el producto del Ejemplo 50D para proporcionar el compuesto deseado. RMN ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz): δ 11,75 (s a, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (app d, J = 8,35 Hz, 4H), 7,45 (s a, 2H), 7,27 (m, 4H), 6,96 (app 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 CE₅₀ de menos de aproximadamente 0,1 nM en ensayos con el replicón Con 1 del VHC 1b en presencia de 5 % de FBS.
- 40



Ejemplo 51

- 45 ([1-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil}[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo

El Ejemplo 19D (150 mg) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico se procesaron usando el método del Ejemplo 19E (sustituyendo DMF como disolvente) para proporcionar el compuesto del título que se purificó usando cromatografía en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc al 30-70 % en hexanos) (70 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 853.



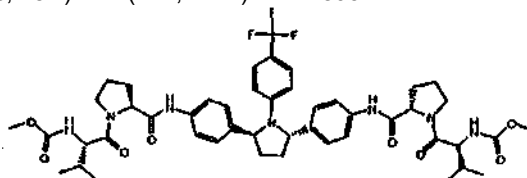
Ejemplo 52

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

5

El Ejemplo 1A se procesó usando 4-fluoro-2-metilfenil y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D, y 51 (se usó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) *m/z* = 895.

10



Ejemplo 53

15 {{{(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 53A

20 {{{(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo y {{{(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)-pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 23B (84 mg, 0,142 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadieron ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (62,2 mg, 0,355 mmol), HATU (135 mg, 0,355 mmol) y base de Hunig (0,074 ml, 0,426 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H₂O (1 ml) y EtOAc (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El agente de secado se retiró por filtración y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 1-3 % en CH₂Cl₂ para dar los compuestos del título en forma de una mezcla 1:1.

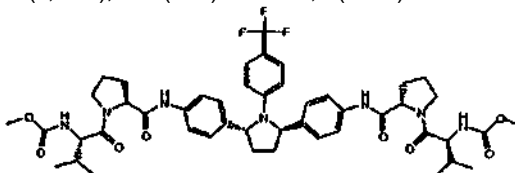
30

Ejemplo 53B

35 {{{(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 53A se separó en una columna Chiralpak AD-H, usando 1:1 de hexanos:(1:1 de EtOH:2-PrOH). El compuesto del título fue el primer componente en eluirse. RMN ¹H (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, 2H), 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); EM (IEN) *m/z* 906,3 (M+H)⁺.

40

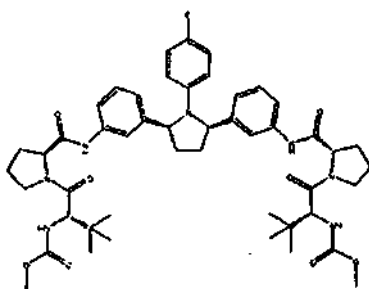


Ejemplo 54

45 {{{(2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 53A se separó en una columna Chiralpak AD-H, usando 1:1 de hexanos:(1:1 EtOH:2-PrOH). El compuesto del título fue el segundo componente en eluirse. RMN ¹H (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); EM (IEN) *m/z* 906,3 (M+H)⁺.

55



Ejemplo 55

- 5 CC(C)C(=O)N1CCCC1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5C(=O)N1CCCC1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5 [[(2R,5S)-1-(4-Fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]]}biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 55A

- 10 1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-diona

Se agitó cloruro de cinc (II) anhidro (5,42 g, 39,7 mmol) en benceno seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadían 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 dar una solución turbia. A esto se le añadió 1-(3-nitrofenil)etanona (4,97 g, 29,8 mmol) seguido de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (5,00 g, 19,87 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, una gran porción de benceno se retiró por decantación. Después, la mezcla resultante se trató con ácido sulfúrico al 5 % (25 ml) en un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 ml). Un tercer lavado dio como resultado una emulsión. Los contenidos del embudo se vaciaron en un gran volumen de agua (750 ml) al que se le añadieron cloruro sódico y el aceite en agua en agitación rápida. Se añadió en porciones metanol (75 ml) para intentar dispersar el aceite y promover la solidificación del producto. Después de aproximadamente cuarenta y ocho horas de agitación, el producto se solidificó y se recogió por filtración al vacío. La torta de filtro se lavó con agua, se secó en primer lugar al aire y después un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto del título (5,85 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 55B

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

- 30 Se añadió borohidruro sódico (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 interrumpió con agua (~50 ml) y se concentró para dar una pasta que se recogió en 1:1 de MeOH:THF. Esta suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. El residuo se recogió en tolueno y se calentó con agitación para formar una pasta de color blanco que después se sometió a ultrasonidos y se raspó hasta que se formó un sólido filtrable. Esto se filtró, se aclaró con tolueno y se secó al vacío para proporcionar 2,84 g (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (DCI) m/z 350 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 55C

- 40 dimetanosulfonato 1,4-bis(3-nitrofenil)butano-1,4-diil

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,3 ml, 3,87 mmol) a una solución enfriada (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 retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido que se usó sin purificación.

Ejemplo 55D

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

- 50 El 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 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La porción orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-50 %/Hexanos). El material se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M (2 x) para retirar la anilina residual, agua (1 x), NaHCO₃ acuoso sat. (1 x) y salmuera (1 x), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros trans y cis (0,45 g, 73 %).

Ejemplo 55E

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

- 5 Una suspensión de Pd/C (0,0527 g, 0,050 mmol) en THF (2 ml) se añadió a una solución del Ejemplo 55D (0,45 g, 1,105 mmol) en THF (7 ml)/EtOH (7 ml) en una atmósfera de N₂. El matraz se lavó abundantemente con H₂ y se agitó en 1 atm de H₂ durante 20 horas. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se aclaró con ~100 ml (1:1 de EtOH:THF) y el disolvente se retiró al vacío. El material se usó sin purificación. EM (DCI) *m/z* 348 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 55F

2,2'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

- 15 Se añadió diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,58 mmol) a una mezcla del Ejemplo 55E (0,382 g, 1,1 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-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) y salmuera (1 x), se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo de color pardo. El residuo se recogió en éter, se sometió a ultrasonidos y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. El isómero trans permaneció en la solución de éter y se describen adicionalmente en el Ejemplo 83. CL/EM Rt 2,27 *m/z* 742 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 55G

- 25 (2S,2'S)-N,N'-(3,3'-((2S,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

Se añadió TFA (3 ml, 38,9 mmol) a una solución del Ejemplo 55F (0,4033 g, 0,544 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 90 minutos, la reacción se concentró. El residuo se disolvió secuencialmente y se concentró al vacío en los siguientes disolventes: diclorometano (2 x), metanol (2 x) y éter (1 x). Este semisólido se recogió en diclorometano y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x), agua (1 x), salmuera (1 x), se secó (MgSO₄) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. CL/EM Rt 1,31 *m/z* 542 (M+H)⁺.

30

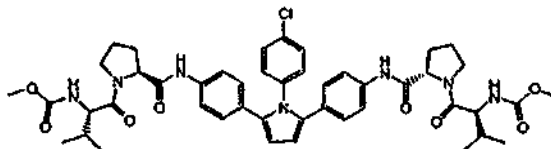
Ejemplo 55H

- 35 ([[(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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-metoxycarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,2600 g, 1,374 mmol) y HATU (0,4527 g, 1,191 mmol) en diclorometano (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó (MgSO₄), se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-30 %/diclorometano) para proporcionar 0,14 g (30 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN) *m/z* 884 (M+H)⁺, 882 (M-H)⁺.

40

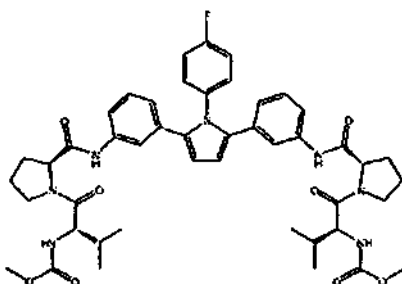
45



Ejemplo 56

- 50 ([1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

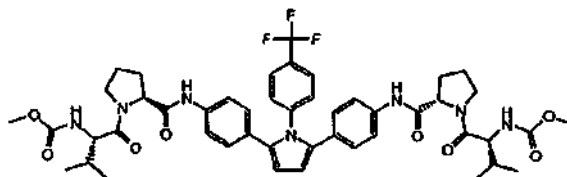
- 55 El Ejemplo 1A se procesó usando 4-cloroanilina y los métodos de los Ejemplos 19A, 19B, 19C, 19D y 51 para proporcionar el compuesto del título (72 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 6H), 7,31 (d, *J* = 8,3, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,4, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,6, 4H), 6,39 (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). EM (IEN; M+H) *m/z* = 869.



Ejemplos 57

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

El Ejemplo 55A se procesó usando los métodos del Ejemplo 19A, 19B, 19C, 19D y 19E para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN) m/z 852 (M+H)⁺.



- 15 Ejemplo 58

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

- 20 Ejemplo 58A

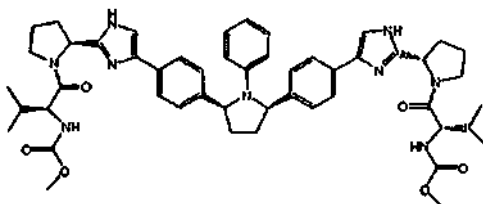
2,5-bis(4-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol

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

Ejemplo 58B

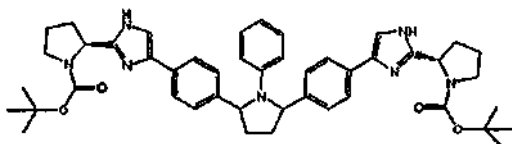
- 35 {{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El Ejemplo 58A se procesó usando los métodos de los Ejemplos 19B, 19C, 19D y 51 para proporcionar el compuesto del título (44 mg). RMN ¹H (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, 21-1), 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). EM (IEN; M+H) m/z = 903.



Ejemplo 59

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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

2,2'-(4,4'-(1-fenilpirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

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

Ejemplo 59B

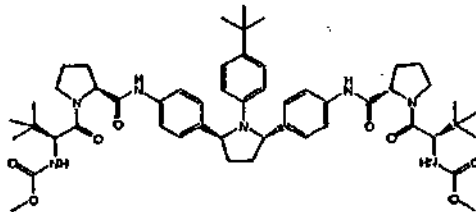
4,4'-{[(2R,5S)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]dibenceno-4,1-diil}bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol} (ACD v12)

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

Ejemplo 59C

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico (5,4 mg, 0,031 mmol) y HATU (10,3 mg, 0,027 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió base de Hunig (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 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar 4,5 mg (41 %) del compuesto del título. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14,50 (s, 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, 1H), 6,40 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,11 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 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); EM (IEN) m/z 884 (M+H)⁺.



Ejemplo 60

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

Ejemplo 60A

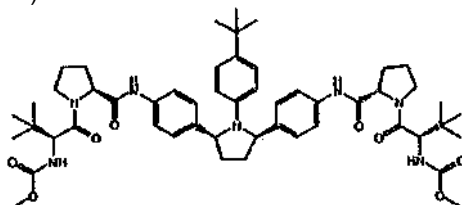
[(2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamol(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato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

El producto del Ejemplo 34D (29,0 mg, 0,05 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-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 con salmuera dos veces, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (50 % a 80 %) para dar el compuesto del título (32 mg, 69 %) as una mezcla diastereómeros de trans.

Ejemplo 60B

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

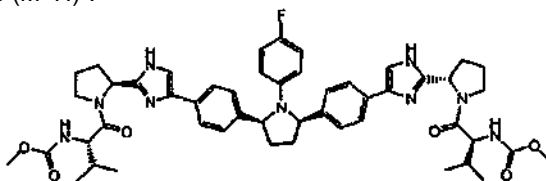
El producto del Ejemplo 60A se purificó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con una mezcla 3:1 de hexano:(2:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,97 (s, 18 H) 1,11 (s, 9 H) 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); EM (IEN+) m/z 923 (M+H)⁺.



Ejemplo 61

(((2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 60A se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak AD-H semiprep. , eluyendo con una mezcla 3:1 de hexano:(2:1 de IPA:EtOH). El compuesto del título fue el segundo de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ¹H (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); EM (IEN+) 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-[(metoxycarbonil)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

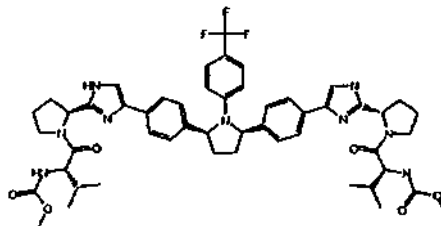
4,4'-[[(2R,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]dibenceno-4,1-diil]bis{2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-imidazol} (ACD v12)

El producto del Ejemplo 45C (0,15 g, 0,190 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se trató con TFA (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice C18, usando un gradiente de disolventes de CH₃CN al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. El isómero de cis-pirrolidina deseado fue el segundo de 2 componentes en eluirse. Las fracciones que contenían el isómeros cis puro se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. y una mezcla 3:1 de CH₂Cl₂:2-PrOH (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 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-[(metoxycarbonil)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 ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)butanoico por ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico, para dar el compuesto del título (34 mg, 69 %). RMN ¹H (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); EM (IEN) m/z 902,7 (M+N)⁺.



Ejemplo 63

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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

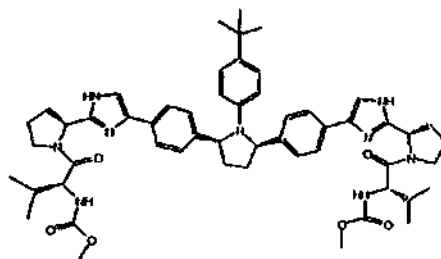
(2R,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

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 agitaron 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas, se enfriaron y se concentraron. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se trató con HCl 1 M, se agitó durante 10 minutos y se filtró para retirar los sólidos. La capa orgánica del filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 1 %/hexano) para dar el compuesto del título (1,0 g, 10 %) como el segundo diastereómero de elusión. EM (IEN⁺) m/z 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 63B

{(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{(2R,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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 usando los métodos descritos en los Ejemplos 42D, 42E, 42F y 42G para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-d₆) 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); EM (IEN⁺) 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-[(metoxycarbonil)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

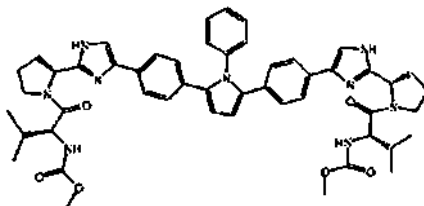
Sal bis trifluoroacetato de (2S,2'R)-2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol)

El Ejemplo 42C se procesó usando los métodos de los Ejemplos 42D, 42E y 42F para proporcionar una mezcla de isómeros *cis/trans* de pirrolidina. La mezcla de estereoisómeros se disolvió en 10 ml de (0,1 % TFA/agua) al 80 %:CH₃CN al 20 % y se aplicó a una columna de sílice C18 de 13 g. La columna se eluyó con (gradiente de TFA al 0,1 % (ac.):CH₃CN; de 80/20 a 50:50 durante 25 minutos, dando el estereoisómero *cis* del compuesto del título en forma de un sal trifluoroacetato sólida de color amarillo claro, 88,6 mg, 58 %.

Ejemplo 64B

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-*terc*-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 de DMF y se añadió gota a gota a una solución enfriada (0-5 °C) que contenía ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,41 g, 0,232 mmol), HOBT (0,036 g, 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 solución se midió y se encontró que era 8. La reacción se agitó un total de 3,5 h en el baño de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 10 %, NaCl al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró, y el disolvente se retiró al vacío dejando un aceite de color rosáceo. El aceite se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se aplicó a una de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 a 94/6 durante 25 minutos, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 12,5 mg, 11 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 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, 1H) 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). IEN+: 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

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

El Ejemplo 26E y anilina se procesaron usando 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)

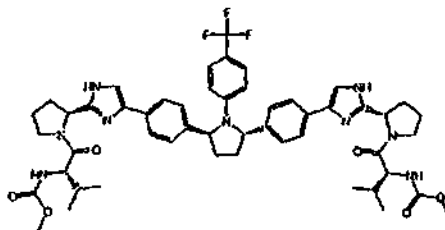
A una suspensión del producto del Ejemplo 65A (186 mg, 0,243 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadió HCl/dioxano (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato.

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 solución que consiste en clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,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 le añadió gota a gota una solución del producto del Ejemplo 65B (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió más cantidad de 4-metilmorfolina a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó durante 3,5 horas y después el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas más. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recuperó por filtración. El residuo se lavó con cantidades abundantes de agua, seguido de éter dietílico. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de metanol al 0-5 % en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN; 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 a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo, se trató con HCl 1 M, se agitó durante 10 minutos y se filtró para retirar 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 por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (0 a 1 %). Los compuestos del título (500 mg, 5 %) se eluyeron en forma de los primeros de 2 estereoisómeros y se obtuvieron en forma de una mezcla 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 potásico (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 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano a acetato de etilo/hexano (10 %) para dar un sólido que se trituró con diclorometano/hexano (1:3) para dar los compuestos del título (370 mg, 63 %).

Ejemplo 66C

2,2'-(4,4'-(4,4'-(2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo y 2,2'-(4,4'-(4,4'-(2S,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*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 bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 3 %) para dar 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)pirrolidin-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)pirrolidin-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 les añadió ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml, 40,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó a alto vacío para dar los compuestos del título (aprox. 360 mg) en forma de sales clorhidrato.

Ejemplo 66E

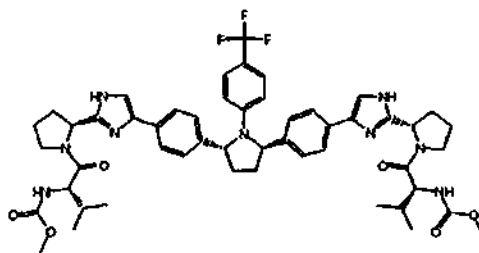
[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2S,5S)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y [(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-((2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)-1-[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 dos veces con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 6 %) para dar 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

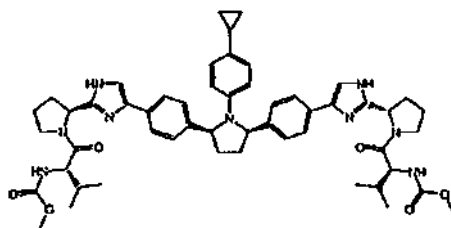
El producto del Ejemplo 66E se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak 1B, eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (8/1/1). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,78 - 0,90 (m, 12 H) 1,71 - 1,77 (m, 2H) 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); EM (IEN⁺) 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 por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak 1B, 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 ¹H (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, 4 H) 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); EM (IEN⁺) m/z 953 (M+H)⁺.



Ejemplo 68

- 5 {(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

Ejemplo 68A

10

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

- El producto del Ejemplo 42B (3,14 g, 5,64 mmol) y 4-ciclopropilfenilamina (6,01 g, 45,2 mmol) se combinaron en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (0,5 % a 1 %) para dar el compuesto del título (2,12 g, 76 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros como 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 potásico (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 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano a acetato de etilo/hexano (10 %) para dar un sólido que se trituró con éter dietílico/hexano (1/3) para dar el compuesto del título (1,05 g, 42 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros como un sólido de color blanco.

Ejemplo 68C

- 35 2,2'-(4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

- El producto del Ejemplo 68B (1,04 g, 1,759 mmol), el producto del Ejemplo 26D (1,446 g, 4,57 mmol), PdCl₂(dppf) (0,129 g, 0,176 mmol) y carbonato sódico 1,0 M (4,57 ml, 4,57 mmol) se combinaron en el disolvente mixto 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, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 3 %) para dar el compuesto del título (1,28 g, 90 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros como un sólido.

45

Ejemplo 68D

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

- 50 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 lentamente ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 10 %). El compuesto del título (310 mg, 32 %) se eluyó como el segundo de 2 estereoisómeros.

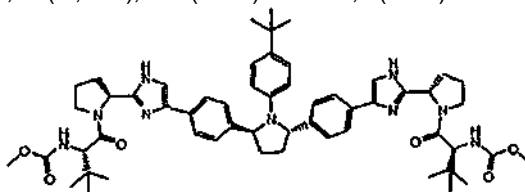
55

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-

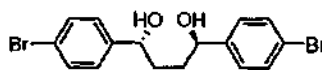
2-il}carbamato de metilo

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 dos veces con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 4 %) para dar el compuesto del título (40 mg, 29 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 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); EM (IEN+) 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 le añadió THF (140 ml) a 23 °C. La suspensión fina se trató con borato de trimetilo (2,189 ml, 19,63 mmol) para formar una solución transparente. Después de agitar durante 1,5 h, la solución se enfrió a 10-15 °C y se añadió N,N-di-etil-anilina borano (33,1 ml, 186 mmol) durante 5-10 min, mediante una jeringa. Se observaron una ligera exotermia y desprendimiento de H₂. En un recipiente separado se cargó el Ejemplo 26E (35,045 g, 88 mmol), seguido de THF (140 ml), para formar una suspensión. La suspensión se enfrió a 10 °C. La solución de borano enfriada se transfirió mediante una cánula en la suspensión de diona durante aproximadamente 5 minutos, manteniendo la temperatura interna <25 °C. Después de que se completara la transferencia, la suspensión se mantuvo a 15 °C durante 5 min y después, la temperatura se mantuvo a 23 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la solución se enfrió a 5 °C y se añadió lentamente metanol (31,6 ml, 780 mmol) para mantener una temperatura <20 °C (*nota: desprendimiento energético de hidrógeno*). La solución turbia se mezcló durante 1 h más con el fin de garantizar una inactivación completa. La solución 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), N₂O (110 ml) y NaCl ac. al 25 % (110 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, después se disolvió en EtOAc, se filtró, se concentró y se y se cristalizó en EtOAc/hexano para proporcionar el compuesto del título (16,92 g; 100 % cc; rendimiento aislado del 47 %).

Ejemplo 69B

(2S,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 CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) a 0 °C, se le añadió Et₃N (0,627 ml, 4,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min hasta que se obtuvo una solución homogénea. A la solución enfriada se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,292 ml, 3,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 h hasta que la reacción se hubo completado según se determinó por TLC (1:1 de EtOAc:hexanos). El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido, que se secó al vacío. El sólido se disolvió en DMF anhidra (5 ml) y se añadió 4-*tert*-butil-anilina (2,39 ml, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h y después se repartió entre HCl ac. 1 N (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración, el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-20 % en hexanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (0,71 g, 92 %). El análisis de RMN ¹H indicó que este material era una mezcla 87:13 de isómeros trans:cis de 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

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

Ejemplo 69D

- 10 2,2'-(4,4'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

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

15

Ejemplo 69E

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

- 20 Una solución del producto del Ejemplo 69D (0,27 g, 0,33 mmol) en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:TFA (4 ml) se agitó a ta durante 40 min y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado y una mezcla 3:1 de CH₂Cl₂:2-PrOH (2 x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (0,18 g, 87 %).

25

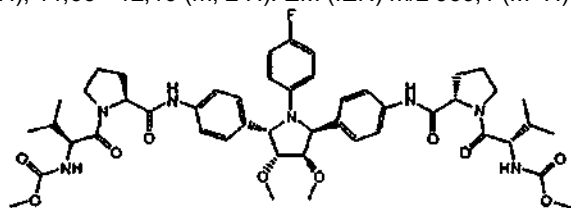
Ejemplo 69F

{(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-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

30

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 le añadió HATU (152 mg, 0,40 mmol) y base de Hunig (84 µl, 0,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H₂O (5 ml) y EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en MeOH (1 ml). A la solución se le añadió K₂CO₃ sólido (1-2 mg) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se filtró y se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-5 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (0,12 g, 78 %). RMN ¹H (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, 2 H), 5,15 - 5,28 (m, 2 H), 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, 1H), 7,38 (d, J = 1,41 Hz, 2 H), 7,52 (d, 1H), 7,62 (d, J = 8,02 Hz, 4 H), 11,66 - 12,10 (m, 2 H). EM (IEN) m/z 969,1 (M+H)⁺.

40



45

Ejemplo 70

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

50

Ejemplo 70A

4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dihidroxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dicarbamato de *tert*-butilo

- 55 Una solución de 3,4-O-isopropilideno-D-marmitol (444 mg, 2,0 mmol) en 2:1 metanol-diclorometano (8 ml) se trató con diacetato de yodobenceno (1,54 g, 4,79 mmol), seguido de agitación a TA durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar los disolventes orgánicos, y el residuo se suspendió en una solución 0,1 M de ácido sulfúrico (4 ml), seguido de agitación a TA durante 18 h. La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. Después, la mezcla se trató secuencialmente con 4-fluoroanilina (383 µl, 444 mg, 4,00 mmol), ácido 4-(*tert*-

butoxicarbonilamino)fenilborónico (853 mg, 3,60 mmol) y alcohol hexafluoroisopropílico (8 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua, solución 0,33 M de fosfato potásico tribásico y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na_2SO_4) y la concentración al vacío proporcionaron un sólido de color pardo, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 100 g, eluyendo con acetato de etilo al 5-70 % en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (770 mg, 67 %) en forma de un sólido de color cercano al blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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). EM +IEN m/z (abundancia rel.) 580 (100, M+H), 602 (15, M+Na), 1159 (18, 2M+H).

Ejemplo 70B

Diacetato de (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)fenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3,4-diolo

Una solución del compuesto del Ejemplo 70A (314 mg, 0,54 mmol), trietilamina (227 μl , 1,65 mmol) y DMAP (13 mg, 0,11 mmol) en 1:1 de acetato de etilo-tetrahidrofurano (2,8 ml) se trató con anhídrido acético (128 μl , 138 mg, 1,35 mmol), seguido de agitación a TA durante 1 h. La mezcla se trató con agua, seguido de agitación a TA durante 30 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na_2SO_4) y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título (330 mg, 92 %) en forma de un sólido de color crema, de suficiente pureza para su uso más adelante. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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). EM +IEN m/z (abundancia rel.) 664 (100, M+H).

Ejemplo 70C

diacetato diclorhidrato de (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis(4-aminoofenil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3,4-diolo

Una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (8 ml) se trató con el compuesto del Ejemplo 70B (136 mg, 0,21 mmol), seguido de agitación a TA durante 2 h. (Durante este tiempo, el producto de mono-desprotección empezó a precipitarse, y aprox. 4 ml de diclorometano se añadieron para acelerar la reacción solubilizando el mono-clorhidrato). La mezcla se añadió a exceso de éter y el producto se recogió por filtración y se lavó con éter. Después de 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 blanquecino. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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)pirrolidin-3,4-diol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se disolvió 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. Se retiraron por filtración los sólidos, se lavó con MeOH y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria a sequedad. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, MeOH al 8 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 75 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) 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); EM (DCI+) 380 (M+H) $^+$.

Ejemplo 70E

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

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, secado al horno, se disolvió el producto del Ejemplo 70D (83,6 mg, 0,220 mmol) en THF anhidro (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo, se añadió una dispersión al 60 % en peso de NaH en aceite mineral (18,51 mg, 0,463 mmol) y se agitó a 0 °C durante 15 min. Después, se añadió yodometano (0,028 ml, 0,441 mmol) mediante una microjeringa y se agitó a 0 °C durante 1 h, después a 25 °C durante 3 h. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria y se secó el residuo al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean de 10 g, gradiente de 1 % a 2 % de Me-OH/ CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (59 mg, 66 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) 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); EM (DCI+) m/z 408 (M+H) $^+$.

Ejemplo 70F

2,2'-(4,4'-((2S,3R,3R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*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), en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron ácido (S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (76 mg, 0,350 mmol), HATU (137 mg, 0,350 mmol) y diisopropiletilamina (0,073 ml, 0,420 mmol), y se agitó la solución de color amarillo claro a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (3 x 25 ml) y salmuera (15 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un residuo de color amarillo. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (118 mg). RMN ¹H (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); EM (APCI+) m/z 802 (M+H)⁺.

Ejemplo 70G

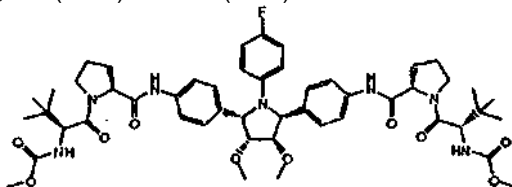
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis((4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

Se disolvió el producto del Ejemplo 70F (112 mg, 0,140 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (1 ml) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, se redisolvió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se concentró al vacío. Se recogió el residuo en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 15 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (72 mg, 84 %). RMN ¹H (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, 2 H), 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); EM (IEN+) m/z 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 70H

(((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis[benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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 anhidra (1,2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, después se añadieron 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 refrigeración y se agitó a 25 °C durante 13 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (25 ml), H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 6 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 85 %). RMN ¹H (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); EM (IEN+) m/z 408 (M+H)⁺.

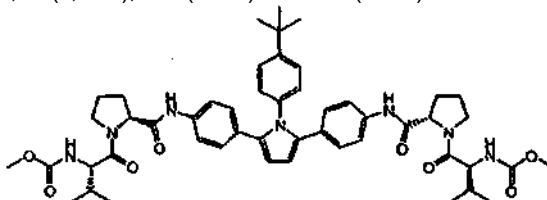


Ejemplo 71

(((2S,3R,4R,5S)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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 anhidra (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0 °C, después se añadieron 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 refrigeración y se agitó durante una noche a 25 °C

durante 16 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (25 ml), H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 4 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (66 mg, 72 %). RMN ¹H (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); EM (IEN⁺) m/z 945 (M+M)⁺.



Ejemplo 72

[[1-(4-*tert*-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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 forma general en los Ejemplos 26F y 19B para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN; M+H) m/z = 382.

Ejemplo 72B

2,2'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(azanediil)bis(oxometil-ene))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 72A (0,310 g, 0,813 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (0,385 g, 1,79 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,274 g; 1,79 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaninopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,343 g, 1,79 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto en bruto que se purificó por trituración con éter para dar 325 mg (51 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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))dipirrolidin-2-carboxamida

A una solución del producto del Ejemplo 72B (0,325 g, 0,419 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a ta se le añadió TFA (1,0 ml) y se continuó agitando durante 5 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre agua e isopropil alcohol al 25 %-CHCl₃. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente reacción. EM (DCI; M+H) m/z = 576.

Ejemplo 72D

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

El producto del Ejemplo 72C y el producto de ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 72B. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1 % de gradiente de elusión de MeOH del 0 % al 4 %:CH₂Cl₂) para proporcionar 129 mg (35 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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).

5 [(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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]carbamatato de metilo

{(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

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

25 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 ¹H (400 MHz, benceno-D₆) δ 1,09 (s, 5 H) 1,60 (s, 5 H) 2,14 (s, 1H) 6,52 (s, 2 H) 6,67 (s, 4 H) 6,84 (s, 4 H) 7,11 (s, 4 H).

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. EM (IEN; M+H) m/z = 630.

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

136

Ejemplo 74D

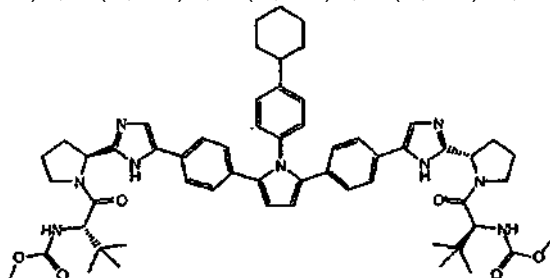
(S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-ciclohexilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol)

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

Ejemplo 74E

- 10 {(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

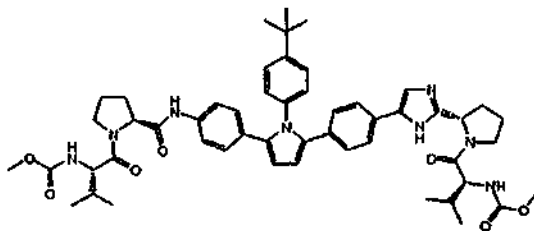
A una solución del producto del Ejemplo 74D (0,190 g, 0,293 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,113 g, 0,645 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,645 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,124 g, 0,645 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo CH₂Cl₂. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gradiente de elución de MeOH del 0 % al 4 %-CH₂Cl₂) para proporcionar 100 mg (35 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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

- 25 {(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 procesó usando el método descrito en el Ejemplo 74E para proporcionar 165 mg (57 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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

- 40 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

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

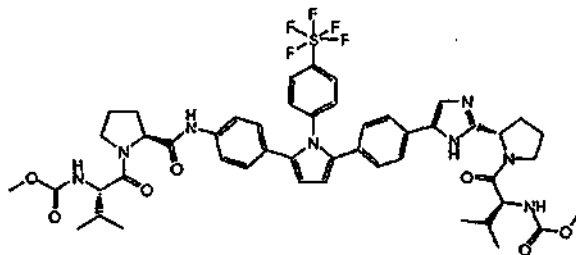
Se añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) a una mezcla del producto del Ejemplo 39A (1,2335 g, 3,41 mmol) y 4-*tert*-butilanilina (0,8 ml, 5,07 mmol) en tolueno (30 ml) y se calentó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en éter/agua y se agitó hasta que se formó un sólido nítido. La mezcla se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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

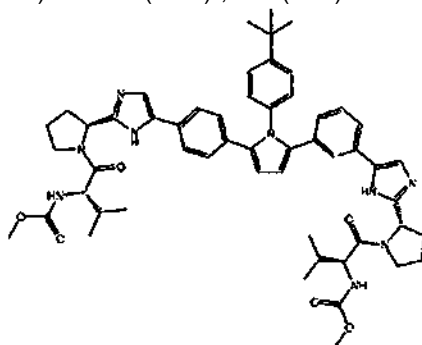
El Ejemplo 76A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 19B, 55F, 39E (temperatura de la reacción = 85 °C), 39F, 55G y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (0,14 g). RMN ^1H (400 MHz, METANOL-D4) δ 0,94 (ddd, $J = 21,1$, 19,5, 6,7, 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). EM (IEN) 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

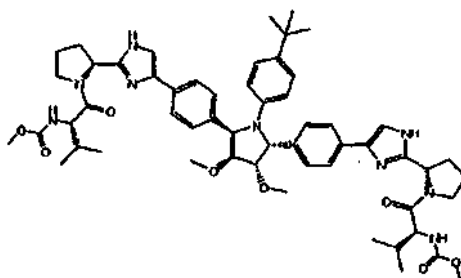
El Ejemplo 39A y pentafluoruro de 4-aminofenilazufre se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 76A, 19B, 55F, 39E (temperatura de la reacción = 85 °C), 39F, 55G y 26J (disolvente de reacción = DMF para proporcionar el compuesto del título (0,36 g). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ 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). EM (IEN) 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-1-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

Se procesaron 2,4'-dibromoacetofenona y 3'-bromoacetofenona usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26E, 26F, 26G, 74C, 19D y 74E para proporcionar el compuesto del título (232 mg). RMN ^1H (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 (s a, 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-[(metoxycarbonil)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-isopropilideno-L-manitol

Una solución de γ -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. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a TA durante 30 min. Después, la mezcla se trató cuidadosamente con una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 N, 2 ml). Después, la solución se concentró al vacío, primero en el evaporador rotatorio y después a alto vacío (0,3 mm de Hg) mientras se calentaba con una pistola de aire caliente para retirar las últimas trazas de metanol. Después, el sólido resultante se suspendió en acetona (50 ml) y se trató con 2,2-dimetoxipropano (41 ml, 34,6 g, 332 mmol) y una solución de hidrógeno cloruro en dioxano (4 N, 42 ml, 166 mmol), seguido de agitación a TA durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío a aprox. 20 % del volumen original y la mezcla inhomogénea se añadió a una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), seguido de agitación durante 48 h. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire. El sólido de color blanco se disolvió en etanol (200 proof, 175 ml) y se filtró a través de Celite para retirar la materia en particular. La solución se enfrió a -78 °C para realizar la cristalización. El sólido se recogió por filtración y los licores madre se concentraron a aprox. la mitad del volumen y se reenfrizaron a -78 °C. El segundo cultivo de los cristales se recogió por filtración y se lavó con etanol. Después de 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 espumoso de color blanco. RMN ¹H (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). EM (+IEN) *m/z* (abundancia rel.) 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 60 % (v/v) de ácido acético en agua (150 ml) en un matraz de fondo redondo de 1 l y el matraz se puso en el evaporador rotatorio y se hizo girar en el baño de calentamiento a 45 °C durante 1,5 h. Se redujo la temperatura del baño de calentamiento a 40 °C y se acopló una línea a la bomba de vacío con el evaporador rotatorio. La mezcla se concentró en una atmósfera de aprox. 1 mm de Hg para dar un sólido húmedo. Este material se diluyó con diclorometano (100 ml) y se agitó a TA durante 10 min. La solución se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró al vacío (2 x) para retirar el ácido acético residual. Después, el sólido de color blanco se trituró con éter (60 ml) y se recogió por filtración. Después de 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 ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 6 H).

Ejemplo 79C

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

A una solución del Ejemplo 79B (1,0 g, 4,5 mmol) en CH₃OH (12,0 ml) y CH₂Cl₂ (6,0 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (3,48 g, 10,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró al vacío y al residuo se le añadió H₂SO₄ 0,1 M (4 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El pH se ajustó a ~6 con NaHCO₃ sólido y se añadió 4-*tert*-butilanilina (1,43 ml, 9,0 mmol), seguido de ácido 4-(4-metoxibenciloxi)fenilborónico (2,09 g, 8,1 mmol) y alcohol hexafluoropropílico (8 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 2 h, se enfrió y el disolvente se retiró al vacío, dejando la capa acuosa que contenía una poco de material

sólido. La mezcla se diluyó con H₂O y se añadió K₃PO₄ 0,33 M y la mezcla se agitó vigorosamente. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para dar el compuesto del título (1,49 g, 2,26 mmol, 50 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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 solución del Ejemplo 79C (1,49 g, 2,26 mmol) en THF (17 ml) y DMF (5,7 ml) a 0 °C se le añadió, en porciones, NaH, 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 NH₄Cl saturado, H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar un producto oleoso. El aceite se diluyó con una cantidad mínima de éter, el aceite comenzó a solidificarse y el compuesto del título se aisló en forma de un sólido incoloro (1,55 g, 2,25 mmol, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). EM (IEN) *m/z* 688 (M+H)⁺.

Ejemplo 79E

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

A una solución del Ejemplo 79D (1,55 g, 2,25 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (9 ml, 117 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y el residuo en bruto se disolvió en 1:1 de EtOAc/NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, 2,23 mmol, 99 %). EM (IEN) *m/z* 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 79F

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

A una solución del Ejemplo 79E (1,0 g, 2,23 mmol) en DMF (12 ml) se le añadieron K₂CO₃ (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 solución se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20 %/hexano para dar el compuesto del título (1,63 g, 1,61 mmol, 72 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). EM (IEN) *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 combinó 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), dicalohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (16,3 mg, 0,034 mmol), acetato potásico (126 mg, 1,28 mmol) y dioxano (2 ml) y la mezcla se desgasificó con gas de N₂ durante 30 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7,8 mg, 8,54 mmol) y se continuó desgasificando durante 10 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 30 min. La solución enfriada se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo durante 1 h, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (143 mg, 100 %).

Ejemplo 79H

2,2'-(4,4'-(4,4'-((2R,3S,4S,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-3,4-dimetoxipirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)bis(1H-imidazol-4,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

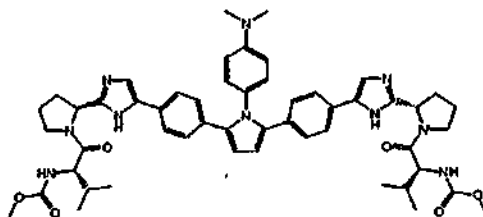
En un tubo a presión se combinó Ejemplo 79G (140 mg, 0,21 mmol), 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (Ejemplo 26D) (166 mg, 0,524 mmol), Na₂CO₃ 1 M (0,524 ml, 0,524 mmol), EtOH (1 ml) y tolueno (1 ml) y la mezcla se desgasificó con gas de N₂ durante 30 min. Se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodiclouro paladio (II) diclorometano (15,3 mg, 0,021 mmol) y se continuó desgasificando durante 10 min. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 h, después se agitó a temperatura

ambiente durante 16 h. La solución se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano para dar el compuesto del título (119 mg, 0,135 mmol, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). EM (IEN) *m/z* 886 (M+H)⁺.

Ejemplo 79I

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,3S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-3,4-dimetoxi-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxi-carbonil)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

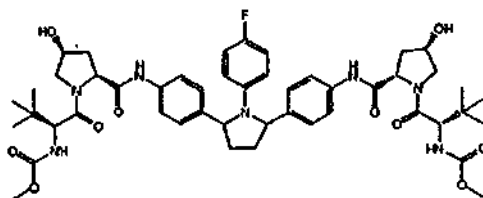
A una solución del Ejemplo 79H (30 mg, 0,034 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y después se disolvió en DMSO (0,5 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina hasta pH 9-10, después se añadió ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (14,8 mg, 0,085 mmol), seguido de HATU (32 mg, 0,085 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se disolvió el residuo en CH₃OH (2 ml), se añadió K₂CO₃ sólido y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró el sólido por filtración y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH al 0-5 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (21,6 mg, 0,022 mmol, 63 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,85 (s, 12H) 1,13 (s, 9H) 1,82-2,03 (m, 2H) 2,02-2,24 (m, 4H) 2,32 (s, 2H) 3,04 (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). EM (IEN) *m/z* 1000 (M+H)⁺.



Ejemplo 80

[(2S)-1-[(2S)-2-[S-(4-{1-[4-(dimetilamino)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

El Ejemplo 26E y N,N-dimetil-p-fenilenodiamina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G (isopropilalcohol al 25 %/cloroformo usado para la extracción) y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN) *m/z* 923 (M+H)⁺.



Ejemplo 81

[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-di-il]]biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 81A

ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico

- 5 A una solución de ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (3,9 g, 29,7 mmol) en THF (26,7 ml) y agua (13,3 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,14 g, 32,7 mmol) e hidróxido sódico (2,0 N, 22,9 ml, 45,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla se le añadió 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 proporcionar 5,31 g (77 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 81B

Ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(*tert*-butildimetilsililo)pirrolidin-2-carboxílico

- 15 A una solución 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 le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (7,61 g, 50,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla se le añadió agua (425 ml), la solución se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se concentró para dar un residuo que se disolvió en EtOAc al 25 % y hexanos al 75 %, después se extrajo con salmuera y el extracto orgánico se concentró hasta un sólido. El sólido resultante se disolvió en metanol (65 ml) y agua (85 ml), después se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,93 g, 46 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de esto, se añadieron agua (106 ml) y una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N se añadió hasta que se alcanzó un pH de 2. Después, la mezcla se extrajo con una mezcla de EtOAc al 25 % y hexanos al 75 %, el extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro. EM (IEN) m/z 346 (M+H)⁺.

Ejemplo 81C

5,5'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(3-(*tert*-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carboxilato) de (3S,3'S,5S,5'S)-*tert*-butilo y 5,5'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(3-(*tert*-butildimetilsililo)pirrolidin-1-carboxilato) de (3S,3'S,5S,5'S)-*tert*-butilo

- 35 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 proporcionar 74 mg (51 %) del compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. EM (IEN) m/z 1002 (M+H)⁺.

Ejemplo 81D

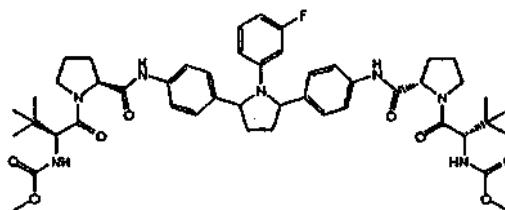
(2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida) y (2S,2'S,4S,4'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida)

- 45 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 de esto, la mezcla se concentró hasta un aceite que se disolvió en 75 % de CHCl₃ y 25 % de alcohol isopropílico, después se extrajo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, el extracto orgánico se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido incoloro. EM (IEN) m/z 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 81E

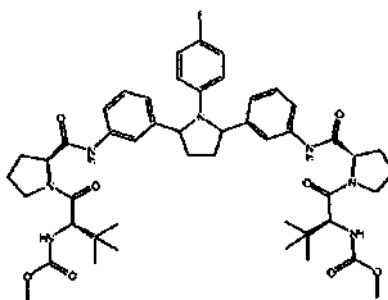
50 [(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil[(2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2,1-diil][(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato de dimetilo

- 55 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 le añadió base de Hunig (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 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-10 % en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de estereoisómeros (21 mg, rendimiento del 32 %): RMN ¹H (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, 2 H), 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

- 5 COCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2C[C@H](c3ccc(cc3)N(C2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)c4ccc(cc4)N(C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)C5 [(2S,5S)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(3-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo
- 10 El 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)pirrolidin-2,5-diil)dianilina. Datos para los compuestos del título. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 1H), 6,19 (dd, *J* = 8,35, 1,63 Hz, 1H), 6,37 (dt, *J* = 8,35, 2,06 Hz, 1H), 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). EM (IEN) *m/z* 885 (M+H)⁺.
- 15



Ejemplo 83

- 20 COCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2C[C@H](c3ccc(cc3)N(C2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)c4ccc(cc4)N(C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)C5 [(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo
- 25

Ejemplo 83A

- 30 2,2'-(3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo y 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

- 35 La fracción de éter del tratamiento del Ejemplo 55F se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-30 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros trans. EM (IEN) *m/z* 742 (M+H)⁺.

Ejemplo 83B

- 40 COCC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)N2C[C@H](c3ccc(cc3)N(C2)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)c4ccc(cc4)N(C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)C5 (((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo y [(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo

- 45 El producto del Ejemplo 83A se procesó usando los métodos descritos en los Ejemplos 55G y 55H para proporcionar el compuesto del título (0,18 g, 27 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) *m/z* 884 (M+H)⁺, 882 (M-H)⁺.

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

20 ((2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo y ((2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo

25 1-(4-clorofenil)-2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidina

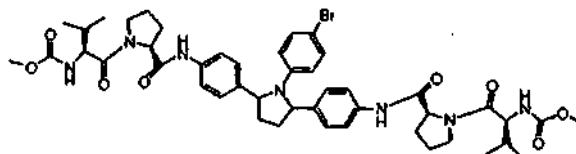
Ejemplo 85B

40 A una solución del producto del Ejemplo 85A (0,214 g, 0,505 mmol) en EtOH (2,52 ml) y THF (2,52 ml) se le añadió
óxido de platino (IV) (0,115 g, 0,505 mmol) y la mezcla resultante se agitó a *ta* en 1 atm de H₂ durante una noche. La
mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-12 % en hexano
para dar una mezcla del compuesto del título y alguna (4,4'-(trans-1-fenilpirrolidin-2,5-diil)dianilina) de producto
45 desclorada.

50 ((2S,5S)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,S-diil[bis[benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo y ((2R,5R)-1-(4-clorofenil)pirrolidin-2,5-diil[bis{benzmie-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

144

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). EM m/z 872.3 (M+H)⁺.



Ejemplo 86

10 (((2S,5S)-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil)((2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil))biscarbamato de dimetilo y (((2R,5R)-1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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 agitó a 50 °C durante una 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 (2 x 50 ml), seguido de un lavado con salmuera, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 2-50 % en hexano para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros (74.4 mg, rendimiento del 11 %).

Ejemplo 86B

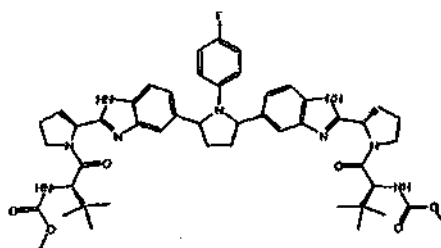
(2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-bromofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

El Ejemplo 86A se procesó usando los métodos 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)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

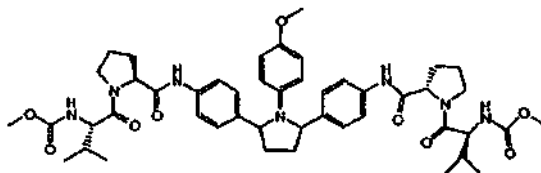
El producto de los Ejemplos 86B (78,0 mg, 0,129 mmol) se combinó con EDAC (67,0 mg, 0,347 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (49,0 mg, 0,323 mmol) y ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (61,0 mg, 0,346 mmol) en dimetilformamida (1,4 ml) a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,645 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente, seguido de 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 sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se sometió a cromatografía por HPLC de fase inversa (C_{18}), proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (trans) (0,045 g, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (base libre) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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). EM IEN(+) $m/z @ 916,6$ (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]-1*H*-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-bencimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

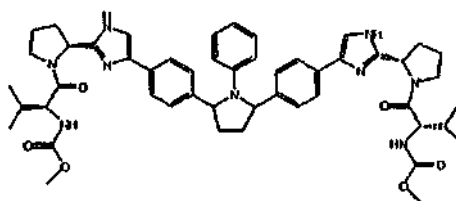
El producto del Ejemplo 29G (0,045 g, 0,084 mmol), ácido (S)-2-metoxicarbonilamino-3,3-dimetil-butírico (0,037 g, 0,193 mmol), 4-metilmorfolina (0,037 ml, 0,336 mmol), hidrato de 1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,028 g, 0,185 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (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 con 3 x 20 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice Isco Gold de 4 g, eluyendo con MeOH al 1,5-8 % en cloruro de metileno. Una segunda cromatografía preparativa C-18 de fase inversa, eluyendo con 9:1 agua/acetonitrilo → acetonitrilo al 100 % proporcionó los compuestos del título (29 mg, 28 %; mezcla de diastereómeros *trans*) en forma de un polvo de color castaño claro. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-d₆) 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). EM (IEN+) *m/z* 879 (M+H)⁺.



Ejemplo 88

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

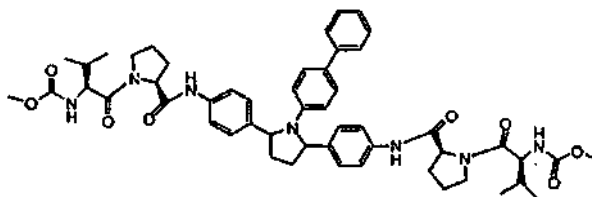
El compuesto del título se preparó usando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 34D y 34E, sustituyendo 4-*terc*-butilanilina por 4-metoxianilina. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, 6 H), 0,90 - 0,95 (m, 6 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H), 1,81 - 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); EM *m/z* 868,5 (M+H)⁺.



Ejemplo 89

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

A los diastereómeros *trans* obtenidos 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 les añadió base de Hunig (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 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar 5,0 mg (53 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros *trans*. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 14,45 (s, 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); EM (IEN) *m/z* 884 (M+H)⁺.

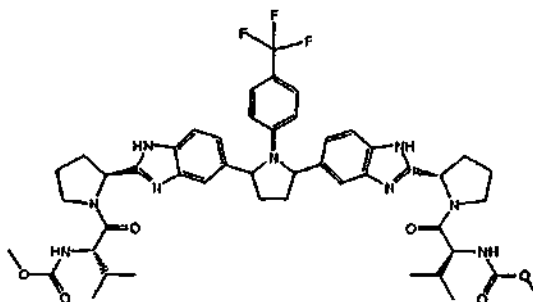


Ejemplo 90

5

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

- 10 El producto del Ejemplo 86C (24,9 mg, 0,027 mmol) disuelto en una solución de THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se combinó en un tubo para microondas con ácido fenilborónico (6,90 mg, 0,054 mmol), fosfato potásico tribásico (13,37 mg, 0,063 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferrocenopaladio (1,42 mg, 2,17 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se burbujeó nitrógeno a través, a temperatura ambiente durante cinco minutos. Posteriormente, se retiraron todas las líneas de gas y el recipiente de reacción se sumergió en un baño de aceite a
- 15 50 °C y se calentó durante dos horas y media. Los contenidos del tubo se repartieron entre acetato de etilo (5 ml) y salmuera (1 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 1 ml) después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 % - hexano y aumentando a (EtOAc al 75 %-hexano) + metanol al 3 % para proporcionar, como una mezcla 1:1 de diastereómeros (trans), el compuesto del título (18,6 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (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). EM IEN(+) m/z@ 915,1 (M+H)⁺, m/z@ 972,3 (M+CH₃CN+NH₄)⁺.
- 20



25

Ejemplo 91

- 30 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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)pirrolidin-2,5-diil))bis(1H-benzo[d]imidazol-6,2-diil)dipirrolidinium

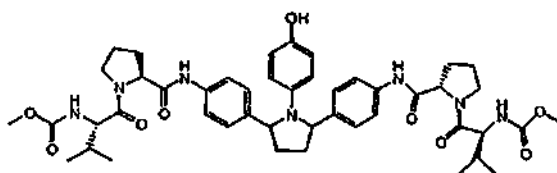
- 40 El Ejemplo 28C y 4-trifluoroinetilanilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 28D-28J para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros cis y trans.

Ejemplo 91B

- 45 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirranolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

50

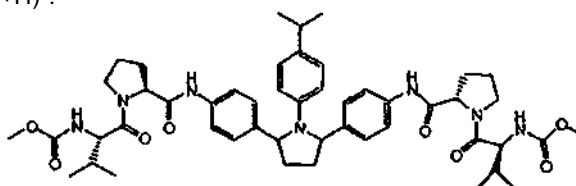
El producto del Ejemplo 91A (mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*), 0,018 g, 0,027 mmol), HOBt (0,013 g, 0,082 mmol), EDAC (0,016 g, 0,082 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,014 g, 0,082 mmol) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 20 ml y se disolvieron en 1 ml de DMF a temperatura ambiente, se añadió 4-metilmorfolina (0,015 ml, 0,137 mmol) y la solución transparente de color ligeramente pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se analizó por CL-EM y se determinó que se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ al 10 % y NaCl al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. El material se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2), 5 μ m, 100 Å AXIA (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua (B), a un caudal de 50 ml/min (A al 10 % 0-0,5 min, gradiente lineal a 0,5-7,0 min de A al 10-95 %, A al 95 % de 7,0-10,0 min, gradiente lineal a 10,0-12,0 min de A al 95-10 %). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporaron a sequedad al vacío, dejando el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño, (11 mg, 44 %) y una mezcla de isómeros diastereoméricos *trans*. RMN ¹H (sal 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, 1H) 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 (a, 2H) IEN+(m/z):900,6, IEN-(m/z):898,8.



Ejemplo 92

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

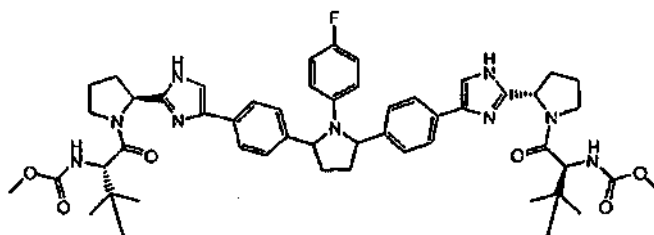
A una solución del producto del Ejemplo 88 (0,050 g, 0,058 mmol) en CB₂Cl₂ (1 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1,0 M de tribromuro de boro en CH₂Cl₂ (0,29 ml, 0,29 mmol). La solución resultante de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 4 h, y después se calentó a ta y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-7,5 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (5,5 mg, 12 %) en forma de una mezcla de diastereómeros *trans*. RMN ¹H (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); EM m/z 854,4 (M+H)⁺.



Ejemplo 93

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

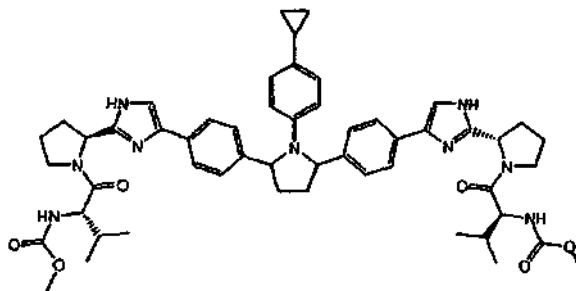
El compuesto del título se preparó en forma de una mezcla de diastereómeros *trans*, usando los procedimientos descritos para la síntesis de los Ejemplos 34A, 34B, 34C, 34D y 34E, sustituyendo 4-*terc*-butilanilina por 4-isopropilanilina. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,85 - 0,90 (m, *J* = 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, 1H), , 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); EM m/z 880,5 (M+H)⁺.



Ejemplo 94

- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)-5-(d-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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-[(metoxycarbonil)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

10 El producto del Ejemplo 45D (28 mg, 0,048 mmol) se sometió a las condiciones descritas en ejemplo 45E, sustituyendo ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metil-butanoico por ácido(S)-2-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico, para dar el compuesto del título (18 mg, 41 %) en forma de una mezcla de diastereómeros. RMN ¹H (sal 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, 7=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); EM m/z 930,8 (M+H)⁺.



Ejemplo 95

- 25 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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-[(metoxycarbonil)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

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

35 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 lentamente ácido trifluoroacético (8 ml, 104 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 10 %). El compuesto del título se eluyó como el primero de 2 estereoisómeros y se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros trans (510 mg, 53 %).

Ejemplo 95B

- 45 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-ciclopropilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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-[(metoxycarbonil)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-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (86 mg, 0,492 mmol), 4-metilmorfolina (0,216 ml, 1,968 mmol), clorhidrato de N1-(etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-

5



Ejemplo 96

15

20



Ejemplo 97

30



Ejemplo 97A

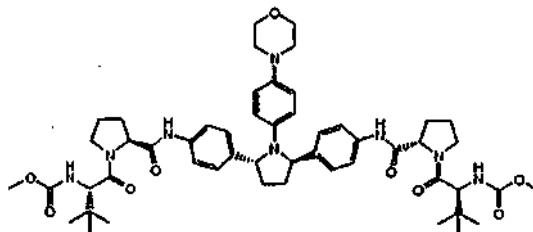
ácido (2S,4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(*terc*-butildimetilsililo)pirrolidin-2-carboxílico

40

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 S-Boc-prolina por el Ejemplo 97A en la etapa 29E para dar los compuestos del título (0,012 g, 13 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,69 - 0,85 (m, 12 H) 1,27 - 1,39 (m, 1H) 1,53 (dt, *J* = 21,31, 6,64 Hz, 1H) 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, 2H) 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); EM TFA+ *m/z* 882,5 (M+H)⁺.



Ejemplo 98

15 (({(2R,5R)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,-di-il[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetil

Ejemplo 98A

20 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 para el disolvente, para proporcionar el compuesto del título. EM (IEN) *m/z* 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 98B

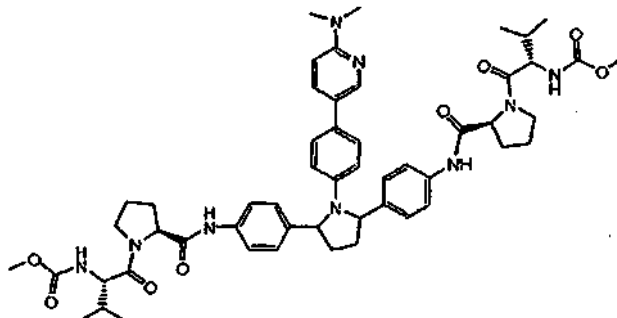
25 4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

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 frasco a presión de 50 ml y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de 0,21 (30 psi) de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 44 %). EM (DCI) *m/z* 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 98C

35 2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

El producto del Ejemplo 98B se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 55F, 55G y 26J (con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g). RMN ¹H (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). RMN ¹H de impureza (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). EM (IEN) *m/z* 952 (M+H)⁺.



Ejemplo 99

5 [[[(2S,5S)-1-[4-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-4,1-diilcarbamoyl(2S)pirrolidin-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]pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-4,1-diilcarbamoyl(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])]biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 99A

10 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 para microondas con ácido 6-(dimetilamino)piridin-3-ilborónico (17,49 mg, 0,105 mmol), fosfato potásico tribásico (24,70 mg, 0,116 mol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferrocenopaladio (2,504 mg, 3,84 μ mol). El tubo se cerró herméticamente y un disolvente
15 mezcla de THF (2 ml) y agua (0,6 ml) se añadió mediante una jeringa. La mezcla de reacción se roció con nitrógeno a temperatura ambiente durante tres minutos, tiempo durante el cual la solución se volvió de color negro. Los análisis cromatográficos indicaron que la reacción se había completado. Los contenidos del tubo para microondas se repartieron entre salmuera (3 ml) y acetato de etilo (3 ml). El agua se extrajo y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en acetato de
20 etilo del 2 hasta el 20 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (26,8 mg, rendimiento del 96 %) en como un sólido de color naranja en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM IEN(+) m/z @ 510,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 99B

25 4,4'-(4-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

El producto del Ejemplo 99A (26,8 mg, 0,053 mmol) se disolvió en THF (526 μ l) en un matraz de fondo redondo al que posteriormente se le añadió etanol (526 μ l) dando como resultado un precipitado de color amarillo. A esta
30 suspensión se le añadió óxido de platino (IV) (3,16 mg, 0,014 mmol). El matraz se tapó con un septo y los contenidos se desgasificaron tres veces al vacío. Se introdujo hidrógeno mediante un globo y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas y media. La mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un lecho de arena y Celite, que se aclaró con THF y metanol hasta que el filtrado fue u.v.(-). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color blanco
35 como una mezcla de estereoisómeros. EM IEN(+), m/z @ 450,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 99C

40 2,2'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

El producto del Ejemplo 99B (23,83 mg, 0,053 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (27,8 mg, 0,129 mmol) como se describe en el Ejemplo 1F con una pequeña
45 modificación. El producto en 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 (3 x 3 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de acetato de etilo al 2-100 % 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

50 (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-(1-(4-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))dipirrolidin-2-carboxamida

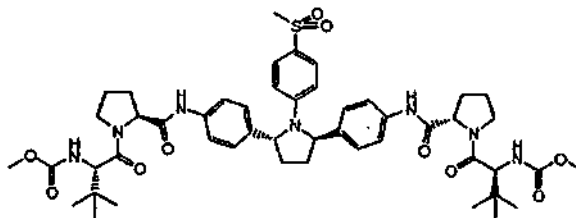
El producto del Ejemplo 99C (32,6 mg, 0,039 mmol) se hizo reaccionar con ácido trifluoroacético (0,071 ml, 0,927 mmol) como se describe en el Ejemplo 1G para proporcionar el compuesto del título (22,5 mg, rendimiento del 90 %) como un sólido de color crema en forma de una mezcla de estereoisómeros.
55

Ejemplo 99E

60 [[[(2S,5S)-1-[4-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-4,1-diilcarbamoyl(2S)pirrolidin-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]pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-4,1-diilcarbamoyl(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])]biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 99D (22,5 mg, 0,035 mmol) se hizo reaccionar con ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (19,41 mg, 0,111 mmol) como se describe en el Ejemplo 86C. La cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano al 90 % a acetato de etilo al 100 %/metanol al 4 %) proporcionó el compuesto del
65

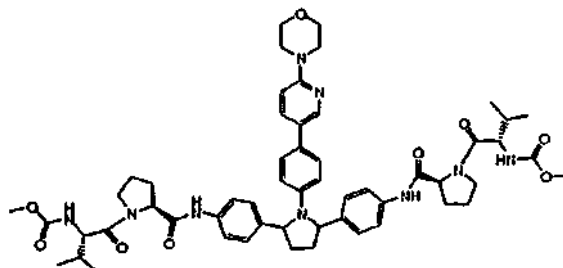
título (14,5 mg, rendimiento del 43,3 %), en forma de un sólido de color naranja amarillo que se oscureció un poco después de un periodo de reposo, en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros trans. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,77 - 0,99 (m, 12 H) 1,67 (s, 2 H) 1,76 - 2,24 (m, 11 H) 2,98 (s, 6 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, 1H) 7,91 (s, 1 H) 8,18 - 8,22 (m, 1 H) 10,00 (s, 2 H). EM IEN(+) m/z @ 959,4 (M+H)⁺.



10 Ejemplo 100

((2*R*,5*R*)-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo

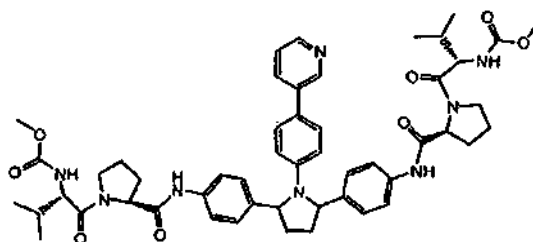
- 15 El Ejemplo 38A y 4-(metilsulfonyl)anilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 98A, 98B, 55F, 55G y 26J (con ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoico; disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (55 mg). RMN ^1H (400 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). EM (IEN) m/z 966 (M+Na)⁺, 943 (M-N)⁺.



25 Ejemplo 101

((2*S*,5*S*)-1-[4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo y ((2*R*,5*R*)-1-[4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2,5-diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo

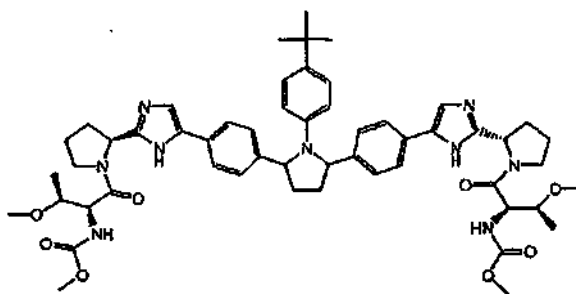
- 35 El Ejemplo 86A y 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G y 86C para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros trans. RMN ^1H (base libre) (400 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). EM IEN(+) m/z @1000,6 (M+H)⁺.



Ejemplo 102

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

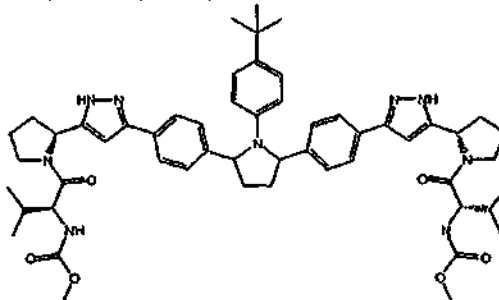
El Ejemplo 86A y ácido piridin-3-ilborónico se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B, 1F, 1G y 86C para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros trans (35,8 mg). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,71 - 1,05 (m, 11 H) 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, 1H) 8,69 (s, 1 H) 10,00 (s, 2 H). EM IEN(+) *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)-O-metil-D-thre-onil]pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y [(2S,3S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-D-threonil]pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-5-il)fenil]pirrolidin-2-il)fenil]-1*H*-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, después se enfriaron en un baño de hielo entre 0-5 °C. A esta solución se le añadió EDAC (0,123 g, 0,639 mmol), seguido de 4-metilmorfolina (0,211 ml, 1,917 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, después, 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 solución se ajustó con más cantidad de 4-metilmorfolina (0,1 ml, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó un total de 90 minutos en el baño de hielo. La mezcla de reacción se analizó por CL-EM a los 90 min y se determinó que la reacción se había completado. 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 100 ml más de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHO₃ al 10 % y NaCl al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, dejando un aceite de color púrpura. El aceite se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂ y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH, 99/1 a 95/5 durante 25 minutos. Los compuestos del título se aislaron en forma de un sólido de color amarillo claro, 60 mg, 19 %. RMN de ¹H (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, s 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); IEN+·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]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-pirazol-5-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-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)ethnil)fenil)pirrolidita

En un tubo para microondas secado al horno (Tamaño M, 5 ml) purgado con nitrógeno, se añadió el 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, después se añadió yoduro de cobre (I) (2,52 mg, 0,013 mmol), se agitó la mezcla de color amarillo durante 2 min, después se burbujeó nitrógeno a través, durante 15 min. Se añadió trimetilsililacetileno (0,374 ml, 2,65 mmol), se cerró herméticamente el tubo con un tapón corrugado de aluminio, y se calentó en un baño de aceite a 70 °C durante 20 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18,60 mg, 0,026 mmol) recién preparado y yoduro de cobre (I) (2,52 mg, 0,013 mmol), se añadió más cantidad de trimetilsililacetileno (0,374 ml, 2,65 mmol) y se continuó calentando a 80 °C durante 24 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (50 ml), se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar una espuma de color castaño claro (470 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, Et₂O al 2 %/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de una espuma de color amarillo (324 mg, 89 %) como una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN+) 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), en una atmósfera de nitrógeno, se añadió TBAF 1 M en THF (1,322 ml, 1,322 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. La reacción se oscureció inmediatamente después de la adición y permaneció un color pardo a lo largo de la reacción. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, se disolvió el residuo en Et₂O (50 ml), se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar una espuma de color castaño claro (289 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3,8 cm x 14 cm, CH₂Cl₂ al 20 %/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro (176 mg, 74 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN+) m/z 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 105C

(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-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 y 10 ml secado a la llama, se disolvió el producto del Ejemplo 105B (94,3 mg, 0,234 mmol) en THF anhidro (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -78 °C, se añadió lentamente n-BuLi 1,6 M en hexanos (0,365 ml, 0,584 mmol), gota a gota mediante una jeringa hermética a gases, y se agitó la solución de color amarillo grisáceo durante 1 h a -78 °C. En un matraz de fondo redondo y 10 ml secado a la llama separado, purgado con nitrógeno, se preparó una solución de N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina N'-metoxi-N'-metilamida (166 mg, 0,631 mmol) en THF anhidro (1 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota la mezcla del dianión mediante una jeringa hermética a gases equipada con una aguja 16G a la solución de amida de Weinreb y se agitó a -78 °C durante 30 min, se reemplazó el baño de hielo seco-acetona por un baño de hielo-agua, y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se retiró el baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla turbia de color amarillo se volvió una solución de color amarillo oscuro. Se detuvo la reacción con NH₄Cl ac. sat. (10 ml), se extrajo con Et₂O (2 x 25 ml), se lavaron los extractos etéreos combinados con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un aceite de color amarillo (214 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, gradiente de EtOAc del 5 % al 7 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (77 mg, 41 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN+) m/z 798 (M+H)⁺, 1595 (2M+H)⁺.

Ejemplo 105D

2,2'-(3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1*H*-hírazol-5,3-di-il))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 105C (75 mg, 0,094 mmol) en EtOH absoluto anhidro (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidrato de hidrazina (0,023 ml, 0,235 mmol) y se agitó la solución de color amarillo a

temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, se destiló azeotrópicamente el aceite de color amarillo con tolueno (2 x 5 ml), se redisolvió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos, se concentró y se secó el sólido de color amarillo claro al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2,5 cm x 15 cm, MeOH al 4 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59 mg, 76 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN⁺) m/z 826 (M+H)⁺, 848 (M+Na)⁺.

Ejemplo 105E

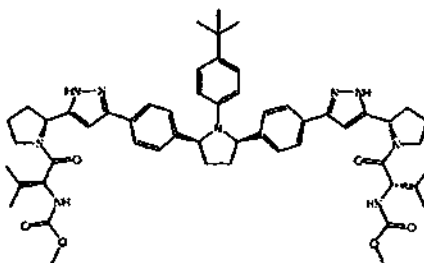
(S)-3,3'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(5-((S)-pirrolidin-2-il)-1*H*-pirazol

Se disolvió el producto del Ejemplo 105D (57,5 mg, 0,070 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, se recogió el residuo en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos, se concentró para dar un residuo de color amarillo y se secó al vacío (83 mg). La sal TFA se disolvió en MeOH anhidro (7 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se trató con (H₂O y MeOH) prelavado y se secó con resina Amberlite IRA-400(OH) (750 mg, ~15 equiv. de OH⁻ en base a ~1,4 mequiv./g de resina seca) y se agitó a 25 °C durante 2 h. Se filtró al vacío en un embudo Büchner y se lavó la resina concienzudamente con MeOH. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria, el residuo se recogió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (41 mg, 94 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN⁺) m/z 626 (M+H)⁺, 1251 (2M+H)⁺.

Ejemplo 105F

{(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]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-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-metilbutanoy]pirrolidin-2-il]-1*H*-pirazol-3-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

En un matraz de fondo redondo y 10 l secado al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 105E (39,7 mg, 0,063 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (23,89 mg, 0,136 mmol), hidrato de HOBt (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 refrigeración y se agitó la solución de color amarillo oscuro a 25 °C durante 1 h. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color melocotón claro (63 mg). Se disolvió el material en bruto en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 2,5 cm x 10 cm, MeOH al 5 %/CH₂Cl₂) para proporcionar una mezcla 1:1,25 de producto trans:cis (34 mg, pureza del 94 %). Se disolvió el residuo en 1:1 v/v de DMSO/MeOH (2 ml) y se purificó por HPLC FI-C₁₈ (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C₁₈ 6 µm de 40 x 100 mm), eluyendo con un gradiente de 30 min de 90:10 de TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN a AcCN al 100 % a 20 ml/min. Las fracciones que contenían una mezcla de los diastereómeros trans se concentraron por evaporación rotatoria, el residuo se recogió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se evaporó (5 veces) y se secó al vacío para proporcionar los compuestos del título en forma de un sólido de color crema (12 mg, 16 %). RMN ¹H (sal 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); EM (IEN⁺) m/z 940 (M+H)⁺.

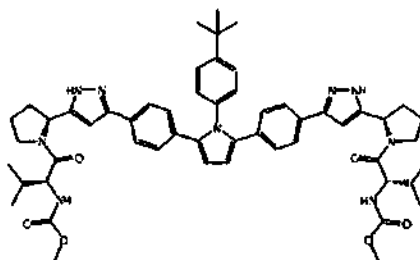


Ejemplo 106

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

A partir de la separación por HPLC preparativa del Ejemplo 105F se obtuvo el compuesto del título (cis) en forma de un sólido de color amarillo (16 mg, 21 %). RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 12H), 1,14

(s, 9 H), 1,17 - 1,31 (m, 2H), 1,80 - 2,18 (m, 11H), 3,35 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 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, 2H), 6,35 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H), 6,43 (s, 2H), 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); EM (IEN+) m/z 940 (M+H)⁺.



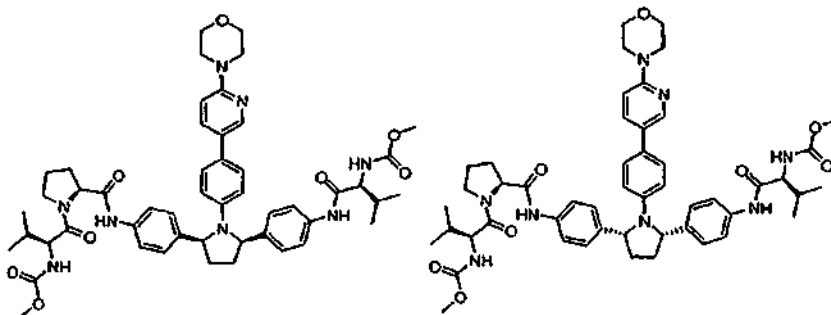
5

Ejemplo 107

10 $\{(2S)-1-[(2S)-2-(3-\{4-[1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-\{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-H-pirazol-3-il]fenil)-1H-pirrol-2-il]fenil)-1H-pirazol-5-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo$

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 105E (5,1 mg, 8,15 μ mol) en DMF anhidra (400 μ l) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (3,07 mg, 0,018 mmol), hidrato de HOBt (2,75 μ g, 0,018 mmol), EDAC (3,51 mg, 0,018 mmol) y N-metilmorfolina (2,69 μ l, 0,024 mmol). Se retiró el baño de refrigeración y se agitó la solución de color amarillo oscuro a 25 °C durante 18 h. Se diluyó la reacción en EtOAc (50 ml), se lavó con H₂O (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color amarillo (9,6 mg). Se disolvió en 1:1 v/v de MeOH/ DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC FI-C₁₈ (Waters Prep LC, Módulo de 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C₁₈ 6 μ m, 40 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de 30 min de 90:10 de TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN a AcCN al 100 % a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotatoria, se destilaron azeotrópicamente con tolueno (25 ml), el residuo se recogió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se evaporó (3 veces), después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,5 mg, 25 %). RMN ¹H (sal 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); EM (IEN+) m/z 936 (M+H)⁺.

25



30

Ejemplo 108

35 $N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-\{4-[(2S,5R)-5-(4-\{[N-(metoxicarbonil)-L-valil]amino\}fenil)-1-[4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2-il]fenil]-L-prolinamida$ y $N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-\{4-[(2R,5S)-5-(4-\{[N-(metoxicarbonil)-L-valil]amino\}fenil)-1-[4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2-il]fenil]-L-prolinamida$

Ejemplo 108A

40 $4-(5-(4-(2,5-bis(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina$

40

En un tubo para microondas (tamaño L, 20 ml) purgado con nitrógeno y cerrado herméticamente con un septo de goma, 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 solución de fosfato potásico (176 mg, 0,803 mmol) en agua (2 ml) y roció la solución de reacción con nitrógeno durante 5 min. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-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 a un color pardo. Se diluyó la reacción con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación

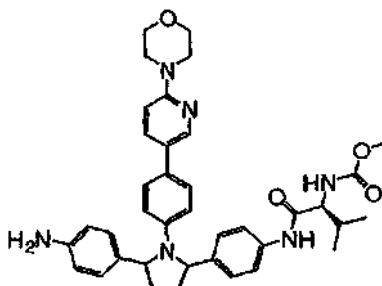
45

rotatoria. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, EtOAc al 20 %/ CH_2Cl_2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (176 mg, 93 %) como una mezcla de estereoisómeros. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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, 1H), 7,34 (d, J = 8,78 Hz, 2 H), 7,69 (dd, J = 8,84, 2,55 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,78 Hz, 4 H), 8,28 (d, J = 8,78 Hz, 4 H), 8,29 - 8,31 (m, 1H); EM (IEN+) m/z 552 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 108B

4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

Se cargó un matraz de fondo redondo y 100 ml con 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 evaluó al vacío doméstico y se rellenó el matraz con nitrógeno, después se añadió óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol), se evacuó el matraz al vacío doméstico y se rellenó con hidrógeno de un globo, se repitió 3 veces el ciclo de evacuación/relleno y se agitó vigorosamente la mezcla de reacción heterogénea en una atmósfera de hidrógeno (1 atm). Después de 2 h, se cargó la reacción con más cantidad de óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol) y se continuó agitando vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a 25 °C. Después de 5 h, se añadió más cantidad de óxido de platino (IV) (14,38 mg, 0,063 mmol). Después, la mezcla de reacción se filtró al vacío a través de un lecho de Celite 545 en un embudo Büchner, el lecho de filtro se lavó con CHCl_3 (100 ml) y CHCl_3 caliente (2 x 50 ml), y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (101 mg, 65 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 1H), 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, 1H), 8,29 (d, J = 2,39 Hz, 1 H); EM (IEN+) m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



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

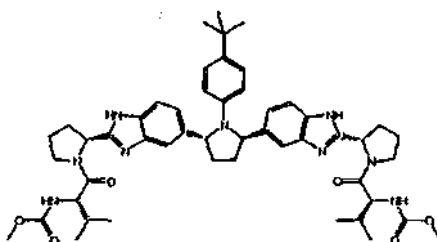
En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 108B (70 mg, 0,142 mmol) y ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (26,2 mg, 0,150 mol) en DMSO anhidro (1,5 ml), se añadieron HATU (58,6 mg, 0,150 mmol) y diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,285 mmol) y se agitó la solución de color amarillo oscuro a 25 °C durante 15 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1,5 ml) y se purificó con HPLC FI- C_{18} (Waters Prep LC, Módulo 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C_{18} 6 μm 40 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 de TFA al 0,1 % en $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ a 25:75 de TFA al 0,1 % en $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$, después 10 min a AcCN al 100 % a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotatoria (baño de agua 35 °) a un pequeño volumen, se repartieron entre iPrOH al 20 %/ CHCl_3 (50 ml) y NaHCO_3 ac. sat. (15 ml), las capas se separaron, se secó el extracto orgánico sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (48 mg, 52 %). El análisis RMN ^1H mostró que el material era una mezcla ~3:1 de trans:cis; EM (IEN+) m/z 649 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1297 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 108D

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-[(N-(metoxicarbonil)-L-valil]amino)fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida-ACD v12 y N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-[(N-(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 al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió la mezcla 3:1 de 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 añadieron HATU (29,2 mg, 0,075 mmol) y diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,136 mmol) y se agitó la solución de color amarillo a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC FI- C_{18} (Waters Prep LC, Módulo 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C_{18} 6 μm 40 x 100 mm) eluyendo con

un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN a 25:75 de TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN, después 10 min a AcCN al 100 % a 20 ml/min. El compuesto que se eluyó más temprano (18,8 mg, 31 %) se determinó por RMN ¹H que eran los diastereómeros trans. Las fracciones del último pico en eluirse se concentraron por evaporación rotatoria (baño de agua 35 °C) a un pequeño volumen, se repartieron entre iPrOH al 20 %/CHCl₃ (50 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (15 ml), las capas se separaron, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar una mezcla 2:3 de trans:cis, en forma de un sólido de color blanquecino (10 mg). La mezcla se disolvió en 1:1 v/v de MeOH/ DMSO (1,5 ml) y se purificó por HPLC FI-C₁₈ (columna Phenomenex Luna C₈(2) 5 µm 100 Å AXIA (30 mm x 75 mm)) eluyendo con un gradiente de 90:10 de NH₄OAc 10 mM:MeOH a MeOH al 100 % para proporcionar los compuestos cis del título en forma de un sólido de color beige claro (2 mg, 3 %). RMN ¹H (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, 1H), 2,36 - 2,45 (m, 1H), 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, 1H), 4,73 (s, 2 H), 6,43 (d, J = 8,89 Hz, 2 H), 6,80 (d, J = 8,89 Hz, 1H), 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, 1H), 8,27 (d, J = 2,49 Hz, 1H), 10,04 (s, 2 H); EM (IEN+) 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-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 109A

2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona

Método A:

En un matraz equipado con una barra de agitación magnética y en una atmósfera de N₂, se añadieron 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (10,0 g, 50,1 mmol) y THF (100 ml). A esta mezcla en agitación se le añadió en porciones tribromuro de feniltrimetilamonio (19,78 g, 52,6 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Después, la mezcla resultante se agitó con supervisión cada hora mediante CLEM. Después de 3 h, la mezcla se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc. Después, la solución orgánica se concentró, se añadieron H₂O y NaHCO₃ ac. al 10 % y se lavó con EtOAc (2 x 300 ml). Después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con Salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Después, el material de residuo se sometió a purificación por cristalización (material disuelto en 100 ml, EtOAc y se añadió lentamente hexanos hasta que se volvió turbio - se dejó reposar durante unas pocas horas) para producir 9,81 g (70 %) de 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona en forma de un producto sólido de color blanquecino. RMN ¹H (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, 1H) 8,61 (d, J = 1,98 Hz, 1 H).

Método B:

En un matraz de fondo redondo y 500 ml se añadió 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (11,98 g, 60 mmol) en benceno (75 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió gota a gota bromo (9,59 g, 60,0 mmol) durante 5 minutos para dar una solución de color rojo oscuro. Se agitó durante 1 hora para dar una solución de color amarillo que se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo. Se recrystalizó en 9:1 de hexano/acetato de etilo para dar 2-bromo-1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona en forma de agujas de color amarillo.

Ejemplo 109B

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

Se añadió cloruro de cinc (II) (14,68 g, 108 mol) a tolueno (81 ml), después se añadieron dietilamina (8,35 ml, 81 mmol) y *tert*-butanol (7,73 ml, 81 mol) y la solución heterogénea resultante se agitó a ta durante aprox. 2 h. Después de esto, el Ejemplo 109A (15,0 g, 53,9 mmol) y 4'-cloro-3'-nitroacetofenona (16,13 g, 81 mmol) se añadieron en una

porción a la solución y la mezcla resultante se agitó a ta durante 42 h. Después, la reacción se detuvo con ácido sulfúrico acuoso al 5 % (500 ml) y se agito vigorosamente para inducir la formación de sólido. El sólido resultante se filtró al vacío, después se lavó con tolueno, agua y metanol sucesivamente. Después, el sólido se añadió a una solución de acetato de etilo caliente y la solución heterogénea resultante se agitó durante 30 minutos y después el sólido se recogió y se secó durante una noche en un horno de vacío para proporcionar 16,6 g (78 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,61 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H).

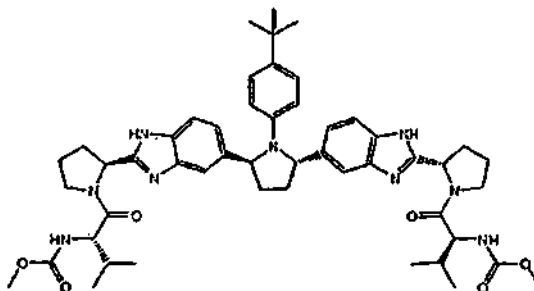
Ejemplo 109C

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

Se disolvió (R)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinametanol (1,08 g, 4,28 mmol) en 70 ml de THF a temperatura ambiente en un matraz seco, en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota el borato de trimetilo (650 ul, 5,54 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h. La solución se enfrió en un baño frío a ~10 °C y el N,N-dietilanilina borano (9,18 ml, 51,6 mmol) se añadió gota a gota con algo de burbujeo. Después de 15 min, esta solución se transfirió a un embudo de adición y se añadió gota a gota a 1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diona (Ejemplo 109B) (10,0 g, 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 se añadieron gota a gota 30 ml de MeOH hasta que se detuvo el burbujeo, después, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró para deshacerse de una traza de MP sin reaccionar. El filtrado se concentró, se vertió en HCl 1 M y se extrajo en acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico; se concentró para dar el compuesto del título (9,9 g, 99 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo. HPLC quiral e.e. >99,9 % (RR diol fue indetectable). RMN ¹H (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-ciclohexilanilina por 4-t-butilanilina en el procedimiento 113A para dar 0,212 g (22 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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, 1H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,98 - 12,08 (m, 2 H); EM TFA+ m/z 889.

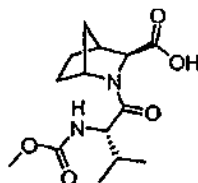


Ejemplo 110

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

El producto del Ejemplo 28K se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chirapak IA eluyendo con una mezcla de hexano/metanol/tetrahidrofurano (3:1:1) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (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, 1H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 12,02 (d, J = 23,42 Hz, 2 H); EM IEN+ m/z 888 (M+H)⁺.

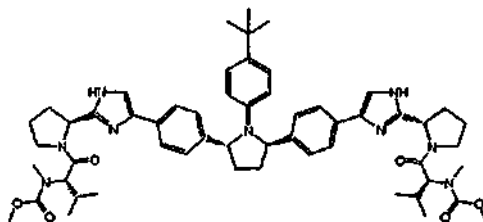
5 [(2S,5S)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabicio[2,2,1]heptano-3,2-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo



Se combinaron 2-azabicyclo[2,2,1]heptano-3-carboxilato de (3S)-etilo (1,25 g, 7,39 mmol), ácido (S)-2-
 15 (metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (1,42 g, 8,13 mmol), diisopropiletilamina (6,45 ml, 36,9 mmol) y HATU (2,95
 g, 7,76 mmol) en dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente y se agitaron durante 2 horas. La solución se
 diluyó con agua y el producto se filtró y se secó. El éster seco (1,0 g, 3,06 mmol) se recogió en agua (15 ml) y etanol
 (15 ml) y se trató con hidróxido sódico (0,5 g, 12,5 mmol) a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución se
 lavó con éter, después el extracto acuoso se neutralizó con HCl concentrado a pH 7 y el producto se extrajo en
 20 acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido
 ceroso.

25 (((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(3S)-2-azabicyclo[2,2,1]heptano-3,2-diil}[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo

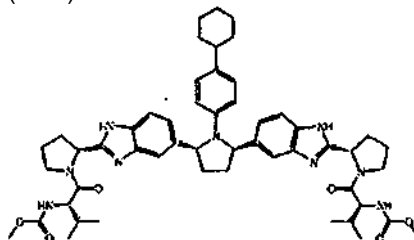
El producto del Ejemplo 37E (0,05 g, 0,13 mmol), el producto del ejemplo 111A (0,097 g, 0,324 mmol), diisopropiletilamina (0,113 ml, 0,648 mmol) y HATU (0,104 g, 0,272 mmol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y se agitaron durante 3 horas. La solución se vertió en salmuera, se extrajo en acetato de etilo, se concentró y se purificó por columna sobre sílice combi-flash de 12 g, eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (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)



40 {{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)(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

161

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, 1H) 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); EM IEN+ m/z 968,7 (M+H)⁺; EM IEN+ m/z 968,7 (M+H)⁺.



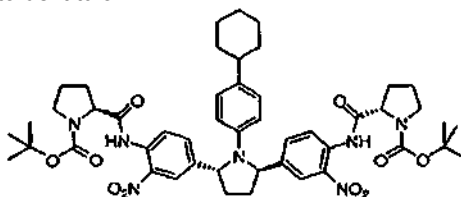
Ejemplo 113

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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

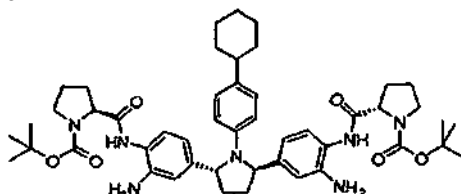
El producto del Ejemplo 109C (2,0 g, 4,99 mmol) y trietilamina (1,51 ml, 14,96 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,855 ml, 10,97 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró a sequedad y se disolvió en dimetilformamida (8 ml). Se añadió 4-ciclohexilfenilamina (5,24 g, 29,9 mmol), la solución se calentó a 65 °C durante 2 horas, después se vertió en HCl 1 M y se extrajo en diclorometano, se concentró y se purificó por columna de sílice combiflash de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos para dar 1,38 g (51 %) del compuesto del título.



Ejemplo 113B

2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

El producto del Ejemplo 113A (1,29 g, 2,39 mmol), 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (1,53 g, 7,16 mmol), carbonato de cesio (2,33 g, 7,16 mmol), 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,33 g, 0,573 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,328 g, 0,358 mmol) se combinaron en dioxano (18 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 15 min, después el matraz se tapó con un condensador de reflujo y la solución se calentó a 100 °C durante 8 horas. Después de filtrar a través de Celite y de concentrar, el residuo se purificó por columna de sílice combiflash de 80 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-20 % en diclorometano para dar 1,71 g (80 %) del compuesto del título.



Ejemplo 113C

2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenilen))bis(azanodiil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo

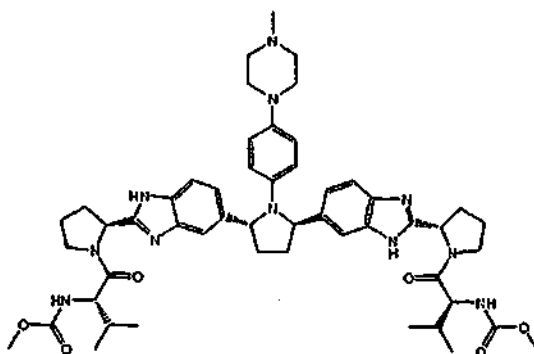
El producto del Ejemplo 113B (1,71 g, 1,91 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) a temperatura ambiente y se trató con óxido de platino (IV) (0,11 g, 0,48 mmol). El matraz se evacuó, se abrió a un globo de hidrógeno y se agitó durante 18 horas, después se filtró a través de Celite y se concentró para dar el

compuesto del título.

Ejemplo 113D

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

- 10 El Ejemplo 113C se procesó usando los métodos de los Ejemplos 28I, 28J y 28K para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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, 1H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 11,98 - 12,05 (m, 2 H); EM IEN+ m/z 914,5.

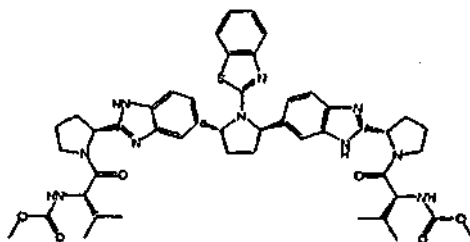


15

Ejemplo 114

- 20 {(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 25 El producto del Ejemplo 109C (1,0 g, 2,49 mmol) se procesó como en los Ejemplos 113A-113D, sustituyendo 4-ciclohexilfenil por 4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil en el procedimiento del Ejemplo 113A y sustituyendo óxido de platino (IV) en tetrahidrofurano y etanol por Raney Nickel en tetrahidrofurano en el procedimiento del Ejemplo 113C para dar 0,028 g (50 %) del compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 12,01 (s, 2 H); EM IEN+ m/z 556 (M+H)⁺.
- 30



Ejemplo 115

- 35 {(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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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

- 40 El producto del Ejemplo 109C (5,0 g, 12,46 mmol) y alilamina se procesaron como en el Ejemplo 113A para dar 1,5 g (39 %) del compuesto del título en forma de un aceite espeso.
- 45

Ejemplo 115B

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

- 5 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 solución durante 3 horas. La mezcla se repartió entre una solución al 5 % de bicarbonato sódico y acetato de etilo, después los extractos orgánicos se concentraron y el producto se purificó por columna de sílice combiflash de 80 g, eluyendo con diclorometano para dar 1,33 g (74 %) del compuesto del título.

Ejemplo 115C

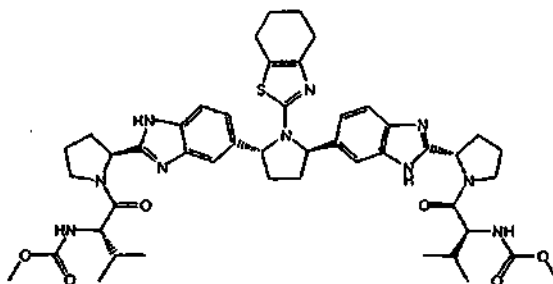
2-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)benzo[d]tiazol

- 15 El producto del Ejemplo 115B (0,335 g, 0,877 mmol), 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 *tert*-butóxido sódico (0,126 g, 1,32 mmol) se combinaron en dioxano (8 ml) y se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y diclorometano, y los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron por columna de sílice combiflash de 24 g, eluyendo con 1:1 de hexanos: diclorometano, seguido de diclorometano al 100 % para dar 0,165 g (37 %) del compuesto del título.

Ejemplo 115D

- 25 {(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-benzimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

- 30 El producto del Ejemplo 115C se procesó como en los Ejemplos 113B, 113C y 113D para dar 0,040 g (38 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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, 1H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 12,07 (s, 2 H); EM IEN+ *m/z* 889.



Ejemplo 116

- 40 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 116A

- 45 sal clorhidrato de (S)-pirrolidin-2-carboxamida

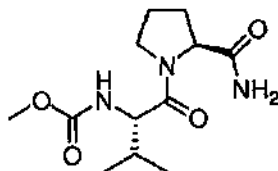
- A 2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (29,8 g, 139 mmol) se le añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (209 ml, 836 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla se concentró y se trituró con éter dietílico, después se filtró al vacío y se secó al vacío para proporcionar 21,6 g (104 %) del producto del título en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 116B

ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

- 55 A ácido (S)-2-amino-3-metilbutanoico (57 g, 487 mmol) disuelto en dioxano (277 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (803 ml, 1606 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de metilo

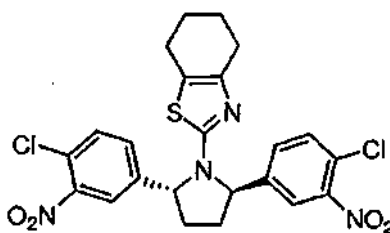
(75 ml, 973 mmol) durante 1 h que provocó que apareciera el calentamiento de la solución. Después de la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante 22 h, después se enfrió y se extrajo con diclorometano (400 ml). La capa acuosa resultante se enfrió en un baño de hielo después se añadió gota a gota ácido clorhídrico 12 N hasta que el pH fue 2. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h después, el sólido resultante se filtró al vacío y se secó en un horno de vacío para proporcionar 80 g (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 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-carbamoylpyrrolidin-1-yl)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

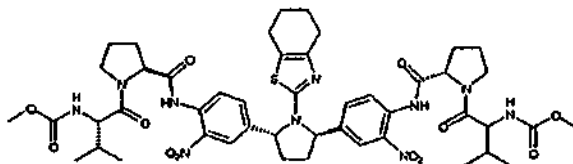
El producto del Ejemplo 116A (21,6 g, 144 mmol), el producto del Ejemplo 116B (29,1 g, 166 mmol), hidrato de 1H-1-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (27,6 g, 180 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (34,6 g, 180 mmol) y 4-metilmorfolina (63,5 ml, 578 mmol) se disolvieron en diclorometano (960 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la solución resultante se concentró en un residuo, después se añadió agua y la solución se extrajo con una solución al 25 % de isopropanol en cloroformo (2 x 2000 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera, después el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, después se concentró a un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar 25 g (64 %) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 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-tetrahidrobenzo[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 usando el método del Ejemplo 113A para dar 0,375 g (50 %) del compuesto del título



Ejemplo 116E

((2R,5R)-1-(4,5,6,7-Tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil)bis((2-nitrobenzeno-4,1-diil)carbamoyl(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))biscarbamato de dimetilo (ACD v12))

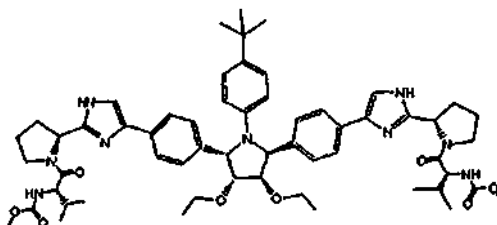
El producto del Ejemplo 116D (0,375 g, 0,722 mmol) se procesó como en el Ejemplo 113B, sustituyendo 2-carbamoylpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo por el producto del Ejemplo 116C para dar 0,59 g (83 %) del compuesto del título.

5 [(2*R*,5*R*)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2,5-diil]bis[(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2*S'*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S'*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato de dimetilo (ACD v12))

10 temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se filtró a través de un lecho de sílice y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título.

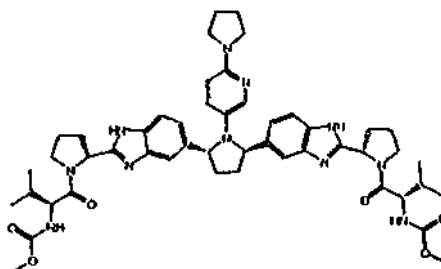
15 {{(2S)-1-[(2S)-2-[6-[(2R,5R)-5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

20 5,92 mmol) y se calentó a 65 °C durante 4 horas. La solución se concentró a sequedad y se purificó por medio de una columna de gel de sílice combiflash de 12 g, eluyendo con metanol al 0-6 % en diclorometano para dar 0,245 g (48 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 12,06 (d, *J* = 6,83 Hz, 2 H); EM IEN+ *m/z* 893.5.



{(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

40 3,69 (d, $J = 1,7$ Hz, 6H) 4,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H) 4,31 (s a, 2H) 5,19-5,29 (m, 4H) 5,36 (s a, 2H) 6,28 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) 6,90-6,98 (m, 4H) 7,12-7,23 (m, 6H). EM (IEN) 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-benzoimidazol-5-il)-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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 le añadió pirrolidina (15,72 ml, 189 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 18 h. La solución enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaOH 1 M. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (9,52 g, 78 %). EM (IEN) 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 a presión que contenía níquel Raney 2800, suspensión en (45 %) (9,52 g, 162 mmol) agitada durante 2 h a 0,21 MPa (30 psi) en una atmósfera de gas de H₂. La solución se filtró a través de una membrana de nailon, se lavó con CH₃OH y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (7,78 g, 97 %). RMN ¹H (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, 1 H), 6,90 (dd, J = 2,8, 8,7, 1 H), 7,55 (d, J = 2,6, 1H). EM (IEN) m/z 164 (M+H)⁺.

Ejemplo 118C

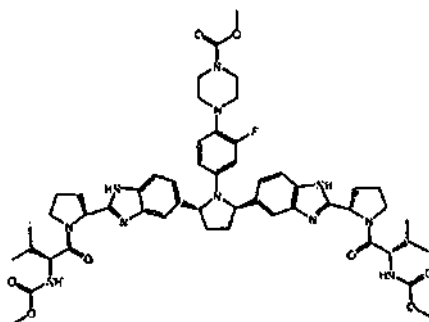
2,2'-(5,5'-((2R,5R)-1-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5,2-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

El Ejemplo 118B y el 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-benzoimidazol-5-il)-1-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

A una solución del Ejemplo 118C (741 mg, 0,94 mmol) en dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (4,0 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMF (9,4 ml). Se añadió N,N-diisopropietilamina (0,99 ml, 5,65 mmol), seguido 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 en EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH al 0-6 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (165 mg, 0,183 mmol, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,73-0,95 (m, 12H) 1,66-2,27 (m, 12H) 3,09 (s a, 5H) 3,53 (s, 6H) 3,81 (s a, 4H) 4,06 (t, J = 8,4 Hz, 2H) 5,13 (s a, 2H) 5,33 (s a, 2H) 6,12 (s a, 1H) 6,64 (s a, 1H) 7,00-7,47 (m, 10H) 12,02 (s, 2H). EM (IEN) 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-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazin-1-carboxilato de metilo

Ejemplo 119A

1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperazina

A una solución caliente de piperazina (7,78 g, 90 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadió gota a gota 1,2-difluoro-4-nitrobenzoato (2,0 ml, 18,07 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (4,05 g, 17,98 mmol, 100 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) *m/z* 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 119B

4-(2-Fluoro-4-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

A una solución del Ejemplo 119A (4,0 g, 17,76 mmol) en dioxano (40 ml) a 0 °C se le añadió NaOH 2 M (29,3 ml, 58,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (2,75 ml, 35,5 mmol). La solución 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 de hubo disuelto, las fases se separaron y se lavó la fase orgánica con HCl 1 N, H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (4,69 g, 16,56 mmol, 93 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) m/z 284 (M+H)⁺.

Ejemplo 119C

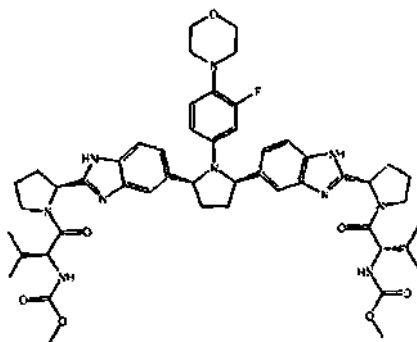
4-(4-Amino-2-fluorofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo

A una solución del Ejemplo 119B (3,0 g, 10,59 mmol) en EtOAc (40 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (300 mg) y la solución se agitó en una atmósfera de globo de gas de H₂ durante 1,5 h. La solución se filtró a través de Celite, el catalizador se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,68 g, 10,59 mmol, 100 %).

Ejemplo 119D

4-{4-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-1-il]-2-fluorofenil}piperazin-1-carboxilato de metilo

El Ejemplo 119C y el Ejemplo 109C se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A-113C, 26I y 118D para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,75-0,93 (m, 12H) 1,69 (s, a, 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 (s, a, 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). EM (IEN) 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-[(metoxi-carbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 120A

4-(2-Fluoro-4-nitrofenil)morfolina

- 5 Una suspensión de morfolina (4,72 ml, 4,72 g, 54,2 mmol) y fosfato potásico 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 solución se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na₂SO₄) y la concentración al vacío proporcionaron el compuesto del título (6,32 g, aprox. 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (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, 1H), 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). EM +DCI m/z (abundancia rel.) 227 (10, M+H), 244(100, M+NH₄).

Ejemplo 120B

15 3-Fluoro-4-morfolinoanilina

- Una solución del compuesto 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 de hidrogenación a una atmósfera de presión durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 120C

25 4-(4-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorofenil)morfolina

- Una solución 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 de agitación a 0 °C durante 30 min. La solución se calentó a TA y después se concentró al 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 seca (14 ml), seguido de calentamiento a 50 °C durante 2 h. La solución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, seguido de la extracción con agua (3 x) y una solución 1 N de ácido clorhídrico (2 x) y una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na₂SO₄) y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color naranja, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 340 g, eluyendo con acetato de etilo al 10-80 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (1,39 g, 50 %) en forma de una espuma rígida de color naranja. RMN ¹H (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

- 40 (2R,2'R)-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(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

- En un tubo para microondas, una suspensión del Ejemplo 120C (1,39 g, 2,48 mmol), 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 mediante rociado con nitrógeno durante 30 min. La mezcla se trató con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (68 mg, 0,074 mmol), seguido de desgasificación durante 5 min. El tubo para microondas se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x) y una solución saturada de cloruro sódico. La solución se secó (Na₂SO₄) y se agitó durante una noche con gel de sílice de 3-(mercaptopropilo). La filtración y la concentración al vacío proporcionaron un sólido, que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice de 340 g, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0-80-0,90 (m, 12H) 1,74 (s a, 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). EM (IEN) m/z 1031 (M+H)⁺.

Ejemplo 120E

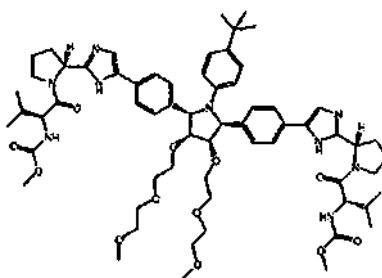
- 60 (2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(3-Fluoro-4-morfolinofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del Ejemplo 120D (640 mg, 0,621 mmol) en EtOH (4 ml) y THF (4 ml) se le añadió PtO₂ (35 mg) y la solución se agitó en una atmósfera de globo de gas de H₂ durante 16 h. La solución se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-1-metil-3-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

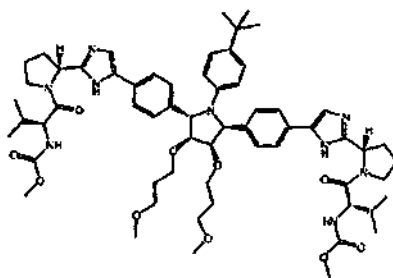
A una solución del Ejemplo 120E (320 mg, 0,33 mol) en tolueno (1,5 ml) se le añadió ácido acético glacial (0,057 ml, 0,99 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 3 h. La solución enfriada se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente 2 veces con tolueno. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH al 0-4 %/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (100 mg, 0,107 mmol, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,72-0,92 (m, 12H), 1,69 (s a, 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 (s a, 2H). EM (IEN) 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

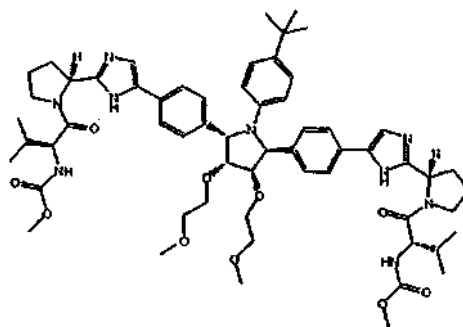
Se procesó 3,4-O-isopropilideno-D-manitol usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano como el agente de alquilación con yoduro sódico añadido), 79E-79G, 79H (tiempo de reacción de 18 horas), 66D y 66E para proporcionar el compuesto del título (46 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (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 Hz, 2 H), 3,66 (d, J = 4,2 Hz, 4 H), 3,53 (s, 6 H), 3,17 (s, 6 H), 2,10 (m, 4 H), 1,93 (m, 4 H), 1,07 (s, 9 H), 0,86 (m, 12 H). EM (+IEN) m/z (abundancia rel.) 1177 (100, M+H), 1199 (5, M+Na).



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

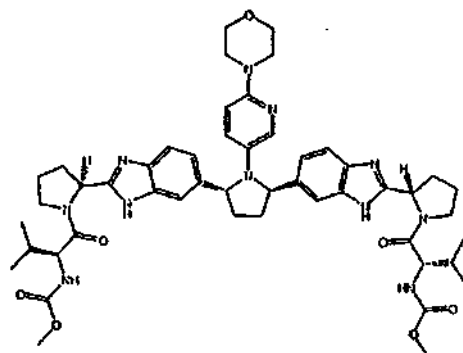
Se procesó 3,4-O-isopropilideno-D-manitol, usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-3-metoxipropano como el agente de alquilación con yoduro sódico añadido), 79E-79H, 66D y 66E para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (s, 4 H), 7,52 (m, 2 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

- 5 {(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

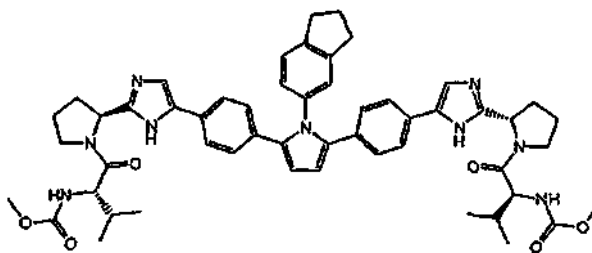
Se procesó 3,4-O-isopropilideno-D-manitol usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 79C, 79D (1-bromo-2-metoxietano como el agente de alquilación con yoduro sódico añadido), 79E, 79F, 79G y 79H, donde Ejemplo 126G reemplazó a 2-(4-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en la aplicación del método del Ejemplo 79H, para proporcionar el compuesto del título (43 mg) en forma de un sólido de color beige claro. RMN ¹H (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). EM +IEN *m/z* (abundancia rel.) 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-benzoimidazol-6-il]-1-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

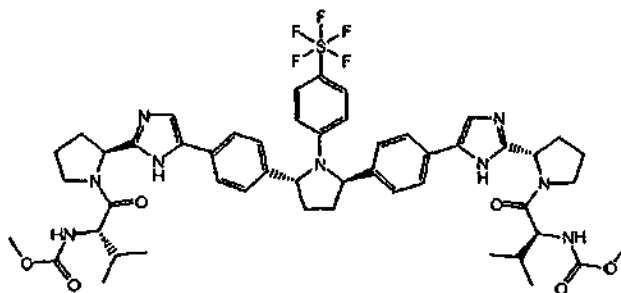
El Ejemplo 109C y el Ejemplo 154B se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 113A, 113B, 116F, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 4 h), 66D y 66E para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color beige claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,03 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,64 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 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). EM +IEN *m/z* (abundancia rel.) 918 (100, M+H).



Ejemplo 125

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-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

Se procesaron el Ejemplo 26E y 5-aminoindano usando 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 ¹H (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). EM (IEN) 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 NaHCO₃ (4,7 g, 44,4 mmol) en H₂O (85 ml) se enfrió a 0 °C. Una mezcla de cloroformiato de metilo (7,3 ml, 94,0 mmol) disuelto en Et₂O (40 ml) se añadió lentamente a la mezcla acuosa y se agitó durante 20 horas volviendo a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 2,0 con HCl (conc). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) y después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 7,5 g (50 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 176 (M+H)⁺.

Ejemplo 126B

2-formilpirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Una mezcla de cloruro de oxalilo (14,1 ml, 161 mmol) en CH₂Cl₂ (331 ml) se enfrió a -75 °C. Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (19,4 ml, 273 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) durante 30 minutos, seguido de agitación a -75 °C durante 15 minutos más. A -75 °C, se añadió lentamente 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (25,0 g, 124 mmol) en CH₂Cl₂ (132 ml) durante una hora, seguido de 15 minutos más de agitación. Después, todavía a -75 °C, se añadió Et₃N (87 ml, 621 mmol) durante 30 minutos seguido de 15 minutos más de agitación. Después, la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % a 0 °C. La mezcla se diluyó con ácido cítrico acuoso al 10 % y se repartió. El extracto orgánico se lavó con H₂O (5 x 150 ml) y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 24,7 g (100 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 200 (M+H)⁺.

Ejemplo 126C

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

Una mezcla del Ejemplo 126B (24,7 g, 124,0 mmol) y NH₄OH (62,0 ml, 497 mmol) en metanol (62 ml) se agitó a 0 °C, seguido de adición lenta de hidrato de glicoxal (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 H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por la trituración con tBuOMe proporcionó 15,5 g (53 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z. 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 126D

2-(4,5-dibromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- 5 Una mezcla del Ejemplo 126C (15,5 g, 65,4 mmol) en CH₂Cl₂ (260 ml) se agitó a 0 °C, seguido de adición en porciones de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (24,5, 137,0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla se agitó 0 °C durante 90 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con H₂O (3 x 200 ml) y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por la trituración con Et₂O proporcionó 24,9 g (96 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 126E

2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

- 15 A una mezcla del Ejemplo 126D (12,5 g, 31,5 mmol) en dioxano (400 ml) y H₂O (400 ml) se le añadió una solución de Na₂SO₃ (43,7 g, 347 mmol) en H₂O (400 ml) y se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla se concentró a la mitad del volumen y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Después, el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por la trituración (CH₂Cl₂, tBuOMe y Hexanos) proporcionó 5,2 g (52 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 126F

Clorhidrato de (S)-5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)-1H-imidazol

- 25 Una mezcla del Ejemplo 126E (5,0 g, 15,8 mmol) en HCl 4 M/Dioxano (40 ml) se dejó en agitación durante una hora. La mezcla se concentró para proporcionar 3,99 g (100 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 217 (M+H)⁺.

Ejemplo 126G

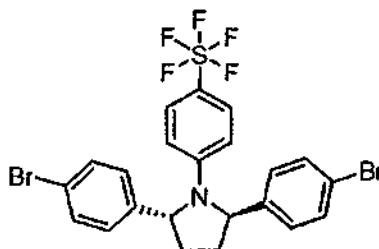
- 30 (S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

- Una mezcla del Ejemplo 126F (3,99 g, 15,8 mmol), el 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 dejaron en agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). El extracto orgánico se lavó con H₂O y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 75 % en Hexanos) proporcionó 5,2 g (88 %) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 1H), 4,91 - 4,99 (m, 1H), 7,06 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,46 Hz, 1H), 12,01 (s, 1H). EM (IEN) m/z 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 126H

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

- 45 Se preparó (1S,4S)-1,4-bis(4-bromofenil)butano-1,4-diol usando el método del Ejemplo 69A y (R)-alfa, alfa-difenil-2-pirrolidinametanol).



Ejemplo 126I

(2R,5R)-2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-fenil pentafluoruro de azufre)pirrolidina

- 55 Una solución 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 solución enfriada se le añadió gota a gota una solución 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) durante 40 minutos. La reacción se calentó lentamente a 20 °C. En este punto se añadió pentafluoruro de 4-aminofenilazufre (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 (2 x), salmuera (1 x) y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano) proporcionó el compuesto del título (1,95 g, 33 %). CL/EM Rt 2,38 *m/z* 584 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 126J

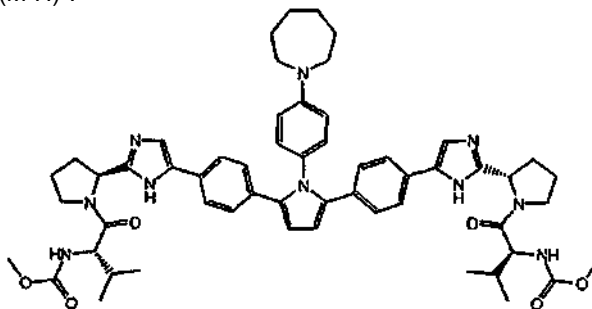
(2R,5R)-1-(4-fenil pentafluoruro de azufre)-2,5-bis(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 126I se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 39E para proporcionar el compuesto del título (1,67 g, 74 %). EM (IEN) *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-oxohutan-2-il]carbamato de metilo

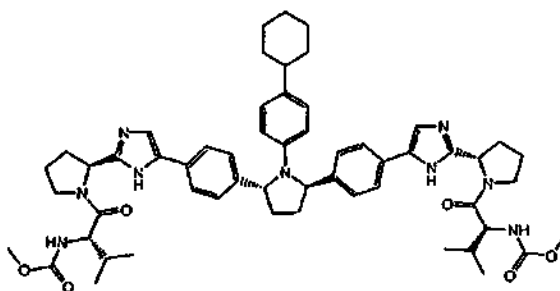
El producto del Ejemplo 126J y el Ejemplo 126G se procesaron usando el método descrito en el Ejemplo 39F para proporcionar el compuesto del título (0,75 g, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,85 (dd, *J* = 6,7, 15,8, 12H), 2,26 -1,66 (m, 14H), 3,53 (s, 6H), 3,87 - 3,63 (m, 4H), 4,14 - 3,91 (m, 2H), 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). EM (IEN) *m/z* 1010 (M+H)⁺, 1008 (M-H)⁺.



25 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

El Ejemplo 26E y 4-(1-azepanil)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 76A, 39E, 39F, 55G y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (6,1 mg). EM (IEN) *m/z* 977 (M+H)⁺.



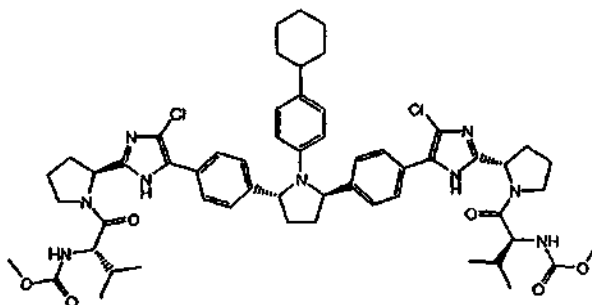
35

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

El Ejemplo 126H y 4-ciclohexilanilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 126I, 126J y 126K para proporcionar el compuesto del título (0,14 g). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) 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). EM (IEN) m/z 966 (M+H)⁺.



5

Ejemplo 129

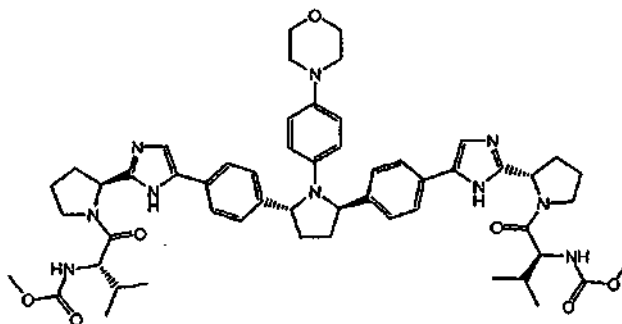
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-cloro-5-{4-[(2R,5R)-5-{4-(4-cloro-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-(4-ciclohexilfenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

10

Se añadió N-clorosuccinimida (0,046 g, 0,342 mmol) a una solución 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, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH/diclorometano), después por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título (20,4 mg, 13 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) m/z 1034 (M+H)⁺.

15

20



Ejemplo 130

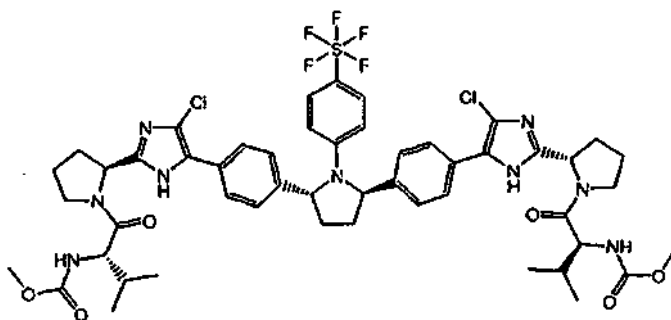
[(2S)-1-[(2S)-2-[5-(4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-5-il}fenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-il]fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

25

El 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 ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) 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). EM (IEN) m/z 969 (M+H)⁺.

30

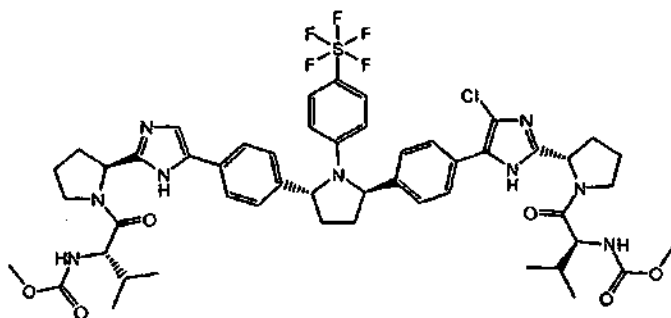
35



Ejemplo 131

- 5 [(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

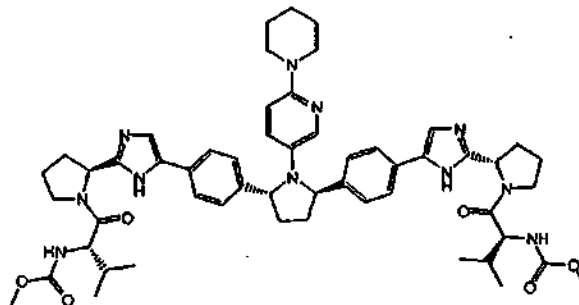
El producto del Ejemplo 126K se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 129. La mezcla de productos mono y diclorados se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (90,9 mg, 19 %). RMN ¹H (base libre) (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0,84 (dd, J = 6,8, 16,1, 12H), 2,23 - 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). EM (IEN) m/z 1078 (M+H)⁺.



Ejemplo 132

- 20 [(2S)-1-[(2S)-2-[4-cloro-5-(4-[(2R,5R)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pyrrolidin-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 mono y diclorados se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (33,3 mg, 7 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) m/z 1044 (M+H)⁺, 1042 (M-H)⁺.

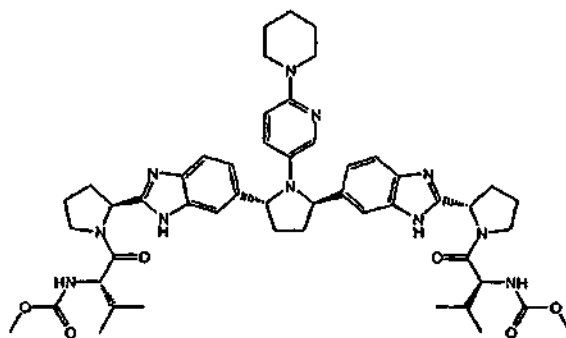


Ejemplo 133

- 35 [(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

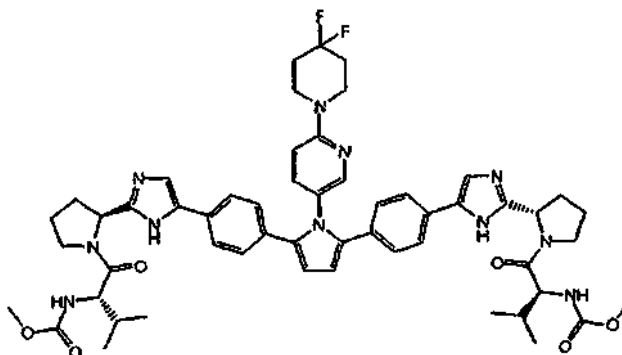
Ejemplo 126H y 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 126I, 39E, 39F, 39I y 26J (disolvente de reacción = diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (91,4 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,85 (dt, *J* = 7,1, 14,3, 12H), 1,24 (s, 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-benzimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-1-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 109C y 6-(piperidin-1-il)piridin-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A, 113B, 116F (reducción de Ra-Ni realizada en un frasco a presión SS durante 120 min a 0,21 MPa (30 psi) 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 ¹H (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). EM (IEN) *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-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 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 le 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 CH₂Cl₂ y NaOH 1 M. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía (elución con MeOH al 2 %-CH₂Cl₂, después MeOH al 3 %-CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM (DCI) *m/z* 261 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 135B

6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina

- 5 El producto del Ejemplo 135A (4,56 g, 18,75 mmol) y el disolvente THF (20 ml)/DMF se añadieron a una suspensión de Ra-Ni 2800 en agua (4,56 g, 78 mmol) en un frasco a presión SS de 250 ml y se agitó durante 2 h a 0,21 MPa (30 psi) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,40 g, 85 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) *m/z* 214 (M+H⁺).

Ejemplo 135C

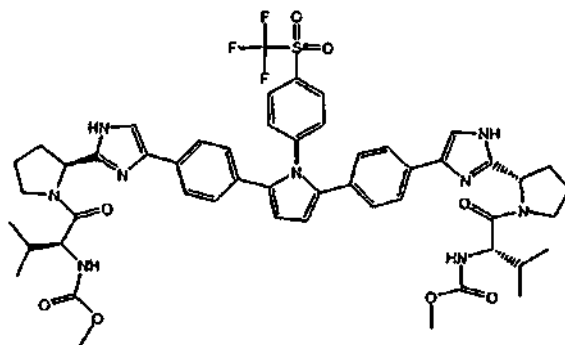
5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridina

- 15 Se añadió TFA (0,046 ml, 0,596 mmol) 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, se añadió más cantidad de TFA (0,023 ml, 0,298 mmol) se agitó durante una hora más. El disolvente se retiró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 135D

- 25 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-(4-{1-(6-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pyridin-3-il)-5-(4-{2-[(2S)-1-((2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-5-il}fenil)-1H-pirrol-2-il]pheuil)-1H-inudazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

- 30 El producto del Ejemplo 135C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 26J para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 0,94 - 0,73 (m, 12H), 2,03 - 1,82 (m, 0H), 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). EM (IEN) *m/z* 1000 (M+H⁺), 998 (M-H⁺).



Ejemplo 136

- 40 {(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)sulfonyl]fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 136A

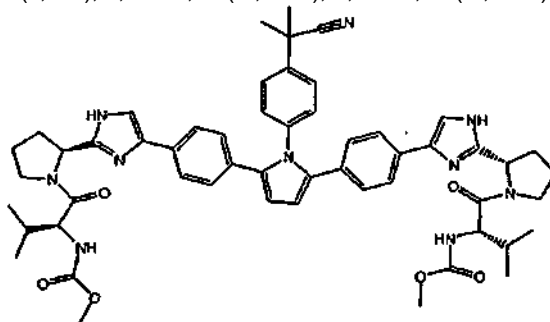
- 45 2,5-bis(4-bromofenil)-1-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-1H-pirrol

- 50 A una suspensión del producto del Ejemplo 26E (0,60 g, 1,52 mmol) y 4-(trifluorometilsulfonyl)anilina (0,51 g, 2,27 mmol) en tolueno (12 ml) se le añadió una solución 1 N de cloruro de titanio (IV) (1,6 ml, 1,6 mmol) en tolueno. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla enfriada se filtró y el residuo sólido se suspendió en una mezcla de agua y éter dietílico. El sólido se diluyó con agua y éter y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La mezcla se filtró y después se lavó minuciosamente con éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de una mezcla en bruto que se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional (0,60 g, rendimiento en bruto del 68 %).

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

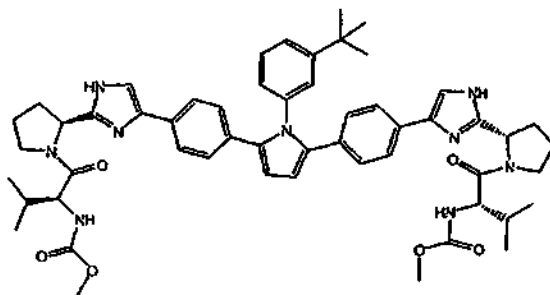
Ejemplo 136A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26G, 26H, 65B y 65C para proporcionar el compuesto del título (90 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,20 - 11,68 (m, 2H), 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,63 - 7,42 (m, 8H), 7,31 - 7,15 (m, 2H), 7,02 - 6,90 (m, 4H), 6,64 - 6,53 (m, 2H), 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). EM (IEN; M+H) m/z = 1013.



Ejemplo 137

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2-cianopropan-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

El Ejemplo 26E y 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 26H, 65B y 65C para proporcionar el compuesto del título (100 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 948.



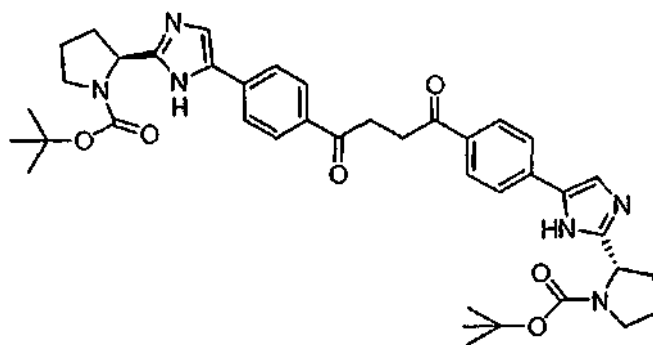
Ejemplo 138

{(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-imidazol-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 solución del producto del Ejemplo 26E (2,00 g, 5,05 mmol), bis(pinacolato)diborano (3,85 g, 15,15 mmol), acetato potásico (1,982 g, 20,20 mmol) en dimetoxietano (50 ml), a temperatura ambiente, se le añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,412 g, 0,505 mmol) y la mezcla se desgasificó (purga con N₂). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla enfriada se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄). Después de la filtración y la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (columna de 80 g; gradiente de elusión de acetato de etilo al 0 % a 40 %-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2,22 g; 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃; 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

- 5 (2S,2'S)-2,2'-1(1,4-dioxobutano-1,4-diil)bis(benceno-4,1-diil-1H-imidazol-5,2-diil)]dipirrolidin-1-carboxilato de di-*terc*-butilo

Una solución del producto del Ejemplo 138A (2,22 g, 4,53 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,37 g, 0,45 mmol), carbonato sódico 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 con N₂) y se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante una 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 por cromatografía (gradiente de elusión de acetato de etilo del 30 % al 100 %-hexano) para proporcionar el compuesto del título (1,90 g, 59 %) en forma de un sólido de color castaño claro. RMN ¹H (DMSO-d₆; 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). EM (IEN; M+H) m/z = 709.

Ejemplo 138C

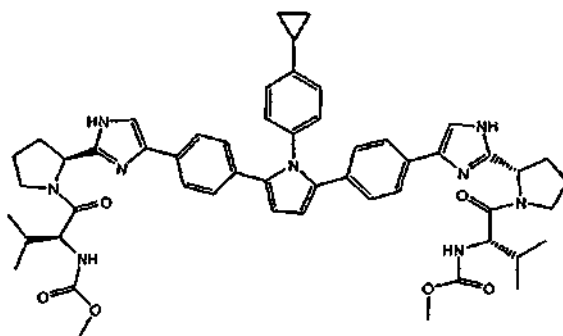
- 20 (S)-4,4'-(4,4'-(1-(3-*terc*-butilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-inudazol)

A una solución del producto del Ejemplo 138B (180 mg, 0,25 mmol) y 3-*terc*-butilanilina (57 mg, 0,38 mmol) en tolueno (2,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (39 ml 0,50 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una noche. A la mezcla enfriada se le 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 CHCl₃ y una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 138D

- 30 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[1-(3-*terc*-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

Una solución 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 le añadió el producto del Ejemplo 138C (161 mg, 0,26 mmol). Se añadió más cantidad de 4-metilmorfolina a la mezcla hasta que el pH se ajustó a 8. La reacción se agitó durante 3,5 horas y después el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 16 horas más. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recuperó por filtración. El residuo se lavó con cantidades abundantes de agua, seguido de éter dietílico. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de metanol al 0-5 % en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 6 %). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 937.



Ejemplo 139

- 5 {(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

- 10 (S)-4,4'-(4,4'-(1-(4-ciclopropilfenil)-1H-pirrol-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol) tetraquis(2,2,2-trifluoroacetato)

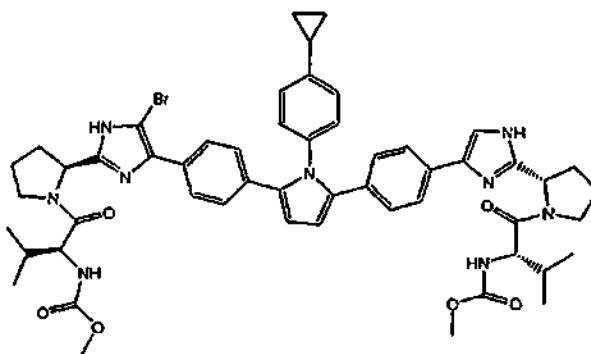
A una solución del producto del Ejemplo 138B (0,30 g 0,43 mmol) y 4-ciclopropilfenilina (85 mg, 0,64 mmol) en tolueno (3,4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (65 µl 0,85 mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante una
 15 noche. A la mezcla enfriada se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y después se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, rendimiento del 28 %).

Ejemplo 139B

- 20 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-(4-[1-(4-cycopropilfenil)-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

- 25 El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D, sustituyendo el producto del producto del Ejemplo 138C por el producto del Ejemplo 139A para proporcionar el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 921.

30



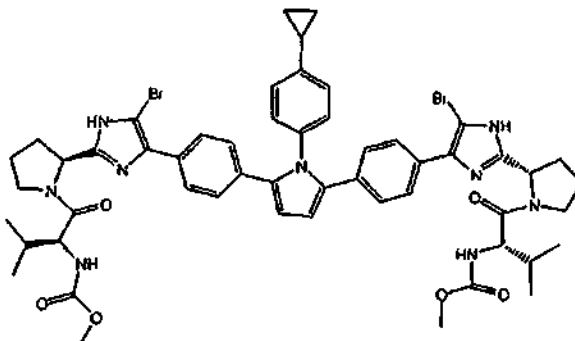
Ejemplo 140

- 35 [(2S)-1-[(2S)-2-[5-bromo-4-(4-[1-(4-ciclopropilfenil)-5-14-(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) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le añadió una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (9,1 mg, 0,051 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml). La mezcla se agitó durante una noche a
 40 temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar una mezcla de compuestos bromados que se sometieron purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 10-100 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 13 %). RMN ¹H (sal 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). EM (IEN; M+H) $m/z = 1000$.

5

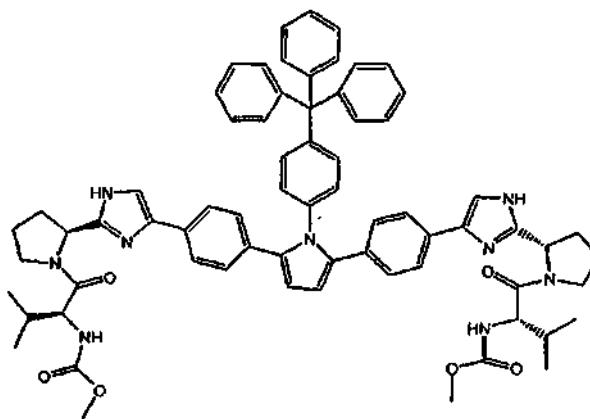


Ejemplo 141

- 10 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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 en el Ejemplo 140. La mezcla de productos se sometió a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 10-100 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 % para proporcionar el compuesto del título (15 mg, rendimiento del 23 %). RMN ^1H (sal TFA) (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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). EM (IEN; M+H) $m/z = 1078$.

20



Ejemplo 142

- 25 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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

- 30 (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)tetraquis(2,2,2-trifluoroacetato)

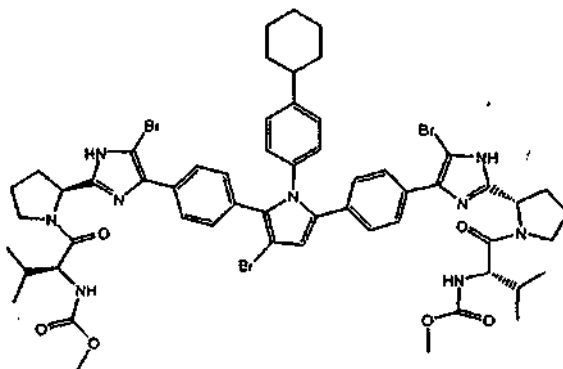
El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 139A, sustituyendo 4-ciclopropilanilina por 4-tritilanilina para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 142B

- 40 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-bromo-4-{4-[5-(4-{5-bromo-2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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

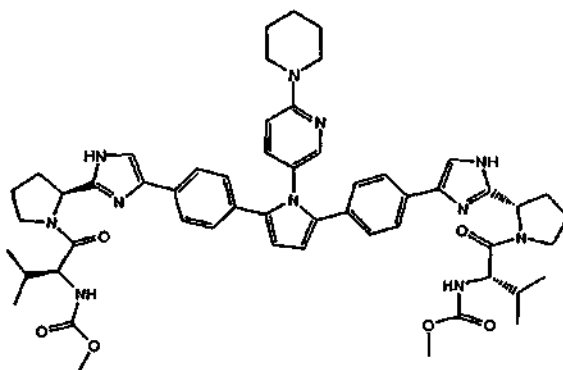
El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 138D sustituyendo el producto del Ejemplo 138C por el producto del Ejemplo 142A para proporcionar el compuesto del título (71 mg, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,15 - 11,69 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 4H), 7,46- 7,37 (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). EM (IEN; 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-[(metoxycarbonyl)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) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) a -78 °C se le añadió una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (59 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, se calentó a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (103 mg, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 1200.



Ejemplo 144

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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 le añadió piperidina (206 ml, 2,08 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se concentró y el residuo se recogió en CH₂Cl₂, después se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La mezcla se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (130,4 g, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (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

- 5 A una solución del producto del Ejemplo 144A (130,4 g, 629 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (165 g, 755 mmol) en etanol (750 ml) se le añadió PtO_2 (5,4 g, 24 mmol). La mezcla se presurizó a 0,28 MPa (40 psi) con H_2 y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Para asegurar una reacción completa, se añadió más cantidad de PtO_2 (3,2 g, 14 mmol) y la mezcla presurizada se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se filtró, se concentró a presión reducida, se absorbió sobre gel de sílice y se puso en la parte superior de un lecho de sílice de 101,6 a 127,0 mm (4 a 5") en un embudo de cristal sinterizado de 3000 ml. El material se eluyó con éter dietílico al 15 % en CH_2Cl_2 , el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con hexanos en ebullición. Se recuperó más cantidad de producto después de la concentración del filtrado, que después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluido con éter dietílico 10 % en CH_2Cl_2 . Las fracciones apropiadas se recogieron, se concentraron y después se trituraron con hexanos en ebullición. Los dos sólidos de color lavanda se combinaron para proporcionar el compuesto del título (100 g, rendimiento del 57 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 9,02 (s a, 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

- 20 diclorhidrato 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. Después de agitar durante una 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 ^1H (400 MHz, metanol- d_4) 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

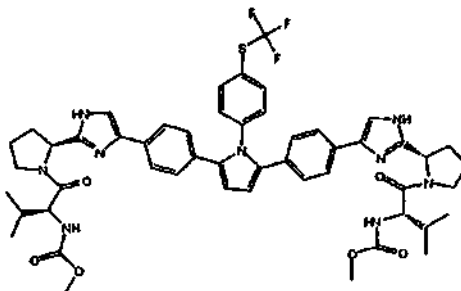
- 30 5-(2,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-1H-pirrol-1-il)-2-(piperidin-1-il)piridina

A una solución del 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 le añadió TFA (22 μl , 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. A la mezcla enfriada se le añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a ta. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, se trituró con éter dietílico y se secó para proporcionar 0,31 g del compuesto deseado en forma de una sal TFA. RMN ^1H (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 ap., 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

- 40 [(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

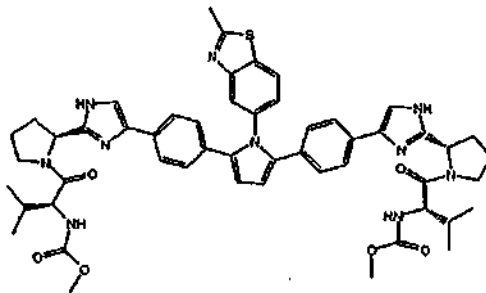
45 A una solución de clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,17 g, 0,89 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (0,14 g, 0,89 mmol), ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,16 g, 0,89 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (0,3 ml, 2,7 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadió a una solución 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, después se lavó con agua y éter dietílico. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con THF al 60 %/Hexanos para proporcionar 100 mg del compuesto del título. RMN ^1H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 965.



Ejemplo 145

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

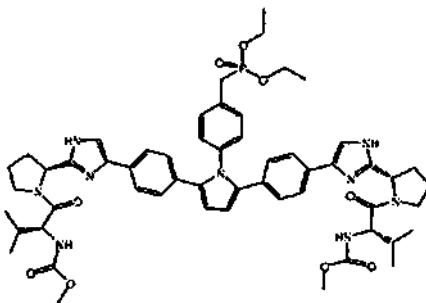
El Ejemplo 138B y 4-(trifluorometiltio)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (19 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,18 - 11,65 (m, 2H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31 - 7,1 (m, 4H), 7,06 - 6,92 (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). EM (IEN; M+H) m/z = 981.



Ejemplo 146

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)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

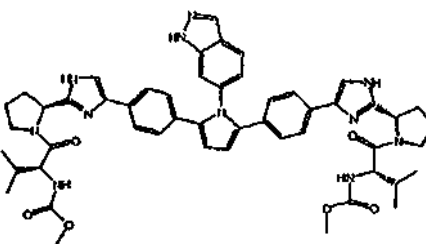
El Ejemplo 138B y diclorhidrato de 2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (19 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,04 - 11,63 (m, 2H), 8,02 - 6,85 (m, 15H), 6,58 - 6,45 (m, 2H), 5,07 - 4,96 (m, 2H), 4,02 (t, 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). EM (IEN; M+H) m/z = 952.



Ejemplo 147

(4-{2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il}fenil]-1H-pirrol-1-il} bencil)fosfonato de dietilo

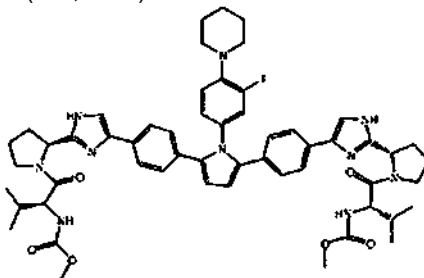
El Ejemplo 138B y 4-aminobencilfosfonato de dietilo se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,19 - 11,63 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 4H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,10 (m, 4H), 7,10 - 6,91 (m, 6H), 6,53 - 6,40 (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). EM (IEN; 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

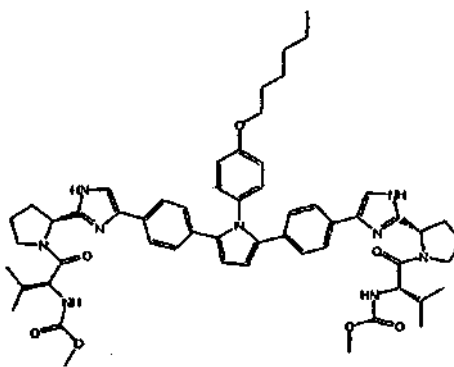
Ejemplo 138B y 1H-imidazol-6-amina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (24 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 13,08 - 12,99 (m, 1H), 12,05 - 11,62 (m, 2H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,54 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 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). M S (IEN; 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

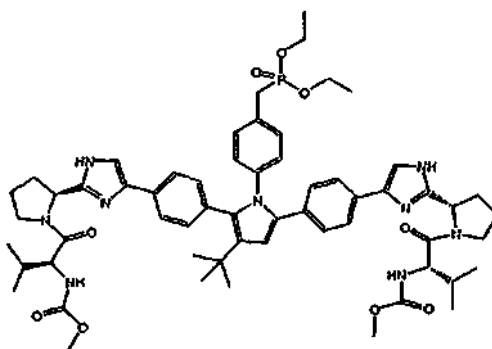
El Ejemplo 138B y 3-fluoro-4-(piperidin-1-il)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,15 - 11,69 (m, 2H), 7,62 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,15 (m, 2H), 7,12 - 6,77 (m, 7H), 6,52 - 6,42 (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). EM (IEN; M+H) m/z = 982.



Ejemplo 150

[(2S)-1-[(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(hexiloxi)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

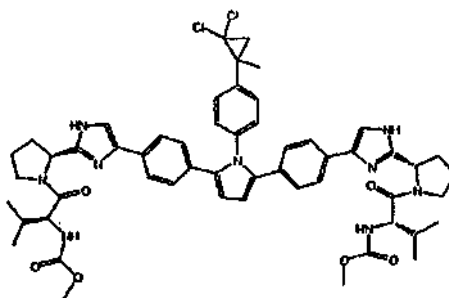
El Ejemplo 138B y 4-(hexiloxi)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (15 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D6) δ 12,12 - 11,67 (m, 2H), 7,59 - 7,48 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 6H), 6,90 - 6,83 (m, 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). EM (IEN; M+H) m/z = 981.



Ejemplo 151

- 5 (4-{3-*terc*-butil-2,5-bis[4-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonyl)-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 por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de metanol al 0-5 % en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 1087.



15

Ejemplo 152

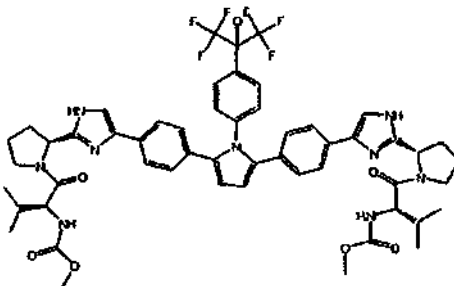
- 20 [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il)fenil]-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 138B y 4-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (36 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 1003.

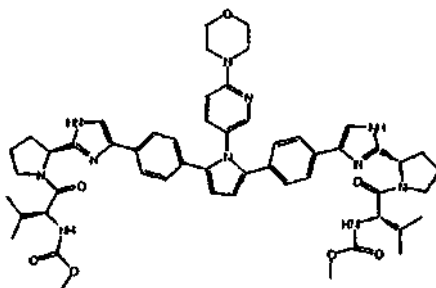
30

Ejemplo 153

- 35 [(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-[(metoxycarbonyl)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 Ejemplo 138B y 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (45 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN; 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 piperidina por morfolina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 154B

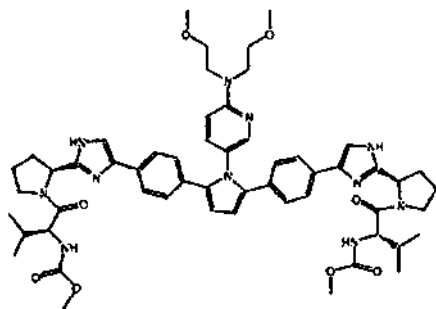
6-morfolinopiridin-3-amina

A una solución del producto del Ejemplo 154A (12,5, 59,5 mmol) en THF (150 ml) se le añadió una suspensión de Ra-Ni 2800, agua (12,5 g, 212 mmol) en un frasco a presión SS de 500 ml. La mezcla se presurizó (H₂, 0,21 (30 psi)) y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y después 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

El Ejemplo 138B y el Ejemplo 154B se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (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). EM (IEN; 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)amio]-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 piperidina por bis(2-metoxietil)amina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 155B

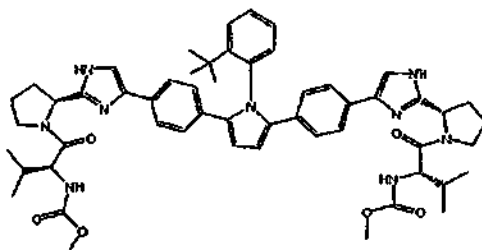
N2,N2-bis(2-metoxietil)piridin-2,5-diamina

El Ejemplo 155A se procesó usando los métodos 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

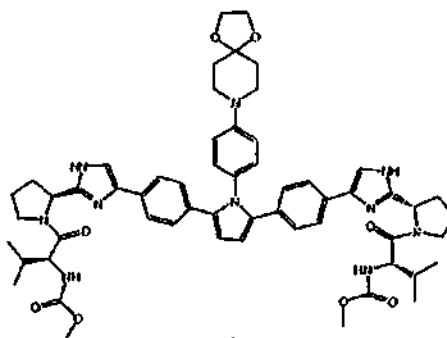
El Ejemplo 138B y el Ejemplo 155B se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,17 - 11,67 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 4H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 7,20 - 7,03 (m, 4H), 6,64 - 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). EM (IEN; 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

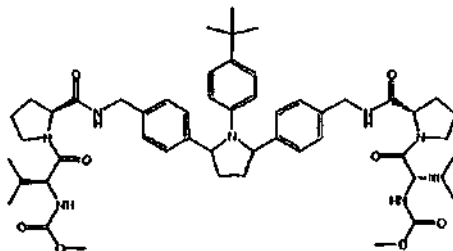
El Ejemplo 138B y 2-*tert*-butilanilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (10 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 12,07 - 11,64 (m, 2H), 7,61 - 7,11 (m, 12H), 7,06 - 6,93 (m, 4H), 6,65 - 6,49 (m, 2H), 5,08 - 4,97 (m, 2H), 4,04 (t, J = 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). EM (IEN; M+H) m/z = 937.



Ejemplo 157

[(2S)-1-((2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]dec-8-yl)fenil]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbo-nil)amino]-3-metilbutanoil]pirolidin-2-il}-1H-imidazol-4-il}fenil)-1H-pirrol-2-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El Ejemplo 138B y 4-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)anilina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 139A y 138D para proporcionar el compuesto del título (156 mg). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) m/z = 1022.



Ejemplo 158

[1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilmetanodiilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato de dimetilo

Ejemplo 158A

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzonitrilo

Una solución del Ejemplo 42C (2,0 g, 3,9 mmol) y cianuro de cobre (1) (1,047 g, 11,69 mmol) en DMF (19 ml) se calentó en un microondas durante 7 horas a 160 °C. Después de esto, la mezcla se vertió en agua (700 ml), después se añadió hidróxido de amonio concentrado (40 ml) y la solución se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos) para proporcionar 1,23 g (78 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 158B

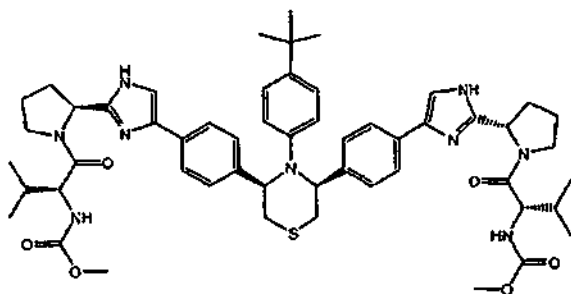
4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dimetanamina

A una solución del Ejemplo 158A (0,63 g, 1,554 mmol) en THF (21 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (0,236 g, 6,21 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 70 °C durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, seguido de la extracción con EtOAc, y la capa orgánica se extrajo con una solución de Rochelle. Después, la solución orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. EM (IEN) m/z 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 158C

[(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis{benceno-4,1-diilmetanodiilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

Al 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 le añadió base de Hunig (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 sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-10 %/diclorometano) proporcionó 55 mg (55 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) 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); EM (IEN) m/z 923 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Ejemplo 159

- 5 {(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)tiomorfolin-3-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Ejemplo 159A

- 10 2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanona)

Una solución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (27,8 g, 100 mmol) se disolvió en acetona, la solución se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota nonahidrato de sulfuro sódico (12,01 g, 50 mmol) disuelto en agua (100 ml) durante un periodo de 45 minutos. La solución resultante se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente, el sólido formado en la reacción se recogió, después se lavó con agua, después etanol y se secó en un horno de vacío para proporcionar 18,5 g (43 %) del compuesto del título.

Ejemplo 159B

- 20 2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etanol)

A una solución del Ejemplo 159A (5,0 g, 11,68 mmol) en etanol (78 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (0,972 g, 25,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de esto, la solución se concentró, después se añadió una solución de ácido clorhídrico acuoso 1 N (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

- 30 N,N'-(2,2'-tiobis(1-(4-bromofenil)etano-2,1-diil))bis(4-*tert*-butilanilina)

A una solución del Ejemplo 159B (5,05 g, 11,68 mmol) en THF (145 ml) y diclorometano (145 ml) se le añadió trietilamina (4,86 ml, 35,1 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,276 ml, 29,2 mmol), 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. Después de esto, se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 N, seguido de la extracción con EtOAc. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-30 %/hexanos) proporcionó 2,67 g (42 %) del compuesto del título.

Ejemplo 159D

- 45 3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-*tert*-butilfenil)tiomorfolina

A una solución del Ejemplo 159C (350 mg, 0,504 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadió gel de sílice (1,0 g) que se había deshidrogenado 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, el gel de sílice se retiró por filtración y la solución se extrajo con una solución acuosa semisaturada de bicarbonato sódico. El extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para proporcionar 220 mg (80 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros. EM (IEN) 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)tiomorfolina

- 5 El producto del Ejemplo 159D (200 mg, 0,367 mmol) se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 42D para proporcionar 105 mg (45 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros. EM (IEN) m/z 640 (M+H)⁺.

Ejemplo 159F

- 10 2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-*tert*-butilfenil)tiomorfolin-3,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1H-imidazole-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

- 15 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 en forma de una mezcla de isómeros. EM (IEN) m/z 859 (M+H)⁺.

Ejemplo 159G

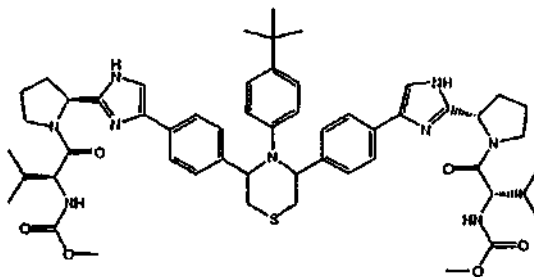
- 20 4-(4-*tert*-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((S)-pirrolidin-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)tiomorfolina

- 25 Al producto del Ejemplo 159F (110 mg, 0,128 mmol) se le añadió dimetoxietano (5 ml) y una solución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se diluyó con acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) y se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar 12 mg (14 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN) m/z 658 (M+H)⁺.

Ejemplo 159H

- 30 {(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)tiomorfolin-3-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 35 Al 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 le añadió base de Hunig (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 sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en metanol (5 ml), después se añadió carbonato potásico (50 mg), después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía (gel de sílice, metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar 7 mg (47 %) del compuesto del título. RMN ¹H (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); EM (IEN) m/z = 973 (M+H)⁺.

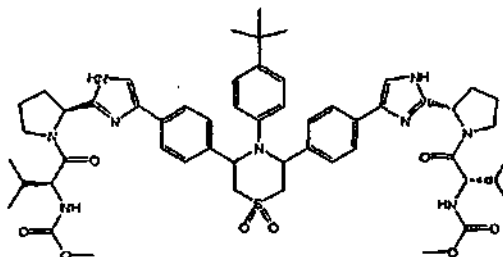


Ejemplo 160

- 50 {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(3S,5S)-4-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)tiomorfolin-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-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)tiomorfolin-3-il}fenil)-1H-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

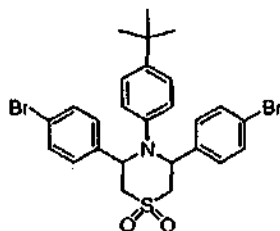
- 55 El producto del Ejemplo 159E (100 mg, 0,156 mmol), el producto del Ejemplo 126G (146 mg, 0,391 mmol) y aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (25,5 mg, 0,031 mmol), en una mezcla de

tolueno (3 ml), etanol (3 ml) y una solución ac. 1 N de bicarbonato sódico (0,469 ml, 4,69 mmol) y se burbujeó gas de nitrógeno a través de la solución durante 10 min, después se calentó a 80 °C durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), después se extrajo con diclorometano (50 ml), después se secó, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18), eluyendo con acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar 8,5 mg (6 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,70 (s a, 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); EM (IEN) m/z 973 (M+H)⁺.



Ejemplo 161

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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

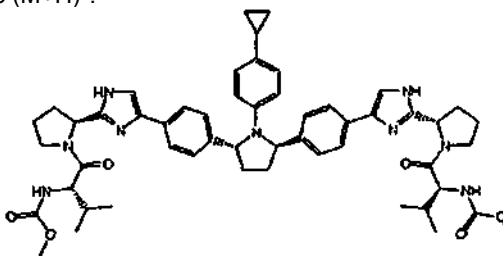
1,1-dióxido de 3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-*tert*-butilfenil)tiorfolina (ACD v12)

A una solución del Ejemplo 159D (850 mg, 1,56 mmol) en una mezcla de acetona (15 ml), agua (5 ml) y THF (5 ml) se le añadió una solución de tetraóxido de osmio (2,5 % en *tert*-butanol, 0,587 ml, 0,047 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, el extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró para proporcionar 900 mg (100 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 578 (M+H)⁺.

Ejemplo 161B

{{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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

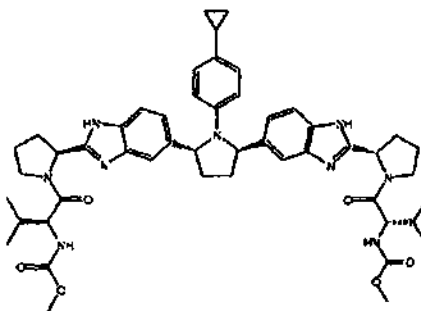
El Ejemplo 161A se procesó usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 42D, 42E, 159G y 159H para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros trans. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 11,73 (s a, 2 H), 7,64 (m, 4 H), 7,55 (m, 2 H), 7,44 (m, 4H), 7,24 (m, 2 H), 7,04 (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); EM (IEN) m/z 1005 (M+H)⁺.



Ejemplo 162

{{(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

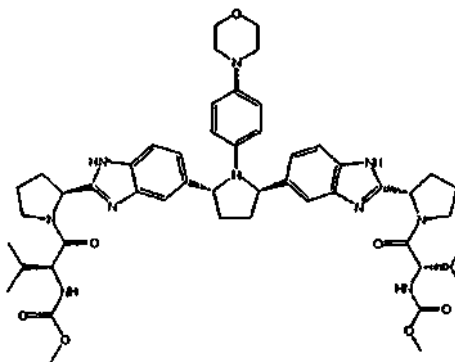
El producto del Ejemplo 95B se purificó por cromatografía quiral sobre una columna Chiralpak IB, eluyendo con una mezcla de hexano/THF/metanol (85/10/5). El compuesto del título fue el primero de los 2 diastereómeros en eluirse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,33 - 0,43 (m, 2 H) 0,65 - 0,72 (m, 2 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H) 1,56-1,64 (m, 1H) 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); EM (IEN+) 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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

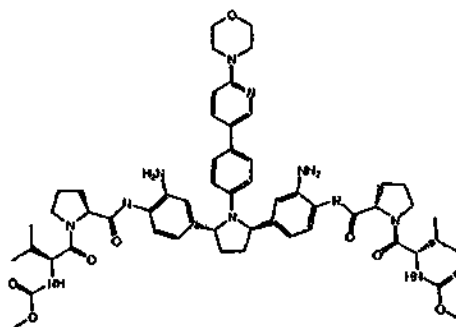
El Ejemplo 109C y 4-ciclopropilanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos del Ejemplo 113A (reacción de ciclación realizada a temperatura ambiente durante una noche), 113B, 113C, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 3 horas), 28J y 66E para proporcionar el compuesto del título (122 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,97 - 12,27 (m, 2 H); EM (IEN+) 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-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El Ejemplo 109C y 4-morfolinoanilina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 113A (la reacción de ciclación se realizó a temperatura ambiente durante una noche), 113B, 113C, 28I (reacción realizada a 50 °C durante 2 horas), 28J y 28K para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 7,44 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 11,91 - 12,28 (m, 2 H); EM (IEN+) m/z 917,5 (M+H)⁺.



Ejemplo 165

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

[[[(2R,5R)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis{[(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-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-yodofenil)pirrolidina

El Ejemplo 109C (3,34 g, 6,0 mmol) y 4-yodoanilina (7,88 g, 36,0 mmol) se procesaron usando el método del Ejemplo 113A, dejando que la reacción se realizara 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 potásico (1,359 g, 6,40 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,029 g, 0,032 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (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 bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (20 % a 40 %) para dar 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)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-ni-tro-4,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-methy)-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

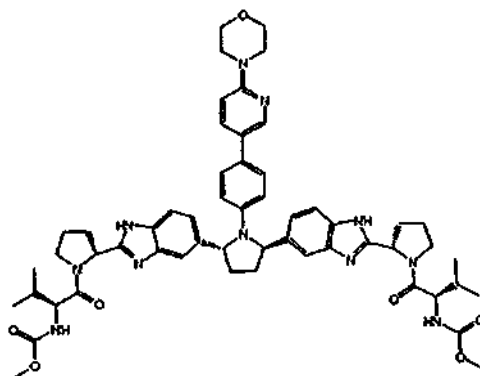
El producto del Ejemplo 165B (683 mg, 1,10 mol), el producto del Ejemplo 116C (895 mg, 3,30 mmol), carbonato de cesio (1004 mg, 3,08 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (60,4 mg, 0,066 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (115 mg, 0,198 mmol) se combinaron en dioxano (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 bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 3 %) para dar 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}pirrolidin-2,5-diil]bis{[(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-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 0,21 MPa (30 psi) durante 4 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2 % a 5 %) para dar el compuesto del título (590 g, 99 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 8,27 (d, $J = 2,49$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 2 H); EM (IEN+) m/z 1030,6 (M+H)⁺.



5

Ejemplo 166

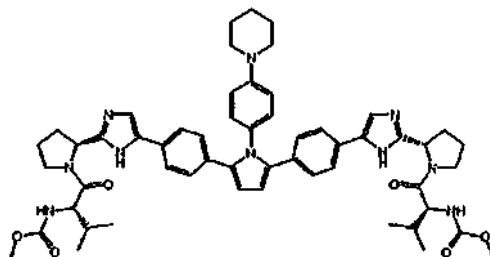
{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-1-[4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

10

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 por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (2 % a 5 %) para dar el compuesto del título (309 mg, 62 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (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, 1H) 7,28 (d, $J = 8,46$ Hz, 2 H) 7,34 (s, 1H) 7,39 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1H) 11,96 - 12,11 (m, 2 H); EM (IEN+) m/z 994,5 (M+H)⁺.

15

20



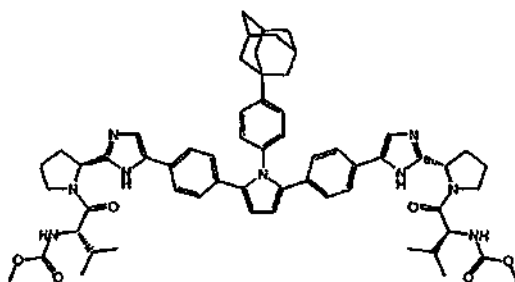
Ejemplo 167

[(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

25

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 ¹H (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, 2 H) 6,80 - 7,35 (m, 10 H) 7,42 (m, 2 H) 7,53 (m, 4 H) 11,73 (s, 2 H).

30

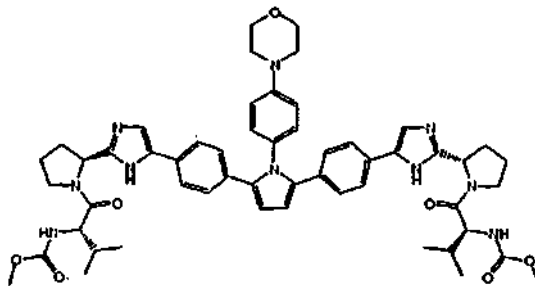


35

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-(tríciclo[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

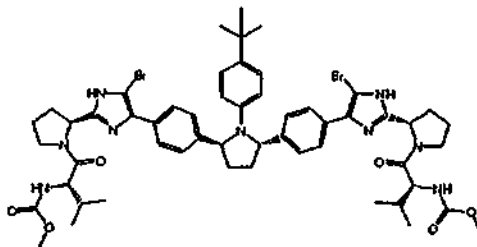
El Ejemplo 26E y clorhidrato de 4-(1-adamantanil)anilina (Enamina) se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D y 74E para proporcionar el compuesto del título (320 mg). RMN ¹H (400 MHz, metanol-D₄) δ 0,91 (m, 12 H) 1,75 - 2,35 (m, 25 H) 3,64 (s, 6 H) 3,84 (m, 2 H) 4,00 (m, 2 H) 4,20 (m, 2 H) 5,12 (m, 2 H) 6,48 (s, 2H) 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, 1H).



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

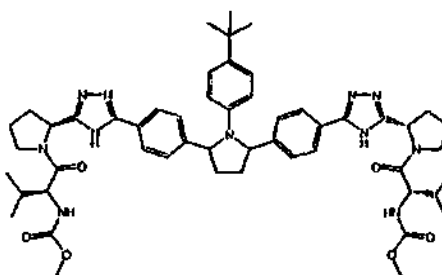
El Ejemplo 26E y 4-morfolinoanilina (Aldrich) se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos 26F, 26G, 74C, 19D y 74E para proporcionar el compuesto del título (133 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0,83 (d, J = 6,83 Hz, 6 H) 0,87 (d, J = 6,61 Hz, 6 H) 1,88 - 2,17 (m, 10 H) 3,11 (m, 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, 6 H) 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 solución del Ejemplo 44 (0,100 g, 0,106 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a ta se le añadió N-bromosuccinimida (0,019 ml, 0,223 mmol). Después de 15 min, la reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (1 % de gradiente de elusión de MeOH del 0 % al 4 %-CH₂Cl₂; columna de 12 g) para proporcionar 60 mg (51 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (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)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-triazol-3-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 171A

4,4'-(1-(4-*tert*-Butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 42C (0,5 g, 0,974 mmol), Et₃N (0,407 ml, 2,92 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (71,3 mg, 0,097 mmol) en metanol (20 ml) se sometió a una atmósfera de gas de monóxido de carbono (0,41 MPa (60 psi)) durante 24 horas a 100 °C. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 25 % en hexanos) proporcionó 396 mg (86 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 171B

4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzohidrazida

Una mezcla del Ejemplo 171A (350 mg, 0,742 mmol) e hidrazina (0,140 µl, 4,45 mmol) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 72 horas. La mezcla se concentró para proporcionar 350 mg del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN) m/z 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 171C

2,2'-(5,5'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(4H-1,2,4-triazol-5,3-diil)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

Una mezcla del Ejemplo 171B (105 mg, 0,223 mmol), (S)-1-N-Boc-2-ciano-pirrolidina (175 mg, 0,891 mmol) y K₂CO₃ (9,23 mg, 0,067 mmol) en n-butanol (0,5 ml) se calentó a 150 °C durante 90 minutos en un microondas. La mezcla se diluyó con EtOAc y después se lavó con H₂O y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 90 % en Hexanos) proporcionó 59 mg (32 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN) m/z 829 (M+H)⁺.

Ejemplo 171D

pentaclorhidrato de (S)-5,5'-(4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(3-((S)-pirrolidin-2-il)-4H-1,2,4-triazol)

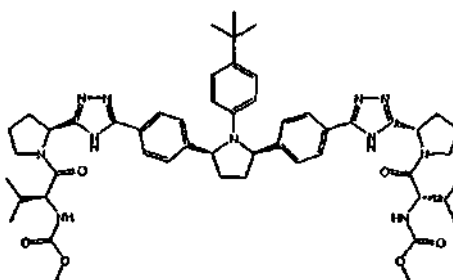
Una mezcla del Ejemplo 171C (59 mg, 0,071 mmol) en HCl 4 M/Dioxano (2 ml) se dejó en agitación durante una hora. La mezcla se concentró para proporcionar 58 mg (100 %) del compuesto del título en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN) m/z 628 (M+H)⁺.

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-triazol-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 µl, 0,712 mmol) en DMF (1 ml) se dejaron en agitación durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con H₂O y salmuera.

- 5 Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 % para proporcionar 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 ¹H (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, 1 H), 3,71 - 3,92 (m, 3 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 5,07 - 5,15 (m, 1H), 5,25 - 5,34 (m, 2 H), 5,65 (d, J = 4,88 Hz, 1H), 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); EM (IEN) m/z 943 (M+H)⁺.



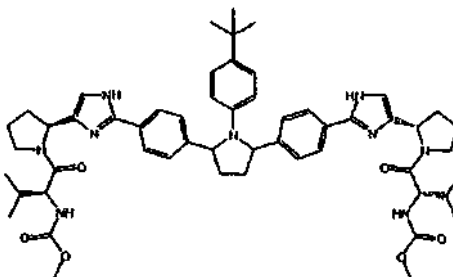
15

Ejemplo 172

- 20 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{5-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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 de elusión descrito en los procedimientos para el Ejemplo 171E. El procedimiento proporcionó 21 mg (61 %) del compuesto del título (isómero cis). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-d₆) 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, 12H), 1,12 (s, 9 H), 1,22 (s, 2H), 1,82 - 2,30 (m, 12 H), 3,52 (s, 6H), 3,72 - 3,91 (m, 4 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 4,33 (d, J = 4,23 Hz, 1H), 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, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 4 H), 7,92 - 8,01 (m, 4 H), 13,84 (s, 2 H); EM (IEN) m/z 943 (M+H)⁺.

25



30

Ejemplo 173

- 35 {(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{4-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)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-[(metoxycarbonyl)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

40 Ejemplo 173A

4,4'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-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 microondas. La mezcla se vertió en una mezcla de dimetilamina/H₂O (1/10) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 20 % en Hexanos) proporcionó 395 mg (50 %) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 406 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 173B

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzoimidato de dimetilo

- 5 A una mezcla del Ejemplo 173A (0,5 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se le burbujeó una cantidad en exceso de HCl (g) durante 45 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 173C

10

4,4'-(1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)dibenzoimidamida

- 15 A una mezcla del Ejemplo 173B (0,579 g, 1,233 mmol) en MeOH anhidro (12 ml) a 0 °C se le burbujeó una cantidad en exceso de NH₃ (g) durante 45 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró y se sometió a purificación por cromatografía (columna de fase inversa C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros *trans*; el isómero *Cis* se descartó. EM (IEN) *m/z* 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 173D

20

(S)-1-((S)-2-(2-diazoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

- 25 A una mezcla del Ejemplo 37B (100 mg, 0,367 mmol) y Et₃N (154 µl, 1,102 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de isobutilo (50 µl, 0,386 mmol). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de diazometano en exceso en Et₂O. Se dejó que la mezcla alcanzara lentamente temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc. Después, el extracto orgánico se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía (gel de sílice, EtOAc al 100 %) proporcionó 82 mg (75 %) del compuesto del título. EM (IEN) *m/z* 297 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 173E

(S)-1-((S)-2-(2-bromoacetil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

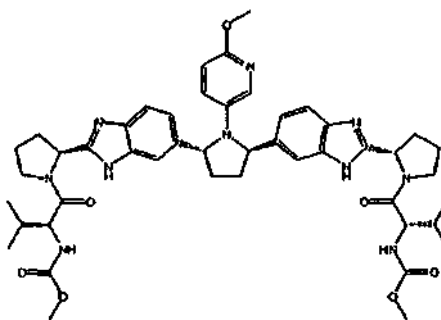
- 35 A una mezcla del Ejemplo 173D (70 mg, 0,236 mmol) en HOAc (0,6 ml) a temperatura ambiente se le añadió HBr al 48 % (80 µl, 0,709 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en hielo/H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 63 mg (76 %) del compuesto del título. EM (IEN) *m/z* 350 (M+H)⁺.

Ejemplo 173F

- 45 {(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-*terc*-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-*terc*-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

- 50 Una mezcla del Ejemplo 173E (59,6 mg, 0,171 mmol), el Ejemplo 173C (25 mg, 0,057 mmol) y K₂CO₃ (65 mg, 0,470 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El compuesto se sometió a purificación de HPLC en una columna de fase inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 % para proporcionar 4,5 mg (6,7 %) el compuesto del título Ejemplo 173 (isómeros *trans*). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 2H), 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). EM (IEN) *m/z* 941 (M+H)⁺.

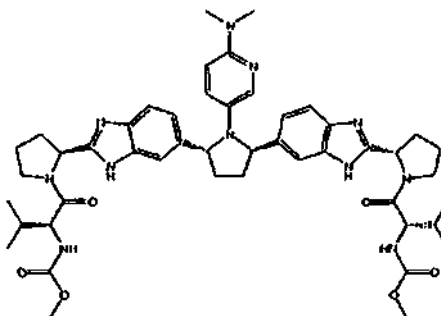
55



Ejemplo 174

- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il]-1-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

El Ejemplo 109C y 6-metoxipiridin-3-amina se procesaron usando secuencialmente los métodos de los Ejemplos
 10 113A (diclorometano usado como disolvente y ciclación realizada a temperatura ambiente durante una noche),
 165C, 113C y 166 para proporcionar el compuesto del título que se purificó por HPLC en una columna de fase
 inversa semiprep. C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 10-100 % en TFA ac. al 0,1 %. para proporcionar 27
 mg del compuesto del título. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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),
 15 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, 1H), 7,37 (d, *J* =
 8,13 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 12,03 (s, 2 H); EM (IEN) *m/z* 864 (M+H)⁺.



20

Ejemplo 175

- 25 {(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-benzimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato

Ejemplo 175A

N,N-dimetil-5-nitropiridin-2-amina

30

Una mezcla de 2-cloro-5-nitropiridina (5,0 g, 31,5 mmol) y una solución al 40 % de dimetilamina (10,66 g, 95 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 75 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 100 ml) y salmuera. El extracto orgánico se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 5,27 g (100 %) del compuesto del título. EM (IEN) *m/z* 168 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 175B

N²,N²-dimetilpiridin-2,5-diamina

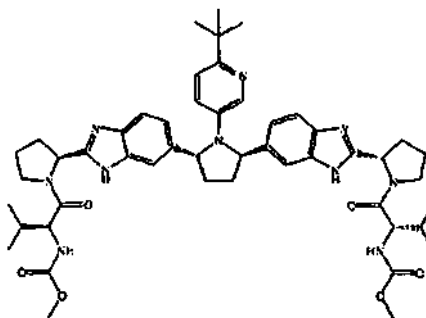
40

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 (0,21 MPa (30 psi)) de gas de hidrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar 4,3 g (100 %) del compuesto del título. EM (IEN) *m/z* 138 (M+H)⁺.

Ejemplo 175C

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(6-*tert*-butilpiridin-3-il)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

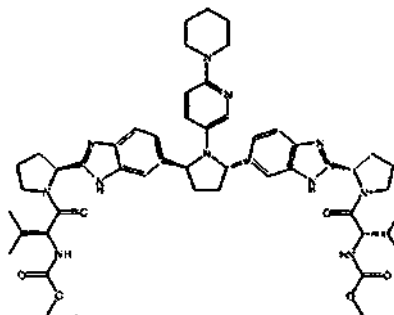
El Ejemplo 175B se procesó usando los métodos referidos o descritos en el Ejemplo 174 para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg). RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 12 H), 1,71 (d, *J* = 4,99 Hz, 2H), 1,86 - 2,05 (m, 6 H), 2,12 - 2,23 (m, 3 H), 2,55 (s, 2 H), 2,70 (s, 6 H), 3,16 (s, 2 H), 3,52 (s, 6H), 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, 1H), 6,63 (dd, *J* = 9,05, 2,98 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,70 Hz, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 4H), 7,34 - 7,48 (m, 2H), 12,02 (s, 2 H); EM (IEN) *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-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

Se procesó 6-*tert*-butilpiridin-3-amina usando los métodos referidos o descritos en el Ejemplo 174 para proporcionar el compuesto del título (62,5 mg) del compuesto del título. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 1H), 6,88 - 6,96 (m, 2 H), 7,08 (t, *J* = 9,00 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 3 H), 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,25 Hz, 1H), 12,04 (d, *J* = 27,76 Hz, 2 H); EM (IEN) *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-benzoimidazol-6-il]-1-[6-(piperidin-1-il)pirimidin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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

Se procesó (1R,4R)-1,4-bis(4-cloro-3-nitrofenil)butano-1,4-diol (preparado usando (S)-(+)-alfa,alfa-difenil-2-pirrolidinmetanol y el método del Ejemplo 109C) (0,60 g, 1,5 mmol) usando el método descrito en el Ejemplo 182A para dar 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)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-nitro-4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-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(dibencilidenoacetona)dipaladio (20,3 mg, 0,022 mmol). Se añadió 1,4-dioxano anhidro (3,7 ml) y la mezcla se burbujeó con gas de N₂ durante 15 min. La mezcla resultante se agitó en un tubo cerrado herméticamente 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 (NaSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida dos veces (gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (235 mg, 60 %).

Ejemplo 177C

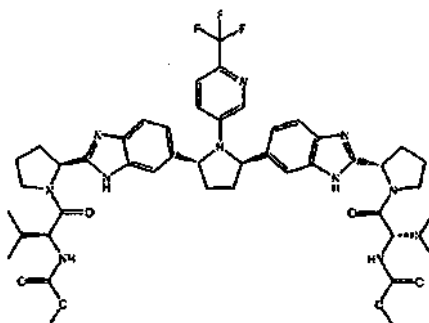
(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2S,5S)-1-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-amino-4,1-fenileno))bis(azanediil)bis(oxometileno)bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

A una solución del producto del Ejemplo 177B (237 mg, 0,234 mmol) en etanol (1,2 ml) y tetrahidrofurano (1,2 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (13,29 mg, 0,059 mmol). La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtró sobre Celite, lavando con metanol y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂) proporcionó 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-benzoimidazol-6-il}-1-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

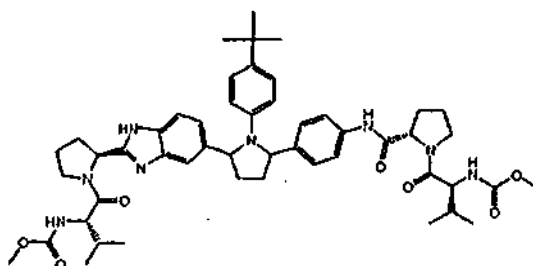
A una solución del producto del Ejemplo 177C (113 mg, 0,119 mmol) en tolueno (1,2 ml) se le añadió ácido acético (34 µl, 0,593 mmol) y tamices moleculares 3A. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (C18) usando un gradiente de disolventes de CH₃CN al 10-90 % en agua (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío, y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 8 %). RMN ¹H (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, 1H), 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, 1H), 7,05 (s, 2 H), 7,22 (s, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 4 H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 12,06 (s, 2 H); EM (IEN) 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-benzoimidazol-6-il}-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

El 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 ¹H (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, 1H), 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). EM m/z 901 (M+H)⁺.



Ejemplo 179

- 5 N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il}-1H-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

Ejemplo 179A

- 10 1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diona

A una mezcla de cloruro de cinc (39,1 g, 287 mmol) en benceno (215 ml) se le 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 se añadieron en una porción 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona (35,0 g, 143 mmol) y 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona (42,9 g, 215 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Se añadió H₂SO₄ ac. al 5 % (50 ml) y se agitó vigorosamente para inducir precipitación. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó sucesivamente con benceno, agua, metanol y CH₂Cl₂. El sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 179B

- 20 1-(4-cloro-3-nitrofenil)-4-(4-nitrofenil)butano-1,4-diol

A una solución del producto del Ejemplo 179A (10,0 g, 27,6 mmol) en EtOH (220 ml) se le añadió borohidruro sódico (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 al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (9,29 g, 92 %)

Ejemplo 179C

- 30 1-(4-*tert*-butilfenil)-2-(4-cloro-3-nitrofenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidina

A una solución del producto del Ejemplo 179B (9,29 g, 25,3 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (200 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (10,53 ml, 76 mmol), seguido de 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 después se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en DMF anhidra (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 en HCl ac. 1 N (500 ml) enfriado con hielo para un precipitado de color amarillo. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (13,2 g).

Ejemplo 179D

- 4-(1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-nitrofenil)pirrolidin-2-il)-N-(4-metoxibencil)-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 CH₂Cl₂. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se lavó sucesivamente con HCl ac. 1 N y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-25 % en hexano para dar el compuesto del título (5,0 g, 31 %).

Ejemplo 179E

- 4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(4-metoxibencil)benceno-1,2-diamina

A una solución del producto del Ejemplo 179D (2,74 g, 4,72 mmol) en EtOH (25 ml) y THF (25 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,5 g, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta en 1 atm de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-45 % en hexano para dar el compuesto del título (1,74 g, 71 %).

Ejemplo 179F

2-(4-(5-(3-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-4-(4-metoxibencilamino)fenil)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

A una mezcla del producto del Ejemplo 179E (1,74 g, 3,33 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,793 g, 8,33 mmol) y HATU (3,17 g, 8,33 mmol) en DMSO (33 ml) se le añadió base de Hunig (1,746 ml, 10,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-25 % en hexano para dar el compuesto del título (2,1 g, 69 %).

Ejemplo 179G

2-(4-(5-(4-amino-3-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxamido)fenil)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

A una solución del producto del Ejemplo 179F (1,06 g, 1,16 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y H₂O (2 ml) se le 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 NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-25 % en hexano para dar el compuesto del título (0,53 g, 57 %).

Ejemplo 179H

2-(4-{5-(2-((S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*tert*-butilo

Una solución 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 CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-2,5 % en CH₂Cl₂ para dar 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)pirrolidine-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)pirrolidine-2-carboxamida

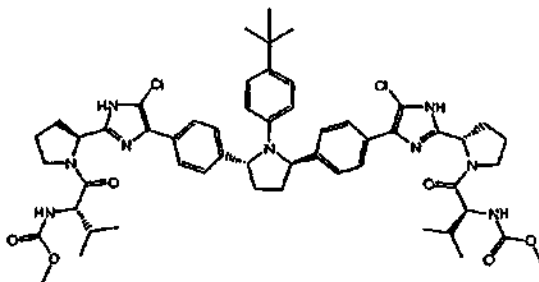
A una solución del producto del Ejemplo 179H (0,302 g, 0,389 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió TFA (2,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (C18), usando un gradiente de disolventes de acetonitrilo al 10-100 % en H₂O (TFA al 0,1 %). El isómero transe de pirrolidina se eluyó antes del isómero cis de pirrolidina. Las fracciones que contenían el isómero trans se concentraron al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (83 mg, 37 %).

Ejemplo 179J

N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida y N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoxycarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]fenil}-L-prolinamida

A una mezcla del producto del Ejemplo 179I (83 mg, 0,144 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (63 mg, 0,361 mmol) y HATU (0,137 g, 0,361 mmol) en DMSO (1,5 ml) se le añadió base de Hunig (0,101 ml, 0,578 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-3,5 % en CH₂Cl₂ para dar los compuestos del título (80 mg, 60 %). RMN ¹H (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, 1H), 3,76 - 3,85 (m, 2H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 4,43 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 5,08 - 5,16 (m, 1H), 5,16 - 5,25 (m, 1H), 5,26 - 5,37 (m, 1H), 6,21 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 2,5 H), 7,00 - 7,08 (m, 1H), 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, 1H),

12,01 (m, 1H); EM m/z 891,6 (M+H)⁺.



5 Ejemplo 180

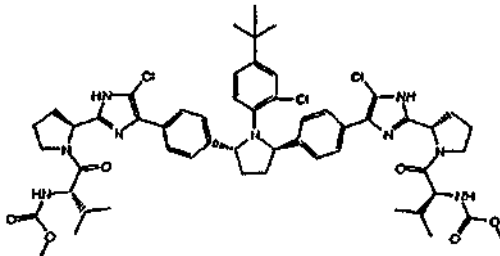
{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{5-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il}fenil)pirrolidin-2-il]fenil}-5-cloro-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

10

A una solución del producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) en CH₂Cl₂ (1,2 ml) se le 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 CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a HPLC de fase inversa (C18), usando un gradiente de disolventes de acetonitrilo al 40 %-100 % en agua (TFA al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una placa de TLC preparativa, eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (3,5 mg, 3 %). RMN ¹H (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, 2H), 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); EM m/z 1009,1 (M+H)⁺.

15

20



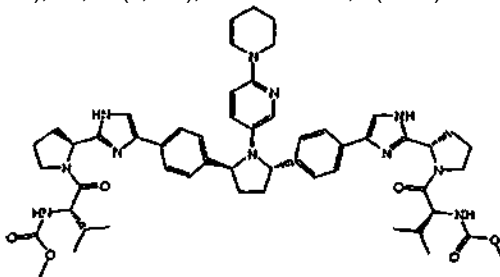
25 Ejemplo 181

{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butil-2-clorofenil)-5-(4-{5-cloro-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbo-nil)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

30

El producto del Ejemplo 43 (114 mg, 0,121 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 180 para dar el compuesto del título (4,7 mg, 4 %). RMN ¹H (sal 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, 6H), 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, 1H), 6,96 - 7,02 (m, 2H), 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, 2H); EM m/z 1045,1 (M+H)⁺.

35



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-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo]

Ejemplo 182A

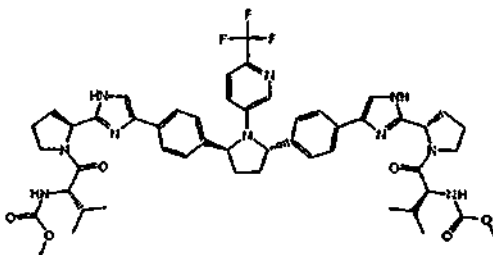
5-[(2S,5S)-2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il]-2-(piperidin-1-il)piridina

A una suspensión del producto del Ejemplo 69A (0,50 g, 1,25 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (12 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (0,52 ml, 3,75 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,243 ml, 3,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min y después se evaporó a sequedad. El sólido se disolvió en DMF anhidra (10 ml) y se añadió el Ejemplo 144C (1108 mg, 6,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante una noche y se repartió entre HCl ac. 0,2 N y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc y hexano para dar 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 dar el compuesto del título. RMN ¹H (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, 4H), 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, 1H), 6,56 - 6,63 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,21 - 7,32 (m, 4 H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 11,69 (s, 2 H); EM 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

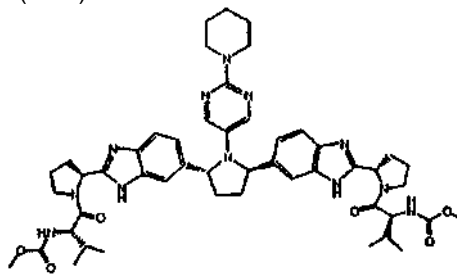
El producto del Ejemplo 69A (1,0 g, 2,5 mmol) se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 182A, sustituyendo el Ejemplo 144C por 6-(trifluorometil)piridin-3-amina, para dar el compuesto del título (0,13 g, 10 %).

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 dar el compuesto del título. RMN ¹H (sal 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 Hz, 2 H), 6,74 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 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, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 4 H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,97

(s, 2 H), 14,50 (s, 2 H); EM 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-benzoimidazol-6-il]-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-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 le añadió piperidina (2,79 ml, 28,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ ac. saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido (1,65 g, 84 %). El sólido se puso en un frasco de acero inoxidable de 250 ml a presión y se disolvió en THF (20 ml). Se añadió una suspensión de Raney-Ni 2800 en agua (1,650 g, 28,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h en una atmósfera de gas de H₂ a una presión de 0,21 MPa (30 psi). La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,4 g, 99 %).

Ejemplo 184B

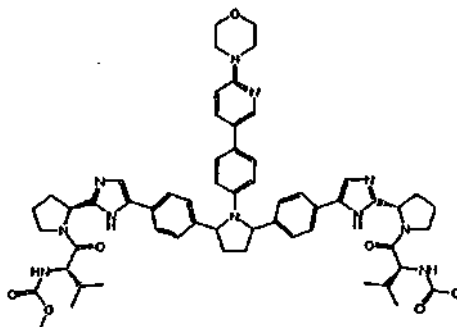
5-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)-2-(piperidin-1-il)pirimidina

El producto del Ejemplo 109C (1,09 g, 2,72 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el Ejemplo 182A, sustituyendo el Ejemplo 144C por el Ejemplo 184A, para dar 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-benzoimidazol-6-il]-1-[2-(piperidin-1-il)pirimidin-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-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 dar el compuesto del título. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,71 - 0,91 (m, 12 H), 1,24 (s, 2 H), 1,32 - 1,41 (m, 4H), 1,44 - 1,52 (m, 2H), 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, 2H), 7,57 - 7,61 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); EM 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-yodofenil)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 y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice ISCO de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexano proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color castaño como una mezcla de estereoisómeros (0,96 g, 66 %). EM (IEN) m/z 584 (M+H)⁺.

Ejemplo 185B

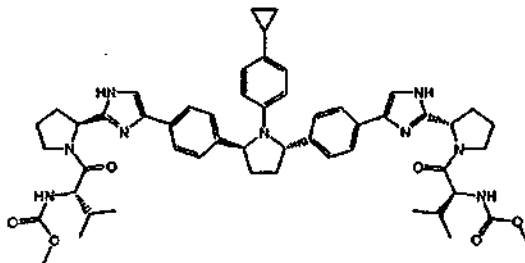
4-(5-(4-(2,5-bis(4-bromofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

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 potásico (0,028 ml, 0,343 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,570 mg, 1,715 μmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (1,504 mg, 5,14 μmol) se combinaron en THF (1,2 ml)/agua (0,4 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 15 minutos, se diluyó en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico 1 M y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Isco de 12 g, eluyendo con EtOAc 20-70 % en hexano dio el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (91 mg, 86 %). EM (IEN) 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 proporcionar los compuestos del título. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-*d*₆) 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, 6H) 3,63 - 3,71 (m, 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 1H) 4,79 (d, *J* = 4,23 Hz, 1H) 5,02 - 5,11 (m, 2 H) 5,24 - 5,32 (m, 1H) 6,37 (d, *J* = 8,89 Hz, 1H) 6,49 (d, *J* = 8,78 Hz, 1H) 6,79 (dd, *J* = 14,91, 8,95 Hz, 1H) 7,12 - 7,78 (m, 15 H) 8,23 - 8,31 (m, 1 H) 11,64 - 12,11 (m, 2 H). EM (IEN) m/z 1046 (M+H)⁺.

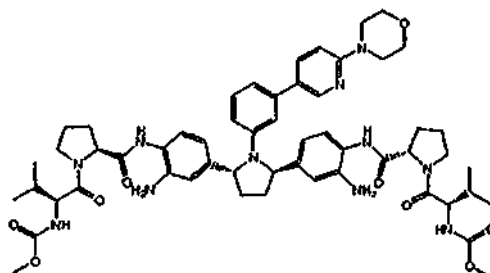


Ejemplo 186

{{(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

El producto del Ejemplo 95B se purificó por cromatografía quiral sobre 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 ¹H (400 MHz, DMSO-*D*₆) 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, 1H) 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); EM (IEN+) m/z 924,6 (M+H).



5

Ejemplo 187

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis[(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

10

Ejemplo 187A

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

15 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 en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 3 x 50 ml, con HCl 1 M, con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Isco de 300 g eluyendo con EtOAc al 10-30 % en hexano proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo brillante (2,6 g, 60 %). EM (IEN) m/z 584 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 187B

4-(5-(3-((2R,5R)-2,5-bis(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidin-1-il)fenil)piridin-2-il)morfolina

25 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 potásico (1,017 g, 4,79 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,022 g, 0,024 mmol) y 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (0,021 g, 0,072 mmol) se combinaron en THF (18 ml)/agua (6 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 15 minutos, se agitó durante 6 horas, se diluyó en EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico 1 M y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Isco de 120 g eluyendo con EtOAc al 20-60 % en hexano dio el compuesto del título en forma de cristales de color amarillo (1,1 g, 74 %). EM (IEN) m/z 620 (M+H)⁺.

30

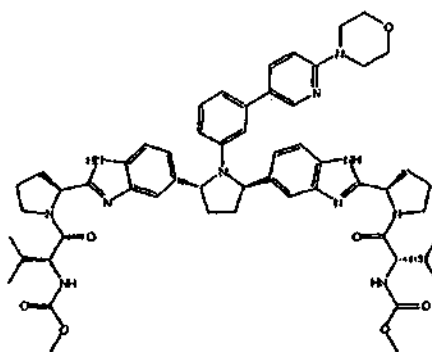
Ejemplo 187C

35

([(2R,5R)-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2,5-diil]bis[(2-aminobenceno-4,1-diil)carbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

40 El producto del Ejemplo 187B (0,5 g, 0,806 mmol), se procesó usando los métodos de los Ejemplos 165C y 165D para proporcionar el compuesto del título (400 mg, 45 % dos etapas). RMN ¹H (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, 1H) 6,42 - 6,51 (m, 3 H) 6,58 (s, 2 H) 6,66 (d, $J = 7,59$ Hz, 1H) 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, 1H) 8,12 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H) 9,23 (s, 2 H). EM (IEN) m/z 1031 (M+H)⁺.

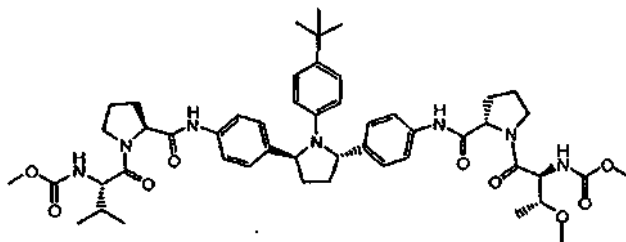
45



Ejemplo 188

- 5 {[(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}-1-{3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-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 sódico al 10 % y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Isco Gold de 12 g eluyendo con MeOH al 1-6 % en diclorometano proporcionó el compuesto del título (183 mg, 45 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,71 - 0,90 (m, 12 H) 1,62 - 2,28 (m, 14 H) 3,37 - 3,43 (m, 4H) 3,53 (s, 6 H) 3,64 - 3,68 (m, 4H) 3,80 (s, 4 H) 4,05 (t, *J* = 8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,19 (m, 2H) 5,48 (s, 2 H) 6,29 (d, *J* = 8,02 Hz, 1 H) 6,54 - 6,64 (m, 2H) 6,76 (d, *J* = 8,89 Hz, 1H) 6,93 (d, *J* = 4,66 Hz, 1H) 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, 1H) 12,01 (s, 2 H). EM (IEN) *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

2-(4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-[(S)-1-[(S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-carboxamido)fenil]pirrolidin-2-il]fenil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

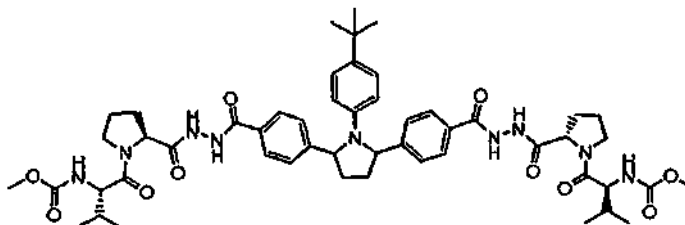
A una solución del producto del Ejemplo 213 (33 mg, 0,052 mmol) en DMSO anhidro (0,5 ml) se le añadió ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (13,3 mg, 0,062 mmol), HATU (23,5 mg, 0,062 mmol) y base de Hunig (18 µl, 0,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂ para dar 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 solución del producto del Ejemplo 189A (30 mg, 0,036 mmol) en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:TFA (0,4 ml) se agitó a ta durante 45 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado y EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para

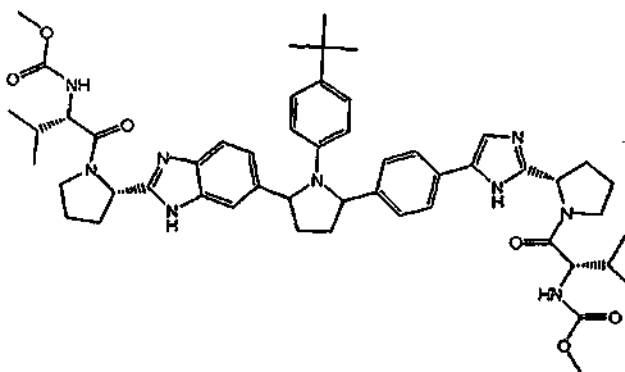
dar un sólido. El sólido se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 189A (27 mg), sustituyendo ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico por ácido (2S,3R)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico, para dar el compuesto del título (17 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 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, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,81 Hz, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 2 H), 5,15 (d, *J* = 6,40 Hz, 2H), 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). EM (IEN) *m/z* 910,6 (M+H)⁺.



Ejemplo 190

[[1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{benceno-4,1-diilcarbonilhidrazin-2,1-diilcarbonil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}]biscarbamato de dimetilo

A una solución 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 le añadió HATU (100 mg, 0,27 mmol) y base de Hunig (56 µl, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 90 min y después se repartió entre H₂O y EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (68 mg, 65 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans*. RMN ¹H (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, 1H), 7,79 - 7,96 (m, 4 H), 9,87 - 9,98 (m, 2 H), 10,31 - 10,44 (m, 2 H); EM (IEN) *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-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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

Se trató cloruro de cinc (2,73 g, 20 mmol) con anhidro benceno (10 ml), seguido de dietilamina (1,55 ml, 15 mmol) y *tert*-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 le añadió 4'-cloro-3'-nitroacetofenona, seguido de 2,4'-

dibromoacetofenona y la suspensión de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. La suspensión espesa de color blanco resultante se trató con 25 ml de ácido sulfúrico acuoso al 5 % con agitación y la suspensión resultante se filtró. El sólido se lavó con agua (50 ml), MeOH (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml), después se secó al vacío a temperatura ambiente durante 1 h y a 55 °C durante 5 h, usando el compuesto del título en forma de 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 NaBH₄ sólido (0,97 g, 25,6 mmol). La suspensión espumante resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se consideró completa por CL-EM. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un residuo aceitoso. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se aplicó a una columna de gel de sílice de 80 g. La columna se eluyó con un gradiente de hexano/acetona, de 90/10 a 20/80 durante 32 minutos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de 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 CH₂Cl₂ y se enfrió en un baño de hielo-acetona a -10 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (3,82 ml, 27,4 mmol) a la solución fría, seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,53 ml, 19,59 mmol) en 20 ml de CH₂Cl₂ durante 10 minutos. La solución transparente resultante se agitó con la refrigeración durante 90 min. La reacción se consideró completa por análisis CL-EM y el disolvente se retiró al vacío, dejando a sólido de color amarillo claro como el compuesto del título, (4,36 g, 100 %), que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 191D

2-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(4-cloro-3-nitrofenil)pirrolidina

El sólido de color amarillo claro, 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 mmol), después se colocó en un baño de aceite a 52 °C y se agitó durante un total de 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo oleoso. La mezcla se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 50 ml HCl 0,5 M. La capa acuosa se extrajo de nuevo con 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ al 10 %, NaCl al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, dejando un aceite rojizo. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (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, de 90/10 a 30/70 durante 32 minutos. El compuesto del título se aisló como una mezcla 1:1 de isómeros de pirrolidina *cis* y *trans*, 3,13 g, 75 %.

Ejemplo 191E

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilphenyl)]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 de color rojo resultante se concentró al vacío dejando un residuo de color rojo. El aceite se diluyó con 30 ml de CH₂Cl₂, se filtró el sólido y se aplicó a una columna de gel de sílice de 120 g. La columna se eluyó con CH₂Cl₂ durante un periodo de 25 min. Las fracciones se combinaron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color naranja como una mezcla de estereoisómeros (1,18 g).

Ejemplo 191F

4-(5-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2-il)-N1-(2,4-dimetoxibencil)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 PtO₂ (42 mg) y se evacuó durante 10 minutos, seguido de la introducción de H₂ (g) mediante un globo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un sólido espumoso de color verde oscuro. El sólido se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂, se aplicó a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con un gradiente de hexano/EtOAc; de 90/10 a 30/70 durante 20 minutos. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido espumoso de color blanco en forma de una mezcla de isómeros 0,54 g, 48 %.

Ejemplo 191G

Se disolvieron (2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2-il)-2-(2,4-dimetoxibencilamino)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo, ácido (S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutiluoil)pirrolidin-2-carboxílico (0,339 g, 1,245 mmol) y HOBt (0,191 g, 1,245 mmol) en DMF (4 ml), se enfriaron en un baño de hielo y se trataron con EDAC (0,245 g, 1,245 mmol) y N-Metilmorfolina (NMM) (0,55 ml, 4,98 mmol). La solución resultante se agitó 5 minutos en el baño de hielo, se trató gota a gota con el producto del Ejemplo 191F en DMF (4 ml) y la mezcla de color oscuro resultante se agitó en el baño de hielo durante 1 h y 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 NaHCO₃ al 10 % y NaCl al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un residuo oleoso como el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (0,65 g). IEN+ (m/z): 868,2.

Ejemplo 191H

(2S)-1-((2S)-2-(2-amino-5-(5-(4-bromofenil)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2-il)fenilcarbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

El producto del ejemplo 191G (0,65 g, 0,748 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml), después se añadió ácido trifluoroacético concentrado (2 ml, 26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se evaporó de nuevo dos veces en CH₂Cl₂ y una vez en tolueno. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un material espumoso de color pardo 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-*terc*-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 al vacío, dejando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO₃ al 10 % (20 ml) y NaCl al 10 % (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un sólido espumoso de color pardo. El residuo se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂ y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH, de 99/1 a 95/5 durante 15 minutos y el producto se aisló en forma de un sólido de color castaño como una mezcla de isómeros (0,31 g). IEN (m/z)⁺: 702,3.

Ejemplo 191J

(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-*terc*-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 (0,31 g, 0,442 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,34 g, 1,327 mmol) y acetato potásico (0,17 g, 1,77 mmol) se combinaron y se disolvieron en tolueno (5 ml), se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) diclorometano (32 mg, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, se cerró herméticamente y se puso 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 sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un aceite de color pardo. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (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, de 50:50 a 0:100 durante 18 minutos. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de isómeros (0,23 g).

Ejemplo 191K

2-(5-(4-(1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutauoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)-*terc*-butilo

El producto del ejemplo 191J (0,23 g, 0,308 mmol) y el producto del Ejemplo 26D (0,195 g, 0,615 mmol) se combinaron en un tubo para microondas de 20 ml y se disolvió en tolueno (1,5 ml)/etanol(1,5 ml). A esta solución se le añadió carbonato sódico acoso 1 M (0,92 ml, 0,92 mmol), seguido de complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio (II) diclorometano (23 mg, 0,036 mmol) y la mezcla resultante se burbujeó con N₂ durante 10 minutos, se cerró herméticamente 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 de carbonato acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10 % (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un sólido espumoso. El sólido se disolvió en 10 ml de CH₂Cl₂ y se aplicó a una columna

de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH, de 99/1 a 95/5 durante 20 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño como una mezcla de isómeros (0,11 g).

Ejemplo 191L

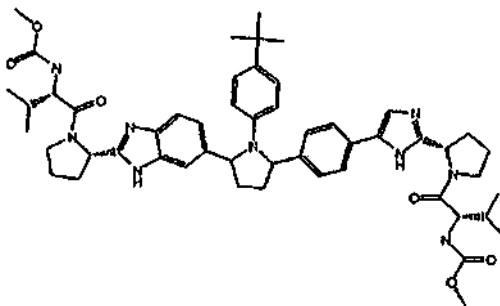
Cloruro de (2S)-2-(5-(4-(1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(2-((S)-1-((S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoil)pirrolidin-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirrolidin-2-il)fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidinio

El producto del ejemplo 191K (0,11 g, 0,28 mmol) se disolvió en dioxano (2 ml), después se añadió HCl 4 N/dioxano (1 ml). La masa del sólido resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío, dejando un sólido de color castaño como el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros (0,092 g) que se almacenó al vacío durante una noche.

Ejemplo 191M

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]fenil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)-carbamato de metilo

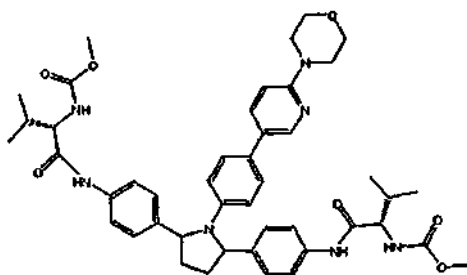
El producto del ejemplo 191L (0,092 g, 0,116 mmol), ácido (S)-2-(metoxycarbonilamino)-3-metilbutanoico (0,020 g, 0,116 mmol) y HOBt (0,0018 g, 0,116 mmol) se combinaron en un matraz de FR de 25 ml y se disolvieron en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo y se trató con EDAC (0,022 g, 0,116 mmol) y N-metilmorfolina (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 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (20 ml) y NaCl al 10 % (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, dejando un residuo oleoso. El residuo se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂ y se aplicó a una columna de gel de sílice de 12 g. La columna se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂/MeOH, de 99/1 a 95/5 durante 22 minutos. El compuesto del título se aisló de la primera fracción eluida de la columna en forma de un sólido de color blanco que consistió en una mezcla de isómeros trans de pirrolidina, 21 mg, 19 %. RMN ¹H (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) 5,06 (m, 2 H) 5,11 - 5,15 (m, 1H) 5,18 - 5,26 (m, 1H) 5,32 (m, 1H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1 H) 11,68 (s, 1H) 12,00 (m, 2 H); IEN+: 914,5.



Ejemplo 192

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-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-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]pheoil)-1H-imidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il)-carbamato de metilo

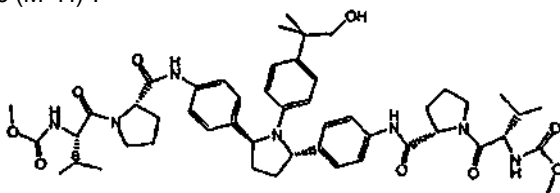
El compuesto del título se aisló de la última fracción eluida de la columna descrita en el Ejemplo 191M en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de isómeros cis de pirrolidina, 18 mg, 17 %. RMN ¹H (base libre) (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 - 0,95 (m, 12 H) 1,11 (s, 9H) 1,99 (m, 6 H) 2,13 (m, 4 H) 3,53 (s, 6 H) 3,81 (m, 4 H) 4,04 (m, 4 H) 4,72 (m, 1H), 4,83 (m, 1H) 5,11 - 5,15 (m, 1H) 5,18 - 5,26 (m, 1H) 5,32 (m, 1H) 6,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1H) 7,05 (m, 2 H) 7,33 (m, 6 H) 7,61 (m, 2 H) 11,53 (s, 1H) 11,68 (s, 1H) 12,00 (m, 2 H); IEN+: 914,5.



Ejemplo 193

- 5 COC(=O)N(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2(CCN2)c3ccc(cc3)N4C(=O)C(=O)N(C)C(=O)OC y COC(=O)N(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2(CCN2)c3ccc(cc3)N4C(=O)C(=O)N(C)C(=O)OC

El Ejemplo 86A y 4-(5,4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridin-2-yl)morfolina se procesaron usando
 10 secuencialmente los métodos de los Ejemplos 99A, 99B y 1F (sustituyendo ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico por ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (38,2 mg, 0,218 mmol)). La HPLC de fase inversa (C₁₈) 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 ¹H (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, 1H) 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, 1H) 8,26 (d, *J* = 2,49 Hz, 1H) 10,01 (s, 2 H). EM IEN(+) *m/z* @ 806,5 (M+H)⁺.



Ejemplo 194

- 20 COC(=O)N(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2(CCN2)c3ccc(cc3)N4C(=O)C(=O)N(C)C(=O)OC

Ejemplo 194A

- 25 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de etilo

En un matraz Morton de 500 ml equipado para agitación mecánica se añadió a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno, 2-(4-nitrofenil)acetato de etilo (10,0 g, 55,2 mmol), dimetilformamida anhidra (200 ml) 18-
 30 corona-6 (2,189 g, 8,28 mmol) y yoduro de metilo (23,13 ml, 370 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones hidruro sódico como una dispersión al 60 % en aceite mineral (7,73 g, 193 mmol) de manera que se mantuvo la temperatura interna a, o por debajo de, +10 °C. La adición requirió cincuenta y tres minutos. Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La refrigeración posterior en un baño de hielo se siguió de la adición gota a gota de agua (200
 35 ml) con agitación vigorosa. La mezcla se repartió entre agua (1200 ml) y éter etílico (200 ml). La fase acuosa se extrajo con éter etílico (cada uno con 3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cercano a cuantitativo de suficiente pureza para su uso en forma aislada.

Ejemplo 194B

2-metil-2-(4-nitrofenil)propan-1-ol

- A una solución del producto del Ejemplo 194A (12,32 g, 55,2 mmol) en THF anhidro (300 ml) a temperatura
 45 ambiente en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota mediante una cánula BH₃ 1 M en THF (200 ml) durante diez minutos y medio. Cuando se completó la adición, el matraz se equipó con un condensador y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite durante diez horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con la adición cuidadosa, gota a gota, de metanol (60 ml). La mezcla resultante se concentró hasta un aceite que después se disolvió en acetato de etilo (150 ml), se trató con HCl
 50 1 N y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una hora. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera (4 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en tolueno (25 ml) y se

reconcentró. El sólido oleoso se suspendió en hexano (50 ml) y se recogió por filtración al vacío. La torta se lavó con hexano (50 ml), después se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (9,55 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color naranja claro. EM (DCI+) m/z @ 213,1 (M+NH₄)⁺.

5 Ejemplo 194C

2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194B (0,321 g, 1,644 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (10 ml) y etanol (2 ml). A esto se le añadió óxido de platino (IV) (0,030 g, 0,131 mmol). El matraz se tapó con un septo y los contenidos se desgasificaron tres veces al vacío. Se introdujo hidrógeno mediante un globo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 38,2 mg más (0,167 mmol) de catalizador en dos alícuotas antes de que los análisis cromatográficos indicaran que el material de partida se había consumido. Después de agitar durante una noche en una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de un lecho de arena /Celite seguido de un enjuague con acetato de metilo. El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice modificado con amina, eluyendo con acetato de etilo – hexano, empezando con 8 % y avanzando a 66 % de acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,3645 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite transparente. EM (DCI+) m/z @ 183,1 (M+NH₄)⁺.

20 Ejemplo 194D

2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-mirofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194C (0,595 g, 3,60 mmol) se combinó en DMF (3 ml) con dimetanosulfonato de (1R,4R)-1,4-bis(4-nitrofenil)butano-1,4-diilo (0,259 g, 0,530 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 37C, después se calentó durante una noche en una 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 (3 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo – hexano proporcionó el compuesto del título (0,0835 g, rendimiento del 34,1 %) en forma de un semisólido de color naranja.

Ejemplo 194E

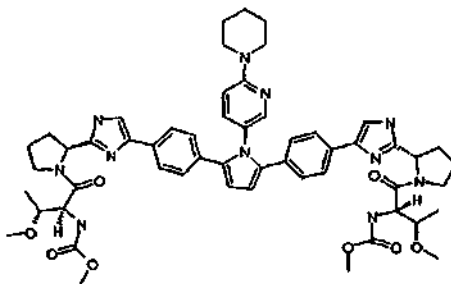
2-(4-((2S,5S)-2,5-bis(4-aminofenil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-metilpropan-1-ol

El producto del Ejemplo 194D (83,5 mg, 0,181 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el Ejemplo 99B para proporcionar el compuesto del título con rendimiento cuantitativo en forma de un sólido de color amarillo claro. EM (DCI+) m/z @ 402,3 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 194F

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

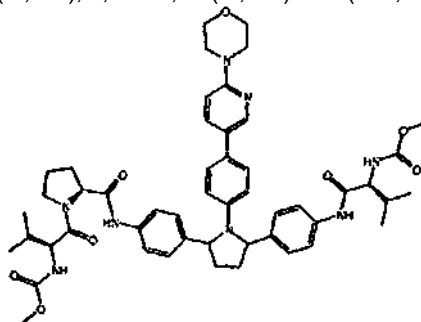
El producto del Ejemplo 194E (73,0 mg, 0,181 mmol) se hizo reaccionar con el producto del Ejemplo 37B (104,0 mg, 0,380 mmol) como se describe en el Ejemplo 37F. El compuesto del título se aisló después de la purificación por HPLC de fase inversa (C18) en forma de un sólido de color blanquecino (97,4 mg, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (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). EM IEN(+), m/z @ 910,7 (M+H)⁺.



Ejemplo 195

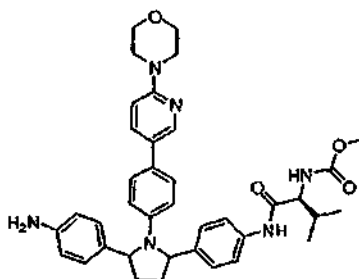
[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-1-({(2*S*)-2-[4-(4-{5-[4-(2-{(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*O*-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il]fenil]-1-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)-1*H*-pirrol-2-il]fenil)-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il}carbon-il)propil]carbamato de metilo

El compuesto del título se preparó usando los métodos del Ejemplo 144E, sustituyendo ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico por ácido (2*S*,3*S*)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)butanoico para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (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). EM (IEN; M+H) *m/z* = 997.



Ejemplo 196

N-(metoxicarbonil)-*L*-valil-*N*-{4-[(2*S*',5*S*')-5-(4-{[*N*-(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-[(2*R*,5*R*')-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2-il]fenil}-*L*-prolinamida



Ejemplo 196A

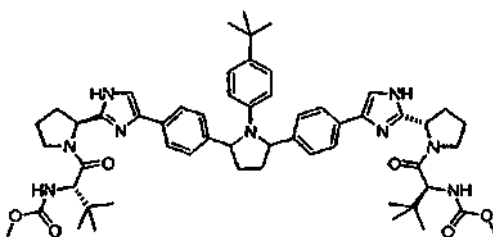
(2*S*)-1-(4-(5-(4-aminofenil)-1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il)fenil)pirrolidin-2-il)fenilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió 4,4'-(1-(4-(6-morfolinopiridin-3-il) fenil)pirrolidin-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-(metoxi-carbonilamino)-3-metilbutanoico (11,22 mg, 0,064 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se añadieron HATU (26,3 mg, 0,067 mmol) y diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,122 mmol) y se agitó la solución a 25 °C durante 30 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC FI-C₁₈ (CL Waters Prep, Módulo 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C₁₈ 6 µm de 40 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN a 25:75 de TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN, después 10 min a AcCN al 100 % a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotatoria (baño de agua 35°) a un pequeño volumen, se repartieron entre iPrOH al 20 %/CHCl₃ (50 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (15 ml), las capas se separaron, se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (14,6 mg, 37 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros. EM (IEN⁺) *m/z* 649 (M+H)⁺, 707 (M+AcCN+NH₄)⁺, 1297 (2M+H)⁺.

Ejemplo 196B

N-(metoxicarbonil)-*L*-valil-*N*-{4-[(2*S*,5*S*')-5-(4-{[*N*-(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-[(2*R*,5*R*')-5-(4-{[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]amino}fenil)-1-{4-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]fenil]pirrolidin-2-il]fenil}-*L*-prolinamida

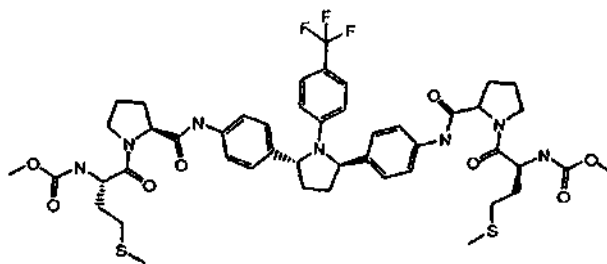
En un matraz de fondo redondo y 5 ml purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 196A (14 mg, 0,022 mmol) en DMSO anhidro (1 ml), se añadieron el producto del Ejemplo 37B (6,46 mg, 0,024 mmol), HATU (9,30 mg, 0,024 mmol) y diisopropiletilamina (7,54 µl, 0,043 mmol). Se agitó a 25 °C durante 1 h, se diluyó la reacción con MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de FI-C₁₈ (CL Waters Prep, Módulo 40 mm con un cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C₁₈ 6 µm de 40 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN a 25:75 de TFA al 0,1 % en H₂O/AcCN, después 10 min a AcCN al 100 % a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotatoria (baño de agua 35 °C) casi a sequedad, el residuo se recogió en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se evaporó (3 veces), y el residuo se secó al vacío para dar un sólido de color amarillo (11 mg). La sal TFA se disolvió en iPrOH al 20 %/CHCl₃ (30 ml), se lavó concienzudamente con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml), se extrajo la fase acuosa con iPrOH al 20 %/CHCl₃ (20 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar los compuestos del título en forma de un sólido de color blanco (7 mg, 35 %). RMN ¹H (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, 1H), 3,65 - 3,70 (m, 4 H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,94 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 8,19 Hz, 1H), 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, 1H), 8,25 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 10,00 (d, J = 3,47 Hz, 2 H); EM (IEN⁺) m/z 903 (M+H)⁺.



Ejemplo 197

{{(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]-1*H*-imidazol-4-il]fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-imidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo y {(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]fenil)pirrolidin-2-il]fenil)-1*H*-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 dar 0,035 g (10 %) del compuesto del título en forma de un sólido en forma de una mezcla de isómeros *trans*. RMN ¹H (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); EM IEN⁺ m/z 968,8 (M+H)⁺.



Ejemplo 198

[(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2*R*,5*R*)-5-[4-[(1-[(2S)-2-[(Metoxicarbonil)amino]-4-(metilsulfanil)butanoil]pirrolidin-2-il]carbonil)amino]fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il]fenil)carbamoyl]pirrolidin-1-il]-4-(metilsul-fanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 198A

Ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-4-(metiltio)butanoico

A una solución de ácido (S)-2-amino-4-(metiltio)butanoico (1,0 g, 6,7 mmol) en dioxano a 0 °C se le añadió NaOH (11,06 g, 22,12 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (1,04 ml, 13,4 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 2 h. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (1,3 g, 6,27 mmol, 94 %). RMN ¹H (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 (s a, 1H) 5,33 (s a, 1H).

Ejemplo 198B

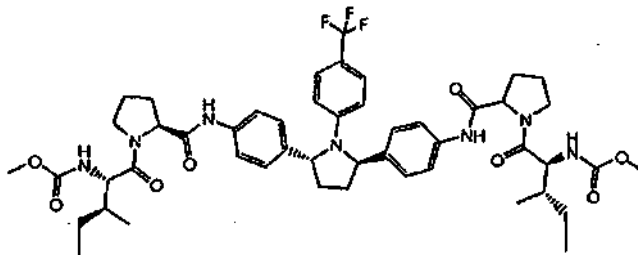
5 (2S,2'S)-N,N'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(4,1-fenileno)dipirrolidin-2-carboxamida

El Ejemplo 38A y 4-trifluorometilfenilamina se procesaron usando los métodos de los Ejemplos 34A, 34B, 34C y 34D para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 198C

[(2S)-41-[(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]carbamoyl]pirrolidin-1-il]-4-(metilsul-fanil)-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

15 El Ejemplo 198B y el Ejemplo 198A se procesaron usando el método del Ejemplo 1H para proporcionar el compuesto del título que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-80 %/ CH_2Cl_2 (29 mg). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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) 20 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). EM (IEN) m/z 971 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



25 Ejemplo 199

[(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]carbamoyl]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

30 Ejemplo 199A

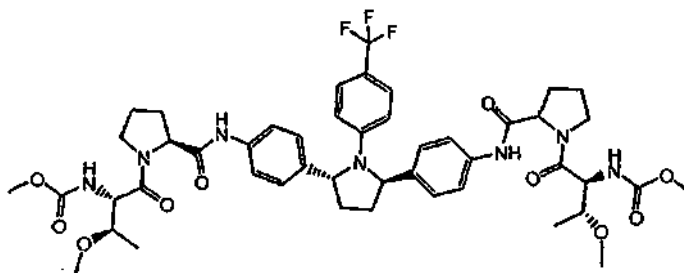
ácido (2S,3S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilpentanoico

35 A una solución de ácido (2S,3S)-2-anilino-3-metilpentanoico (1,0 g, 7,62 mmol) en dioxano (10 ml) a 0 °C se le añadió NaOH (12,58 g, 25,2 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (1,18 ml, 15,25 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (1,4 g, 7,4 mmol, 97 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,27-1,39 (m, 1H) 1,38-1,53 (m, 2H) 1,58-1,72 (n, 3H) 1,82-1,94 (m, 2H) 2,04 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H) 3,70 (s, 3H) 4,94 (s a, 1H).

Ejemplo 199B

45 [(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]carbamoyl]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-il]carbamato de metilo

A una solución del Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió el Ejemplo 199A (48 mg, 0,254 mmol), seguido de HATU (96 mg, 0,254 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,089 ml, 0,507 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-80 %/ CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (11 mg, 0,012 mmol, 12 %). RMN ^1H (400 Hz, CDCl_3) 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 (s a, 2H) 2,53-2,61 (m, 2H) 3,63 (s a, 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). EM (IEN) m/z 935 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



Ejemplo 200

5 [(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)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

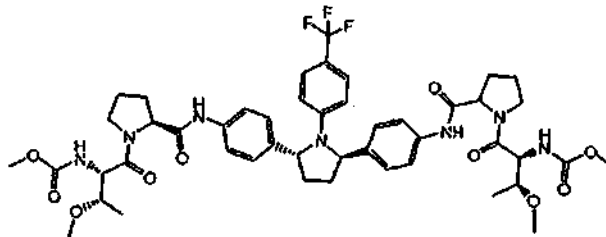
10 Ácido 1(2S,3R)-3-Metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico

Una solución de O-metil-L-treonina (1,01 g, 7,59 mmol) en una solución saturada de bicarbonato (93 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (900 µl, 1,10 g, 11,61 mmol), seguido de 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 mediante la adición de una solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos combinados se extrajeron con una solución saturada de cloruro sódico y se secaron (Na₂SO₄). La solución se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,31 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,44 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 4,39 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 6,2, 2,4 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). EM (+IEN) m/z (abundancia rel.) 192 (60, M+H), 209 (100, M+NH₄).

Ejemplos 200B

25 [(2S,3R)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3R)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)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

El Ejemplo 198B (60 mg, 0,101 mmol) y el Ejemplo 200A (48,5 mg, 0,254 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (10,5 mg, 0,011 mmol, 11 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). EM (IEN) m/z 939 (M+H)⁺.



Ejemplo 201

40 [(2S,3S)-3-metoxi-1-[(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-[(2S,3S)-3-metoxi-2-[(metoxycarbonil)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

45 ácido (2S,3S)-3-metoxi-2-(metoxycarbonilamino)butanoico

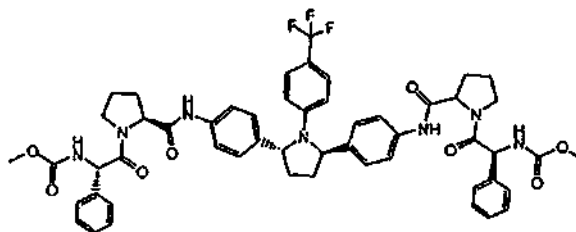
Una solución de alilo-O-metil-L-treonina (519 mg, 3,90 mmol) en una solución saturada de bicarbonato sódico (47,6 ml) se trató gota a gota con cloroformiato de metilo (453 µl, 553 mg, 5,85 mmol), seguido de agitación a TA durante 18 h. La mezcla se extrajo con éter y la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 2-3 mediante la adición de

una solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una solución saturada de cloruro sódico y se secaron (Na_2SO_4). La concentración al vacío proporcionó el compuesto del título (640 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 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

El Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y el Ejemplo 201A (32,3 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (22 mg, 0,023 mmol, 35 %). RMN ^1H (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). EM (IEN) m/z 939 ($M+H$) $^+$.



Ejemplo 202

[(1S)-2-[(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-[(1-{(2S)-2-[(metoxicarbonyl)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)carbonyl]amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

Ejemplo 202A

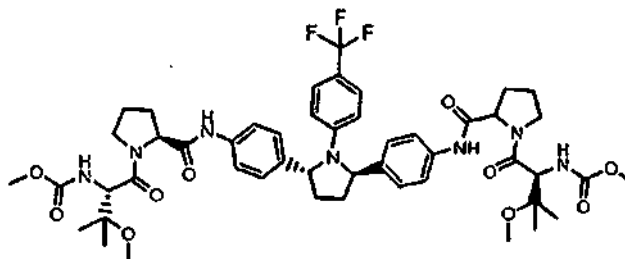
ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-2-fenilacético

A una solución de ácido (S)-2-amino-2-fenilacético (0,5 g, 3,31 mmol) en dioxano a 0 °C se le añadió NaOH (5,46 g, 10,92 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformato de metilo (0,51 ml, 6,62 mmol) y la solución se calentó a temperatura ambiente con agitación durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar 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-[(metoxicarbonyl)amino]-2-fenilacetil]pirrolidin-2-il)carbonyl] amino}fenil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2-il}fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-1-feniletil]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B (40 mg, 0,068 mmol) y el Ejemplo 202A (35 mg, 0,169 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (7,5 mg, 7,7 μmol , 11 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,76-2,05 (m, 8H) 2,43-2,58 (m, 4H) 3,18-3,29 (nm, 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). EM (IEN) 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-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

Ejemplo 203A

ácido (S)-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-metilbutanoico

Una solución del ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-3-metilbutanoico (252 mg, 1,89 mmol) en una solución saturada de bicarbonato sódico (6,3 ml) y tetrahidrofurano (6,3 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (764 mg, 3,50 mmol), seguido de agitación a TA durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío para retirar tetrahidrofurano y la mezcla se extrajo con hexanos. La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3 mediante la adición de una solución 1 M de ácido cítrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La concentración al vacío proporcionó 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 retirar el material sin disolver. El filtrado se concentró al vacío y después de dejar reposar a TA durante una semana, finalmente se solidificó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 4,08 (s, 1H), 1,45 (s, 9 H), 1,29 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H). EM (-IEN) m/z (abundancia rel.) 232(100, M-H).

Ejemplo 203B

ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-metilbutanoico

A una solución del Ejemplo 203A (363 mg, 1,56 mmol) en THF (7 ml) a 0 °C se le añadió NaH (373 mg, 9,34 mmol) y la agitación se continuó durante 15 min. Se añadió yodometano (0,78 ml, 12,45 mmol) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La solución se inactivó con H₂O, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (165 mg, 0,67 mmol, 43 %). EM (IEN) m/z 248 (M+H)⁺.

Ejemplo 203C

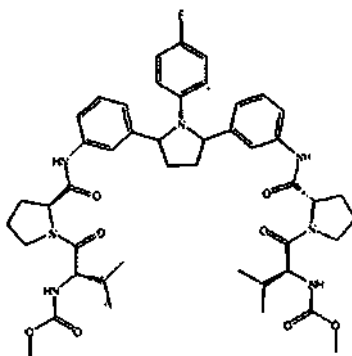
ácido (S)-3-metoxi-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico

A una solución del Ejemplo 203B (163 mg, 0,66 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en NaHCO₃ saturado, se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió NaOH 1 M (1,1 ml, 2,175 mmol), seguido de 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 1 N y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar 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]carbamato de metilo

El Ejemplo 198B (80,7 mg, 0,136 mmol) y el Ejemplo 203C (70 mg, 0,341 mmol) se procesaron de la misma manera que en el Ejemplo 199B para dar el compuesto del título (62 mg, 0,064 mmol, 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). EM (IEN) m/z 967 (M+H)⁺.

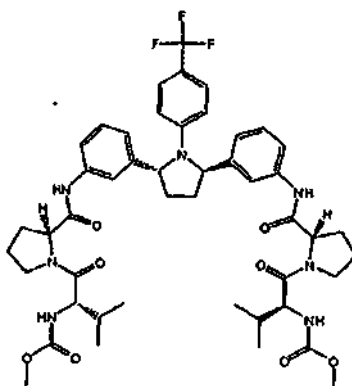


Ejemplo 204

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

Ejemplo 204A

- 10 2,2'-((3,3'-((2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo y 2,2'-((3,3'-((2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(acanediil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*terc*-butilo
- 15 La fracción de éter del tratamiento del Ejemplo 55F se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros trans (0,20 g, 10 %). EM (IEN) m/z 742 (M+H)⁺.
- 20 Ejemplo 204B
- 20 [[(2S,5S)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])]biscarbamato de dimetilo y [[(2R,5R)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2,5-diil]bis(benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])]biscarbamato de dimetilo
- 25 El producto del Ejemplo 204A se procesó usando el método descrito en los Ejemplos 19D y 19E (se usó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico) para proporcionar los compuestos del título (60,5 mg, 22 %). RMN ¹H (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). EM (IEN) m/z 856 (M+H)⁺.
- 30



- 35 Ejemplo 205
- ((2R,5R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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

- 5 El producto del Ejemplo 55A se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 33 para proporcionar el compuesto del título (1,74 g, 84 %). EM (DCI) m/z 350 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 205B

- 10 (2R,5R)-2,5-bis(3-nitrofenil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidina

El producto del Ejemplo 205A y 4-aminobenzotri fluoruro se procesaron usando el método descrito en los Ejemplos 55C y 55D para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 19 %). EM (IEN) m/z 858 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 205C

3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)dianilina

- 20 El producto del Ejemplo 205B se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 55E. El compuesto del título se aisló por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol/diclorometano). EM (IEN) m/z 398 (M+H)⁺, 396 (M-H)⁺.

Ejemplo 205D

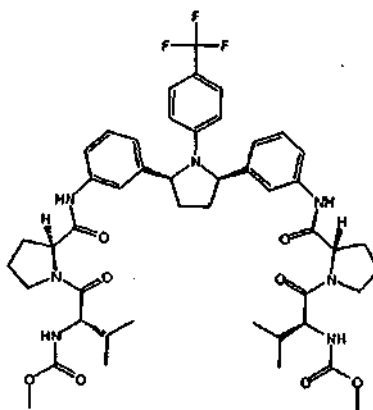
- 25 2,2'-(3,3'-((2R,5R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(3,1-fenileno))bis(azanedil)bis(oxometileno)dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

El producto del Ejemplo 205C se procesó usando el método descrito en el Ejemplo 19C reemplazando DMF, con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (0,36 g, 77 %). EM (IEN) m/z 792 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 205E

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

- 35 El producto del Ejemplo 205D se procesó usando el método descrito en los Ejemplos 19D y 19E (se usó ácido (S)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico y reemplazando HATU por HOBt y EDC) para proporcionar el compuesto del título (13,5 mg, 3 %). RMN ¹H (sal 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). EM (IEN) m/z 906 (M+H)⁺, 904 (M-H)⁺.
- 40

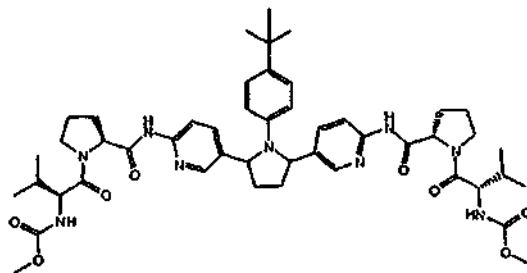


Ejemplo 206

- 45 (({(2R,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil}bis{benceno-3,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

- 50 El producto del Ejemplo 206 se aisló a partir de la purificación del Ejemplo 205E (12,5 mg, 3 %). RMN ¹H (sal TPA) (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). EM (IEN) m/z 906 (M+H)⁺, 904 (M-

H)⁺.



5 Ejemplo 207

(((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))biscarbamato de dimetilo y (((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))biscarbamato de dimetilo

10

Ejemplo 207A

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butano-1,4-diona

- 15 El cloruro de cinc (3,04 g, 22,82 mmol), *tert*-butil alcohol (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 horas hasta que se disolvió todo el sólido. A esta suspensión se le 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 solución transparente de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 88 horas. La mezcla de reacción espesa se trató con H₂SO₄ al 5 % (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró y se secó para dar el compuesto del título (2,91 g, 85 %) en forma de un sólido.
- 20

Ejemplo 207B

25

1,4-bis(6-cloropiridin-3-il)butano-1,4-diol

- El producto del Ejemplo 207A (2,90 g, 9,38 mmol) y borohidruro sódico (0,745 g, 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 1 M. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (2,62 g, 89 %).
- 30

Ejemplo 207C

- 35 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 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó para dar el producto del título (aprox. 3,34 g) que se usó directamente para la siguiente reacción.
- 40

Ejemplo 207D

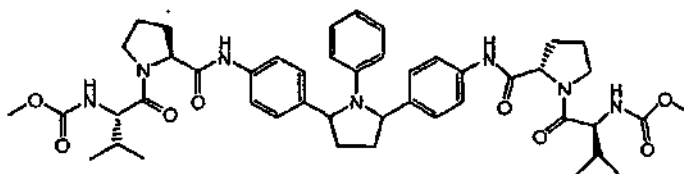
- 45 5,5'-(1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-cloropiridina)

- El producto del Ejemplo 207C (3,34 g, 7,12 mmol) y 4-*tert*-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 1 M. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (5 % a 30 %) para dar el compuesto del título (2,95 g, 97 %) en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de estereoisómeros.
- 50

Ejemplo 207E

- 55 (((2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))biscarbamato de dimetilo y (((2*R*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(piridin-5,2-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-diil[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]))biscarbamato de dimetilo

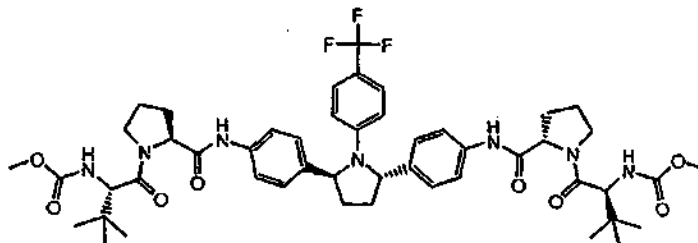
El producto del Ejemplo 207D (0,171 g, 0,40 mmol), el producto del Ejemplo 116C (0,326 g, 1,200 mmol), carbonato de cesio (0,365 g, 1,120 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,022 g, 0,024 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,042 g, 0,072 mmol) se combinaron en 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 bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano (1 % a 4 %) para dar el compuesto del título (5 mg, 1 %) en forma de una mezcla de diastereómeros trans. RMN ¹H (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, 2H) 1,81 - 1,99 (m, 8 H) 2,07 - 2,18 (m, 2 H) 2,50 - 2,53 (m, 2H) 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, 2H) 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, 2H); EM (IEN⁺) *m/z* 896,6 (M+H)⁺.



Ejemplo 208

(([(2S,5S)-1-fenilpirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato y dimetil(((2R,5R)-1-fenilpirrolidina-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil (2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

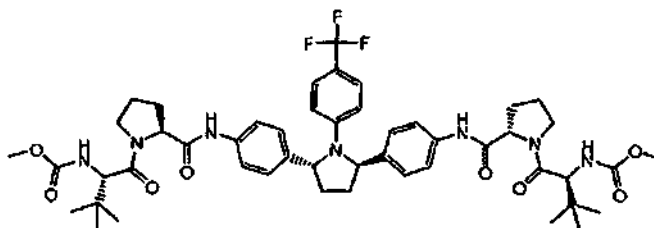
El compuesto del título se aisló del Ejemplo 85C como un producto adicional. RMN ¹H (sal TFA) (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,83 - 0,88 (m, 6 H), 0,88 - 0,94 (m, 6 H), 1,60 - 1,65 (m, 2 H), 1,79 - 2,02 (m, 8 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (s, 6 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,75 - 3,83 (m, 2 H), 4,01 (t, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 4,38 - 4,43 (m, 2H), 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, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 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); EM *m/z* 838,4 (M+H)⁺.



Ejemplo 209

(([(2S,5S)-1-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-2,5-diil]bis[benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-diil[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]])biscarbamato de dimetilo

El producto del Ejemplo 23C se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con 2-PrOH al 40 %:EtOH (1:1)/hexanos al 60 %. El compuesto del título fue el primero de 2 componentes en eluirse. RMN ¹H (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, 2H), 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, 2H), 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, 4H), 7,25 (d, *J* = 8,89 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J* = 8,57 Hz, 4H), 10,02 (s, 2 H); EM (IEN) *m/z* 951,6 (M+H)⁺.



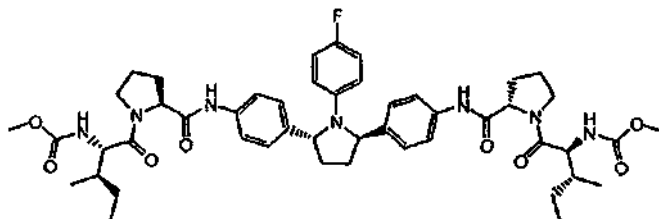
Ejemplo 210

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

5

El producto del Ejemplo 23C se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con 2-PrOH al 40 %:EtOH (1:1)/hexanos al 60 %. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluirse. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,96 (s, 18H), 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, 2H), 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); EM (IEN) m/z 951,4 (M+H)⁺.

10



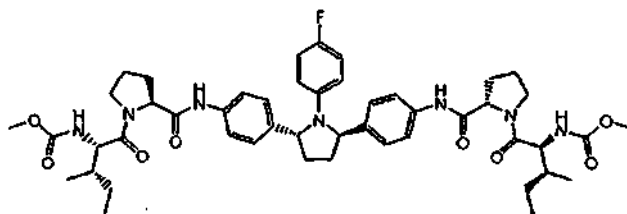
15 Ejemplo 211

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

20

El producto del Ejemplo 25 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con 2-PrOH al 50 %:EtOH (1:1) / hexanos al 50 %. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluirse. RMN ¹H (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); EM (IEN) m/z 884,4 (M+H)⁺.

25



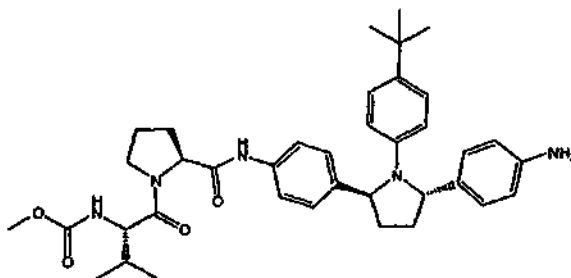
30 Ejemplo 212

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

35

El producto del Ejemplo 24 se separó por cromatografía quiral sobre una columna semi-prep Chiralpak AD-H, eluyendo con 2-PrOH al 50 %:EtOH (1:1) / hexanos al 50 %. El compuesto del título fue el segundo de 2 componentes en eluirse. RMN ¹H (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, 2H), 5,16 (d, J = 6,18 Hz, 2H), 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); EM (IEN) m/z 884,4 (M+H)⁺.

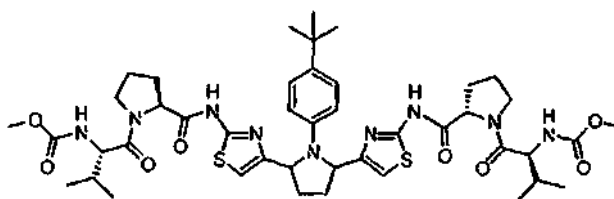
40



Ejemplo 213

N-(metoxycarbonil)-L-valil-N-(4-[(2S,5S)-5-(4-aminofenil)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2-il]fenil)-L-prolinamida

- 5 A una solución 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 le añadió HATU (27,1 mg, 0,071 mmol) y base de Hunig (0,015 ml, 0,084 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min, y después se repartió entre H₂O (5 ml) y EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
- 10 usando un gradiente de disolventes de MeOH al 0-5 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título (20 mg, 24 %). RMN ¹H (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, 1H), 2,34 - 2,47 (m, 2H), 3,52 (s, 3 H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 4,02 (t, *J* = 8,51 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 8,08, 4,83 Hz, 1H), 4,83 - 4,94 (m, 2H), 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, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,57 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,57 Hz, 2 H), 9,97 (s, 1H); EM (IEN) *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)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanedil)bis(oxometileno))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanedil)bis(oxometileno))bis(pirrolidin-2,1-diil))bis(3-metil-1-oxobutano-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo
- 25

Ejemplo 214A

- 30 1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxilato de dimetilo

- Una solución de meso-2,5-dibromoadipato de dimetilo (2,0 g, 5,55 mmol) y 4-*tert*-butilfenilamina (3,32 g, 22,22 mmol) en dimetoxietano (12 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 10 h. La mezcla enfriada se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl ac. 1 N (2 x 100 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-20 % en hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite (1,95 g, cuant.). El análisis RMN ¹H indicó una mezcla 3:2 de isómeros cis:trans de pirrolidina.
- 35

Ejemplo 214B

- 40 ácido 1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxílico

- A una solución del producto del Ejemplo 214A (1,95 g, 5,61 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,95 g, 23,8 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró al vacío a aprox. 10 ml y se vertió en HCl 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja claro (1,42 g, 87 %) en forma de una mezcla de estereoisómeros.
- 45

Ejemplo 214C

- 50 ácido *trans*-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-dicarboxílico

- El producto del Ejemplo 214B se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice C18, usando un gradiente de disolventes de acetonitrilo al 10-60 % en H₂O (TFA al 0,1 %). El compuesto del título fue el primero de 2 componentes principales en eluirse.
- 55

Ejemplo 214D

- 60 1,1'-((*trans*-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(2-diazoetanona)

A una solución del producto del Ejemplo 214C (0,963 g, 3,31 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) a 0 °C se le 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 más burbujeo. La mezcla enfriada se concentró por evaporación con N₂ seco y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ seco (10 ml). A la solución a 0 °C se le añadió una solución de diazometano en Et₂O (~0,6 M, 20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,54 g, 48 %).

Ejemplo 214E

4,4'-(trans-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)ditiazol-2-amina

Una solución del producto del Ejemplo 214D (0,50 g, 1,47 mmol) en Et₂O (10 ml) se trató gota a gota con bromuro de hidrógeno ac. al 48 % (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 Et₂O (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH (15 ml). A la solución resultante se le añadió tiourea (0,45 g, 5,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a aprox. 1 ml. Se añadió agua (10 ml) y el pH se neutralizó usando. NaHCO₃ ac. saturado. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (0,455 g, 77 %).

Ejemplo 214F

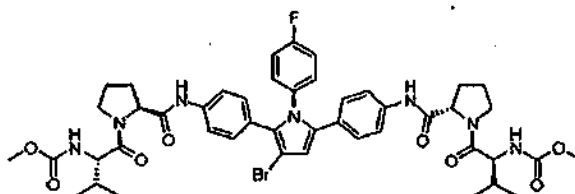
2,2'-(4,4'-(trans-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanediil)bis(oxometileno))dipirrolidin-1-carboxilato de (2S,2'S)-*tert*-butilo

Una mezcla del producto del Ejemplo 214E (0,2 g, 0,501 mmol), ácido (S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-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 una noche. La mezcla se repartió entre HCl ac. 1 N y EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de disolventes de EtOAc al 0-100 % en hexanos para dar el compuesto del título (0,28 g, 71 %) en forma de una mezcla de diastereómeros trans.

Ejemplo 214G

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(4,4'-((2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanediil)bis(oxometileno))bis(pirrolidin-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)pirrolidin-2,5-diil)bis(tiazol-4,2-diil)bis(azanediil)bis(oxometileno))bis(pirrolidin-2,1-diil)bis(3-metil-1-oxobutalle-2,1-diil)dicarbamato de dimetilo

Una solución del producto del Ejemplo 214F se agitó en HCl 2 N en dioxano (0,4 ml) durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se sometió al procedimiento descrito en el Ejemplo 10 para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros trans. RMN ¹H (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, 8H), 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, 1H), 5,08 - 5,17 (m, 2 H), 6,31 (t, J = 8,24 Hz, 2 H), 6,70 (d, J = 21,04 Hz, 2H), 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).

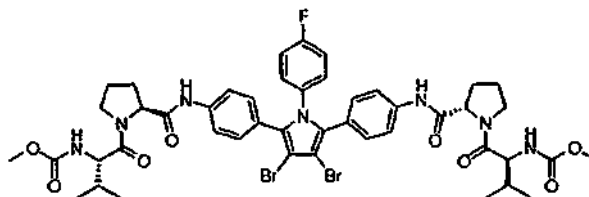


Ejemplo 215

[[3-bromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirrol-2,5-diil]bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-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) en CH₂Cl₂ (2,7 ml) se le añadió una mezcla de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (95 mg, 0,534 mmol) en CH₂Cl₂ (2,7 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida y se trituró con éter dietílico para proporcionar una mezcla de compuestos que se sometió a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de MeOH al 60-100 % en acetato amónico 10 mM para proporcionar el compuesto del título (84 mg, rendimiento del 17 %). RMN ¹H (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),

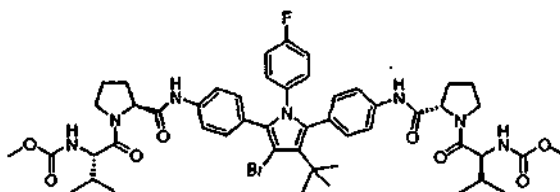
7,30 (d, $J = 7,7$, 2H), 7,15 - 7,03 (m, 6H), 6,98 (d, $J = 8,7$, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,01 (t, $J = 7,7$, 2H), 3,85 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,51 (s, 6H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 8H), 0,97 - 0,79 (m, 12H). EM (IEN; M+H) $m/z = 933$.



Ejemplo 216

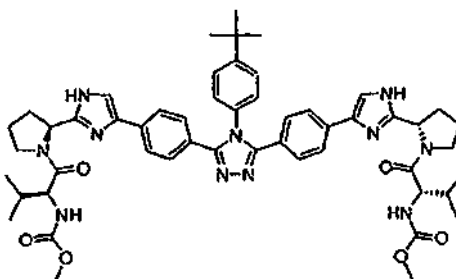
[(3,4-dibromo-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirrol-2,5-diil)]bis{benceno-4,1-diilcarbamoil(2*S*)pirrolidin-2,1-di-il[(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}biscarbamato de dimetilo

El compuesto del título se formó como un producto adicional en el Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 60-100 % MeOH en 10 mM acetato amónico para proporcionar el compuesto del título (125 mg, rendimiento del 23 %). RMN ^1H (base libre) (400 MHz, DMSO- D_6) δ 10,08 (s, 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). EM (IEN; M+H) $m/z = 1011$.



Ejemplo 217

El compuesto del título se formó como un subproducto en el Ejemplo 215. La mezcla de productos se sometió a purificación por HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de MeOH 60-100 % en acetato amónico 10 mM para proporcionar el compuesto del título (61 mg, rendimiento del 12 %). RMN ^1H (base libre) (400 MHz, DMSO- D_6) 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). EM (IEN; M+H) $m/z = 989$.



Ejemplo 218

{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(4-{4-[4-(4-*tert*-butilfenil)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il]fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]fenil)-1*H*-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-bromobenzóilo (1,120 g, 5 mmol) en piridina anhidra (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo (baño de aceite 135 °C) durante 6 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se vertió la mezcla en EtOH absoluto (100 ml) y

se enfrió en un congelador durante una noche para dar cristales de color blanco. Los sólidos se recogieron por filtración al vacío, se lavaron los sólidos con EtOH absoluto (2 x 5 ml) y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (953 mg, 48 %). RMN ¹H (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); EM (IEN-) *m/z* 395/397/399 (M-H)⁻ con dos bromos.

Ejemplo 218B

3,5-bis(4-bromofenil)-4-(4-*terc*-butilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol

En un matraz de fondo redondo y 10 l secado al horno, equipado con un septo y purgado con nitrógeno, se disolvió 4-*terc*-butilanilina (450 mg, 3,01 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de oxocloruro de fósforo (0,047 ml, 0,502 mmol) en anhidro 1,2-diclorobenceno (0,5 ml) se añadió lentamente en gota a gota de una jeringa hermética a gases. Después de que se completara la adición, se retiró el baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para formar la fosforil triamida *in situ* (la reacción se volvió progresivamente turbia). Después se añadió el producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), se reemplazó el septo por un condensador se reflujo, y se calentó la reacción en un baño de aceite a 200 °C durante 4 h. Se enfrió la solución de color pardo claro a temperatura ambiente, después se puso en un congelador durante 3 días y se recogió un sólido de color blanquecino (20 mg, subproducto de 4-bromo-N-(4-*terc*-butilfenil)benzamida) por filtración al vacío. El filtrado se trató con hexanos (~50 ml) y la solución turbia se enfrió en un congelador durante 30 min. Se recogió un sólido de color blanquecino (73 mg) por filtración al vacío y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria en una solución de producto en 1,2-diclorobenceno. El último se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, lecho de 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH₂Cl₂, EtOAc al 20 %/CH₂Cl₂ y EtOAc al 30 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (154 mg, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); EM (IEN+) *m/z* 510/512/514 (M+H)⁺ con dos bromos.

Ejemplo 218C

4-(4-*terc*-butilfenil)-3,5-bis((4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol

Se cargó en un matraz de fondo redondo y 25 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, con el producto del Ejemplo 218B (144,2 mg, 0,282 mmol), bis(pinacolato)diboro (215 mg, 0,846 mmol), acetato potásico (90 mg, 0,917 mmol) y dioxano anhidro (1,5 ml). Se roció la mezcla con nitrógeno durante 30 min, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (23,03 mg, 0,028 mmol), se roció de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se reemplazó el septo de goma por un tapón de vidrio, y se calentó en un baño de aceite (85 °C) durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través un lecho corto de Celite 545, se lavó el catalizador concienzudamente con CH₂Cl₂ y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria para dar un aceite de color pardo oscuro. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, 1:1 de EtOAc/CH₂Cl₂) para proporcionar un sólido de color beige oscuro (230 mg). Se repurificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, MeOH al 3 %/CH₂Cl₂) eluyendo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (171 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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); EM (IEN+) *m/z* 606 (M+H)⁺, 1211 (2M+H)⁺.

Ejemplo 218D

2,2'-(4,4'-(4,4'-(4-(4-*terc*-butilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3,5-diil)bis(4,1-fenileno))bis(1*H*-imidazol-4,2-diil))dipirrolidin-1-carboxilato de (2*S*,2'*S*)-*terc*-butilo

Se cargó un tubo para microondas purgado con nitrógeno (tamaño M, 5 ml) con el producto del Ejemplo 218C (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), después se añadió carbonato sódico ac. 1 M (0,706 ml, 0,706 mmol) y se roció la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (23,07 mg, 0,028 mmol), se roció de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se cerró herméticamente el tubo con un tapón corrugado de aluminio y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó la reacción en EtOAc (75 ml), se lavó con H₂O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color amarillo (330 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de 4 %, 6 %, 8 % y 10 % de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (135 mg, 58 %). EM (IEN+) *m/z* 824 (M+H)⁺.

Ejemplo 218E

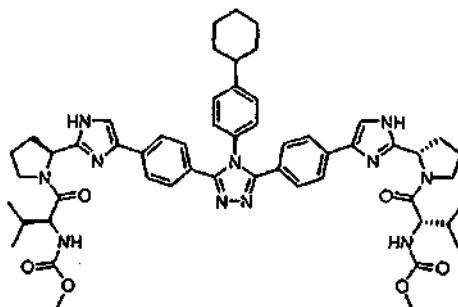
4-(4-*tert*-butilfenil)-3,5-bis(4-(2-((*S*)-pirrolidio-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol

- 5 Se disolvió el producto del Ejemplo 218D (131,5 mg, 0,160 mmol) en anhidro CH₂Cl₂ (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 12,85 mmol) y se agitó a 25 °C durante 30 min. Se retiró el disolvente por evaporación rotatoria, se recogió el residuo en iPrOH al 20 %/CHCl₃ (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (10 ml), se extrajo la fase acuosa con iPrOH al 20 %/CHCl₃ (2 x 25 ml), se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria. Se recogió el residuo en 1:5 v/v de CH₂Cl₂/hexanos y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño claro (114 mg). RMN ¹H (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, 4H), 3,70 - 3,86 (m, 1H), 4,12 - 4,22 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 4,01 Hz, 1H), 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); EM (IEN+) 624 (M+H)⁺; (IEN-) *m/z* 622 (M-H)⁻.

15 Ejemplo 218F

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

- 20 En un matraz de fondo redondo de 5 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, se disolvió el producto del Ejemplo 218E (50 mg, 0,080 mmol) en DMF anhidra (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente ácido (*S*)-2-(metoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (29,5 mg, 0,168 mmol), hidrato de HOBt (27,6 mg, 0,180 mmol), EDAC (35,3 mg, 0,180 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,035 ml, 0,321 mmol). Se agitó la solución a 25 °C durante 15 h. Se diluyó la reacción en EtOAc (50 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (25 ml), H₂O (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para dar un sólido de color blanquecino (72 mg). Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, columna Alltech Extract-Clean 10 g, gradiente de 6 % a 8 % de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (49 mg, 65 %). RMN ¹H (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, 4H), 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, 8H), 7,48 - 7,60 (m, 4H), 7,61 - 7,73 (m, 4 H), 11,77 - 12,21 (m, 2 H); EM (IEN+) *m/z* 939 (M+H)⁺.



35 Ejemplo 219

- 40 {(2*S'*)-1-[(2*S'*)-2-(4-{4-[4-(4-ciclohexilfenil)-5-(4-{2-[(2*S*)-1-{(2*S*)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1*H*-imidazol-4-il}fenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]fenil)-1*H*-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)-4*H*-1,2,4-triazol

- 45 En un matraz de fondo redondo y 10 l secado al horno, equipado con un septo y purgado con nitrógeno, 4-ciclohexilanilina (545 mg, 3,01 mmol) se disolvió en 1,2-diclorobenceno anhidro (1,5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de oxocloruro de fósforo (78 mg, 0,502 mmol) en 1,2-diclorobenceno anhidro (0,5 ml) se añadió lentamente en a gota a gota de una jeringa hermética a gases. La reacción se volvió un gel sólido inagitable; se retiró el baño de refrigeración, se añadió más cantidad de 1,2-diclorobenceno (0,5 ml), se sometió a ultrasonidos la mezcla y se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 1 h para formar la fosforil triamida *in situ*. Se añadió el producto del Ejemplo 218A (200 mg, 0,502 mmol), se reemplazó el septo por un condensador de reflujo y se calentó la reacción en un baño de aceite a 200 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se volvió rápidamente una solución de color oro homogénea después de reflujo. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3,8 cm x 15 cm, gradiente de CH₂Cl₂ a EtOAc al 20 %/CH₂Cl₂ a EtOAc al 40 %/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de

color blanco (201 mg, 74 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 1H) 1,35 - 1,50 (m, 4 H) 1,78 (d, J = 14,42 Hz, 1H) 1,84 - 1,98 (m, 4 H) 2,51 - 2,65 (m, 1H) 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); EM (IEN+) m/z 536/538540 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1072/1074/1076 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$ con dos bromos.

5 Ejemplo 219B

4-(4-ciclohexilfenil)-3,5-bis(4(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralan-2-il)fenil)-4*H*-1,2,4-triazol

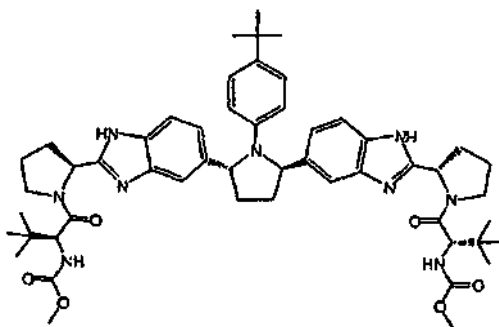
Se cargó un matraz de fondo redondo y 10 ml secado al horno, purgado con nitrógeno, con el producto del Ejemplo 219A (100 mg, 0,186 mmol), bis(pinocalato)diboro (142 mg, 0,558 mmol), acetato potásico (59,4 mg, 0,605 mmol) y dioxano anhidro (3 ml). Se roció la mezcla espesa de color blanco con nitrógeno durante 30 min, se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (15,20 mg, 0,019 mmol), se roció de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se reemplazó el septo de goma por un tapón de vidrio y se calentó en un baño de aceite (85 °C). La reacción se volvió homogénea después de calentar y se oscureció con el tiempo a un color rojizo-pardo. Análisis TLC (SiO_2 , EtOAc al 50 %/ CH_2Cl_2). Después de 2 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se añadió más cantidad de bis(pinocalato)diboro (71 mg, ~1,5 equiv.) y acetato potásico (30 mg, ~1,75 equiv.), y se calentó durante 1 h a 85 °C. Se enfrió la reacción de color pardo a temperatura ambiente, se filtró al vacío a través un lecho corto de Celite 545, se lavaron los sólidos recogidos concienzudamente con CH_2Cl_2 y se concentró el filtrado por evaporación rotatoria para dar una espuma de color pardo. Se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, lecho de 10 g), eluyendo con EtOAc al 30 %/ CH_2Cl_2 para proporcionar el producto en forma de un aceite de color pardo claro (190 mg). Se repurificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna Alltech Extract-Clean, lecho de 10 g) eluyendo con MeOH al 3 %/ CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color beige claro (122 mg, 100 %). EM (IEN+) m/z 632 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1263 ($2\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Ejemplo 219C

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

Se cargó un tubo para microondas purgado con nitrógeno (tamaño M, 5 ml) con 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), después se añadió carbonato sódico ac. 1 M (0,467 ml, 0,467 mmol) y se roció la mezcla con nitrógeno durante 20 min. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (15,26 mg, 0,019 mmol), se roció de nuevo con nitrógeno durante 5 min, se cerró herméticamente el tubo con un tapón corrugado de aluminio y se calentó en un reactor de microondas (Personal Chemistry Emrys Creator) con agitación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó la reacción en EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro se filtró y se concentró por evaporación rotatoria hasta un sólido. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente por etapas de 5 % a 8 % a 10 % de MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño (72 mg) que fue ~85 % puro (2 impurezas principales). Se disolvió producto impuro en 1,5 ml de 1:1 v/v de MeOH/DMSO y se purificó por HPLC FI-C18 (Waters Prep LC, Módulo 40 mm con cartucho Prep Pak de Nova Pak HR C_{18} 6 μm de 40 x 100 mm) eluyendo con un gradiente de 30 min de 95:5 de TFA al 0,1 % en $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$ a 25:75 de TFA al 0,1 % en $\text{H}_2\text{O}/\text{AcCN}$, después 10 min a AcCN 100 % a 20 ml/min. Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotatoria (baño de agua 35 °C) a un pequeño volumen, se repartió entre iPrOH al 20 %/ CHCl_3 (50 ml) y NaHCO_3 ac. sat. (15 ml), las capas se separaron, se secó el extracto orgánico sobre MgSO_4 anhidro se filtró y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34,5 mg, 19 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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, 4H) 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); EM (IEN+) m/z 965 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

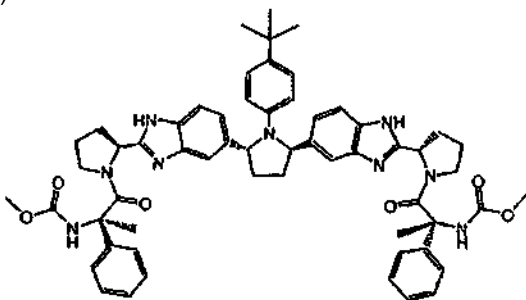
Los Ejemplos 220-308 se prepararon de una manera análoga de acuerdo con los métodos y condiciones ilustradas en los esquemas y ejemplos anteriores.



Ejemplo 220

- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

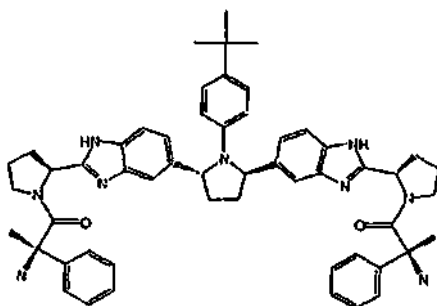
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (d, *J* = 13,55 Hz, 18 H), 1,07 (s, 9 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,09 (m, 4 H), 2,10 - 2,26 (m, 4 H), 2,54 - 2,62 (m, 2 H), 3,55 (s, 6 H), 3,74 - 3,90 (m, 4 H), 4,23 (dd, *J* = 8,78, 4,55 Hz, 2H), 5,09 - 5,23 (m, 2 H), 5,31 - 5,43 (m, 2 H), 6,26 (d, *J* = 8,89 Hz, 2 H), 6,84 - 6,97 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 8,29, 2,55 Hz, 2 H), 7,12 (t, *J* = 9,43 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1H), 7,30 (s, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H), 12,02 (s, 2H); EM (IEN+) *m/z* 916 (M+H)⁺.



15 Ejemplo 221

20 ([[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis {1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil}[(2R)-1-oxo-2-fenilpropano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,10 (m, 9H), 1,49 - 1,58 (m, 2 H), 1,67 (d, *J* = 16,70 Hz, 6 H), 1,70 - 1,95 (m, 4H), 2,04 (s, 3 H), 2,35 - 2,43 (m, 1H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 1H), 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, 1H), 7,61 (s, 2 H), 12,10 (dos s, 2 H); EM (IEN+) *m/z* 984 (M+H)⁺.

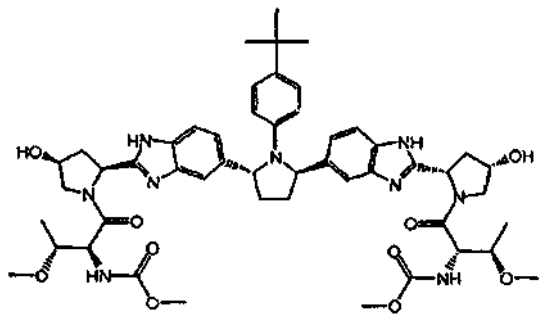


Ejemplo 222

- 30 (2R,2'R)-1,1'-[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1H-benzimidazol-5,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-di-il}] bis(2-amino-2-fenilpropano-1-ona)

35 RMN ¹H (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, 3H), 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, 6H); EM

(IEN+) m/z 868 (M+H)⁺.



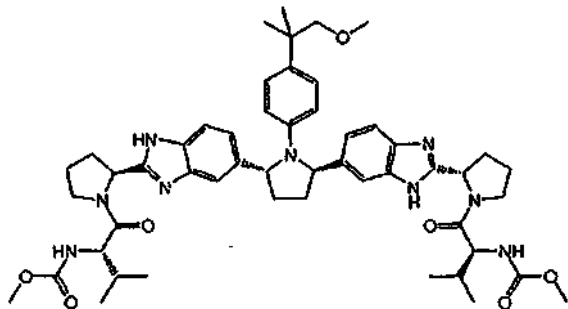
Ejemplo 223

5

{{(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-benzoimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}-4-hidroxipirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

10 RMN ¹H (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, 1H), 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, 1H), 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); EM (IEN+) m/z 952 (M+H)⁺.

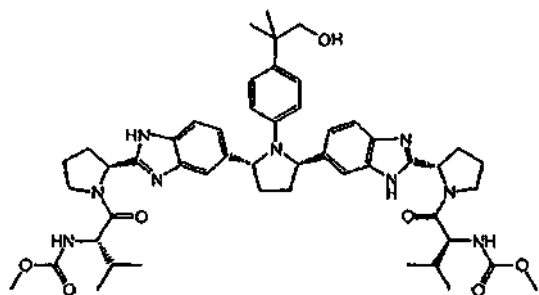
15



Ejemplo 224

20 {{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il)pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

25 RMN ¹H (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, 2H) 7,07 (t, *J* = 7,37 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,25 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 12,00 - 12,09 (m, 2 H); EM IEN+ 918.

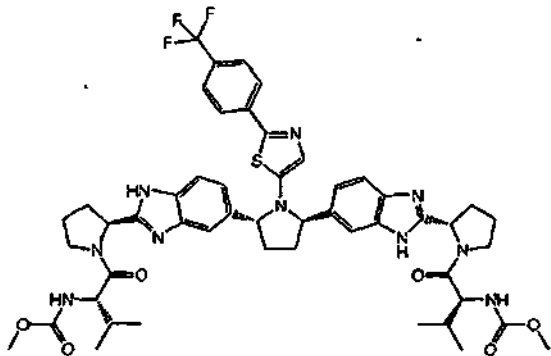


30

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-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

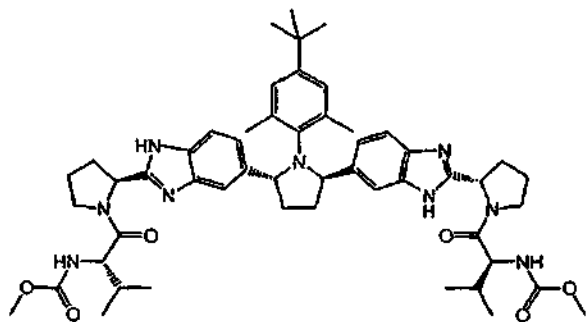
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,76 - 0,91 (m, 12 H) 1,01 (d, *J* = 2,60 Hz, 6 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,91 (dd, *J* = 14,42, 6,83 Hz, 2 H) 1,95 - 2,05 (m, 4 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 4 H) 4,11 (c, *J* = 4,77 Hz, 4 H) 4,42 (s, 1H) 5,09 - 5,17 (m, 2 H) 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, 1H) 7,26 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 11,99 - 12,06 (m, 2 H); EM IEN+ *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-benzoimidazol-5-il]-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

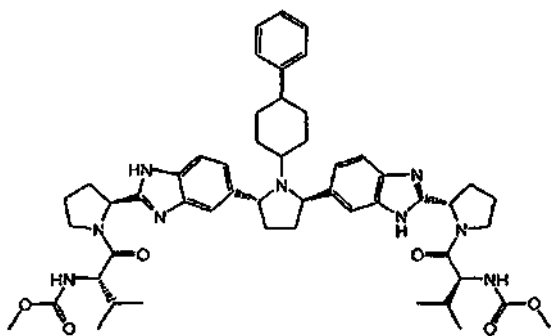
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,73 - 0,91 (m, 12 H) 1,79 - 1,95 (m, 4 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 3,43 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,88 (m, 4H) 4,01 - 4,10 (m, 2 H) 5,11 - 5,18 (m, 2 H) 5,32 - 5,41 (m, 2 H) 6,43 (s, 1H) 7,09 - 7,18 (m, 2H) 7,27 (dd, *J* = 8,24, 2,39 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,64 - 7,70 (m, 2H) 12,12 (s, 2 H); EM IEN+ *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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

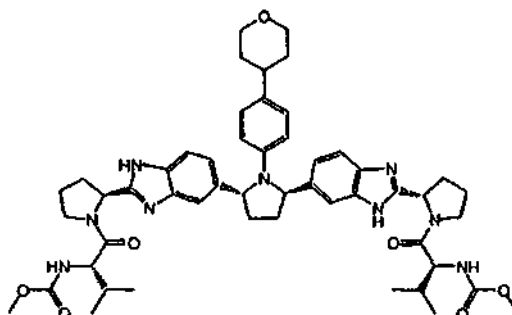
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,77 - 0,89 (m, 12 H) 1,02 (s, 9 H) 1,84 - 2,05 (m, 10 H) 2,13 - 2,19 (m, 4 H) 2,24 - 2,30 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,80 (s, 4 H) 4,04 (t, *J* = 8,08 Hz, 2 H) 5,07 - 5,14 (m, 2 H) 5,25 (s, 2 H) 6,61 (dd, *J* = 5,10, 2,71 Hz, 2 H) 7,06 (dd, *J* = 11,87, 8,51 Hz, 2 H) 7,20 - 7,37 (m, 6 H) 11,89 (s, 1H) 11,99 (s, 1H); EM IEN+ *m/z* 916,6 (M+H)⁺.



Ejemplo 228

- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1-(4-fenilciclohexil)pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 2H) 1,84-1,96 (m, 4H) 1,98-2,10 (m, 4H) 2,14-2,27 (m, 4H) 2,67-2,75 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 1H) 3,45 - 3,52 (m, 1H) 3,54 (s, 6 H) 3,78 - 3,91 (m, 4H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 4,64-4,73 (m, 2 H) 5,17 (d, *J* = 4,88 Hz, 2H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 7,09 (t, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 3H) 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); EM ESI⁺ *m/z* 914.

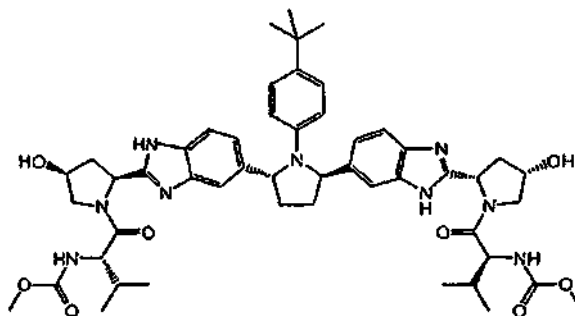


15

Ejemplo 229

- 20 {(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 2H) 5,09 - 5,17 (m, 2H) 5,32 - 5,39 (m, 2H) 6,26 (d, *J* = 8,67 Hz, 2 H) 6,72 - 6,81 (m, 2H) 7,06 (t, *J* = 7,64 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,26 - 7,31 (m, 3 H) 7,37 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 12,00 - 12,05 (m, 2 H); EM ESI⁺ *m/z* 917 (M+H)⁺.

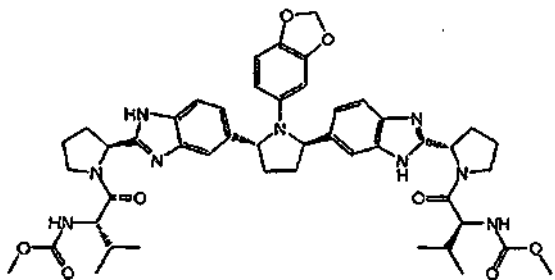


30

Ejemplo 230

5 $\{(2S)-1-[(2S,4S)-2-[6-[(2R,5R)-1-(4\text{-}i\text{-}tert\text{-}butilfenil)-5-[2-[(2S,4S)-4\text{-hidroxi-1-}\{(2S)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-3\text{-metilbutanoil}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-5-il}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-2-il}]-4\text{-hidroxipirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo}$

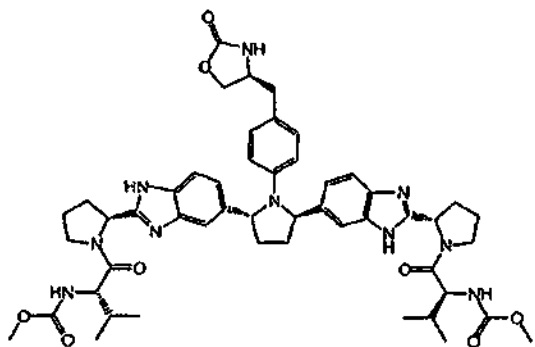
10 RMN 1H (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,67 - 0,91 (m, 12 H) 1,07 (s, 9H) 1,69 (d, J = 3,97 Hz, 2 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,01 (d, J = 13,12 Hz, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,67 (d, J = 10,07 Hz, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 4 H) 4,38 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,25 (d, J = 8,54 Hz, 2 H) 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); EM ES/MS+ m/z 920.



Ejemplo 231

15 $\{(2S)-1-[(2S)-2-[6-[(2R,5R)-1-(1,3\text{-benzodioxol-5-il})-5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-3\text{-metilbutanoil}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-5-il}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-2-il}]\text{pirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo}$

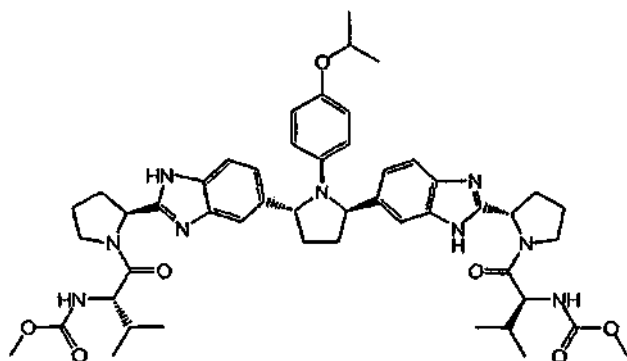
20 RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,78 - 0,91 (m, 12 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,14 - 2,24 (m, 4H) 3,29 (s, 2 H) 3,54 (s, 6H) 3,82 (s, 4 H) 4,05 - 4,11 (m, 2 H) 5,10 - 5,18 (m, 2 H) 5,29 - 5,36 (m, 2 H) 5,66 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 5,70 - 5,75 (m, 2 H) 5,99 (d, J = 2,28 Hz, 1H) 6,45 - 6,51 (m, 1H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (s, 1H) 7,31 (d, J = 6,40 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 12,03 (s, 2 H); EM TFA+ m/z 876,8 ($M+H$) $^+$.



Ejemplo 232

30 $\{(2S)-1-[(2S)-2-[6-[(2R,5R)-5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(\text{metoxicarbonil})\text{amino}]-3\text{-metilbutanoil}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-5-il}]-1-(4-[(4S)-2\text{-oxo-1,3-oxazolidin-4-il}]\text{metil})\text{fenil}]\text{pirrolidin-2-il}]-1H\text{-benzoimidazol-2-il}]\text{pirrolidin-1-il}]-3\text{-metil-1-oxobutan-2-il}]\text{carbamato de metilo}$

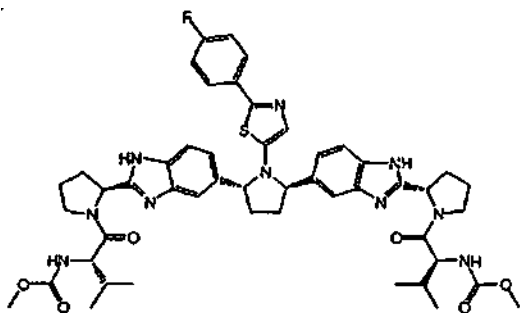
35 RMN 1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0,77 - 0,92 (m, 12 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 6 H) 2,13 - 2,26 (m, 4 H) 2,55 - 2,65 (m, 2 H) 3,25 - 3,33 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,75 - 3,87 (m, 6 H) 4,05 - 4,17 (m, 3 H) 5,09 - 5,19 (m, 2 H) 5,36 (d, J = 5,10 Hz, 2 H) 6,27 (d, J = 8,57 Hz, 2 H) 6,71 - 6,79 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 9,60 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,27 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,63 (s, 1H) 12,03 (s, 2 H); EM IEN+ m/z 931,5 ($M+H$) $^+$.



Ejemplo 233

5 {(2S)-1-[(2S)-2-(6-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]-1-[4-(propan-2-iloxy)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,76 - 0,89 (m, 12H) 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, 4H) 4,05 (t, J = 8,40 Hz, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 1H) 5,08 - 5,20 (m, 2 H) 5,32 (d, J = 5,31 Hz, 2 H) 6,23 (d, J = 9,00 Hz, 2H) 6,45 - 6,55 (m, 2 H) 7,05 (t, J = 8,19 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,37 (d, J = 8,24 Hz, 1H) 7,44 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 12,02 (d, J = 4,55 Hz, 2 H); EM IEN+ m/z 890,4 (M+H)⁺.

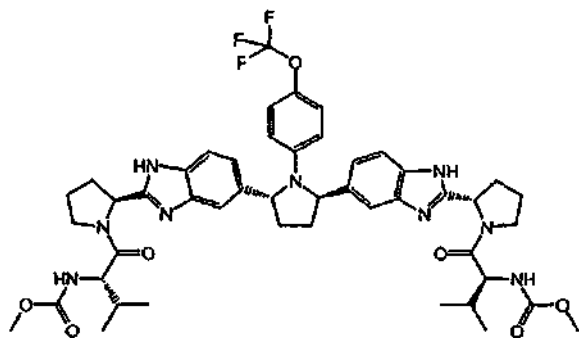


15

Ejemplo 234

20 {(2S)-1-[(2S)-2-(5-[(2R,5R)-1-[2-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 1H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 12,10 (s, 2 H); EM IEN+ m/z 933,4 (M+H)⁺.

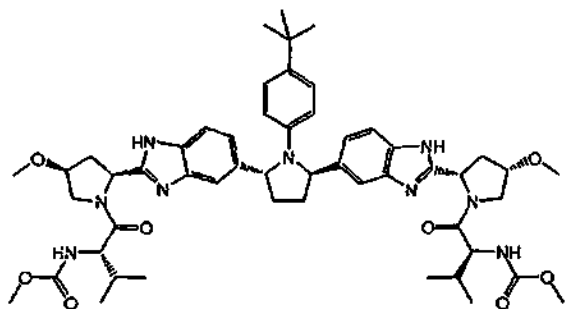


30 Ejemplo 235

{(2S)-1-[(2S)-2-(S-((2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-5-il]-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

il)carbamato de metilo

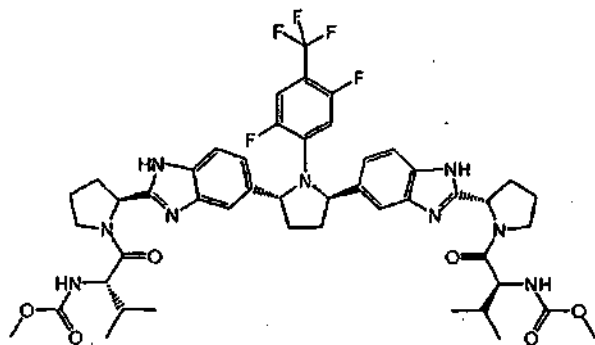
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,74 - 0,87 (m, 12 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,86 - 1,92 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,23 (m, 6H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,05 (t, $J = 8,84$ Hz, 2 H) 5,12 (t, $J = 7,05$ Hz, 2 H) 5,37 - 5,46 (m, 2H) 6,34 (d, $J = 9,11$ Hz, 2 H) 6,89 (c, $J = 7,30$ Hz, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (s, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,39 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H) 7,47 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H) 12,06 (d, $J = 17,02$ Hz, 2 H); EM IEN+ m/z 916,4 (M+H)⁺.



10 Ejemplo 236

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S,4S)-4-metoxi-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]-4-metoxipirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

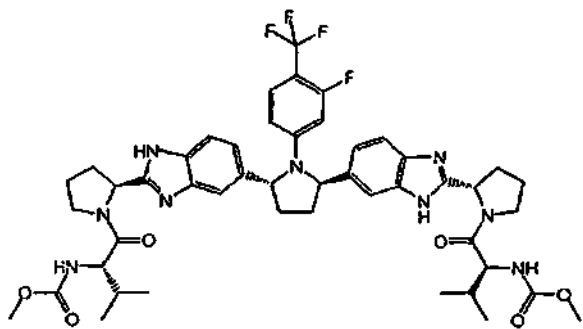
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,75 - 0,88 (m, 12 H) 1,07 (s, 9 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 1,88 - 2,00 (m, 4 H) 2,06 - 2,16 (m, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 3,25 (d, $J = 4,23$ Hz, 6 H) 3,54 (s, 6 H) 3,59 - 3,69 (m, 2 H) 4,02 - 4,13 (m, 4 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 5,11 (td, $J = 9,38, 6,51$ Hz, 2H) 5,35 (t, $J = 5,37$ Hz, 2H) 6,23 - 6,28 (m, 2H) 6,90 (d, $J = 8,89$ Hz, 2 H) 7,06 (d, $J = 10,19$ Hz, 2H) 7,22 (d, $J = 3,25$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 3H) 7,38 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H) 7,45 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H) 11,79 (d, $J = 18,32$ Hz, 2 H); EM IEN+ 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-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

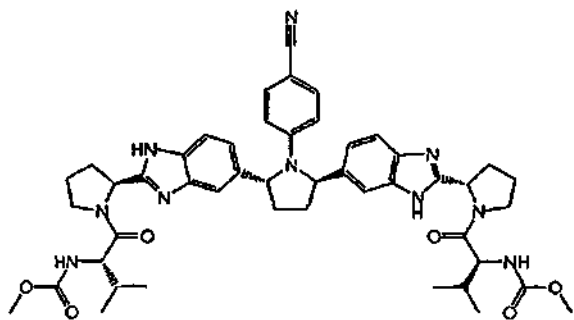
RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,74 - 1,83 (in, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 4 H) 2,13 - 2,25 (m, 4 H) 3,44 - 3,48 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,88 (m, 4 H) 4,06 (t, $J = 4,23$ Hz, 2 H) 5,10 - 5,16 (m, 2 H) 5,63 - 5,74 (m, 2H) 6,60 - 6,73 (m, 1H) 7,04 - 7,20 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 3H) 7,38 (d, $J = 8,46$ Hz, 1H) 7,46 (d, $J = 8,13$ Hz, 1H) 12,08 (d, $J = 27,11$ Hz, 2 H); EM IEN+ m/z 936,4 (M+H)⁺.



Ejemplo 238

5 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)ami-no]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 2H) 6,24 (dd, *J* = 8,24, 2,39 Hz, 2H) 7,04 - 7,11 (m, 2H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 (dd, *J* = 8,46, 3,69 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1H) 7,41 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,09 (dd, *J* = 15,72, 2,17 Hz, 2 H); EM IEN+ *m/z* 918,4 (M+H)⁺.



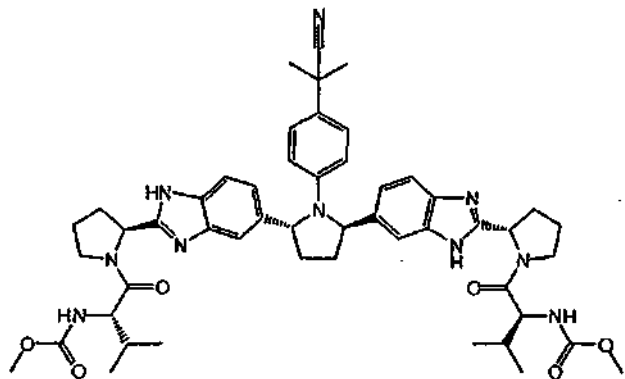
15

Ejemplo 239

20 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-cianofenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 1H) 7,25 - 7,34 (m, 5 H) 7,40 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,09 (s, 2 H); EM IEN+ *m/z* 857,4 (M+H)⁺.

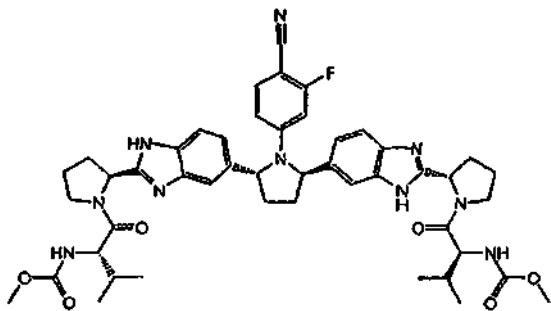
25



Ejemplo 240

{{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(2-cianopropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

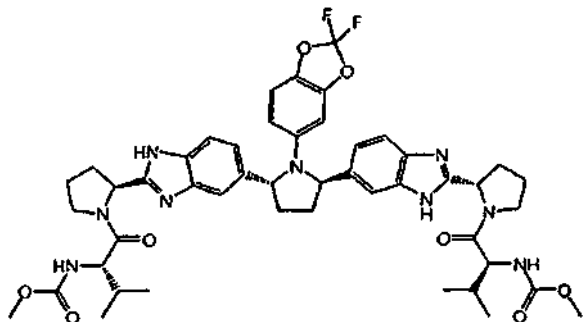
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,47 (s, 6 H) 1,67 - 1,76 (m, 2H) 1,85 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,03 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,85 (m, 4H) 4,05 (t, *J* = 8,46 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,37 - 5,45 (m, 2 H) 6,34 (d, *J* = 8,89 Hz, 2 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,07 (t, *J* = 8,35 Hz, 2 H) 7,21 (s, 1H) 7,28 (d, *J* = 10,52 Hz, 3H) 7,39 (d, *J* = 8,13 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 12,05 (d, *J* = 13,01 Hz, 2 H); EM IEN+ *m/z* 899,4 (M+H)⁺.



Ejemplo 241

{{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

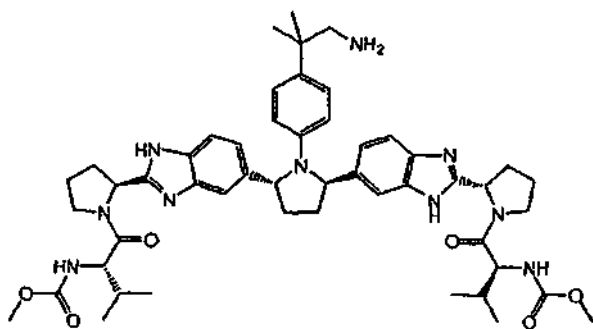
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,74 - 0,92 (m, 12 H) 1,74 (t, *J* = 9,00 Hz, 2 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,06 (m, 4 H) 2,15 - 2,25 (m, 4 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 3,54 (s, 6 H) 3,82 (s, 4 H) 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2H) 5,14 (d, *J* = 2,28 Hz, 2H) 5,55 (dd, *J* = 16,26, 6,07 Hz, 2 H) 6,18 - 6,33 (m, 2 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 7,23 (s, 1H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H) 7,42 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H) 7,49 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 12,10 (s, 2 H); EM IEN+ *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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

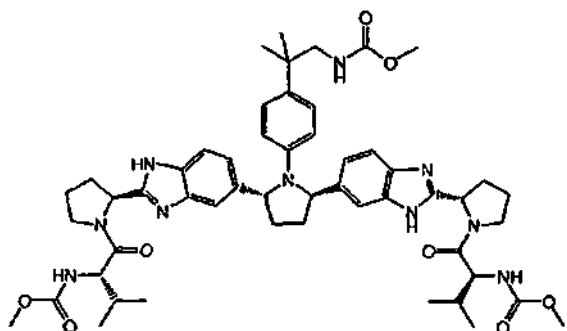
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,91 (dd, *J* = 14,26, 6,67 Hz, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 4 H) 2,14 - 2,24 (m, 4 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 3,53 (s, 6 H) 3,78 - 3,86 (m, 4H) 4,06 (t, *J* = 8,40 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 2 H) 5,36 - 5,44 (m, 2 H) 6,05 (dd, *J* = 9,11, 2,17 Hz, 1H) 6,29 (d, *J* = 2,60 Hz, 1H) 6,89 - 6,95 (m, 1H) 7,06 (t, *J* = 8,51 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 3H) 7,39 (d, *J* = 8,35 Hz, 1H) 7,47 (d, *J* = 7,59 Hz, 1H) 12,03 - 12,09 (m, 2 H); EM IEN+ *m/z* 912,8 (M+H)⁺.



Ejemplo 243

5 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil) amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d 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, 2H) 5,32 - 5,41 (m, 2H) 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, 1H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 12,02 (d, J = 19,63 Hz, 2 H); EM IEN+ m/z 903,4 (M+H)⁺.

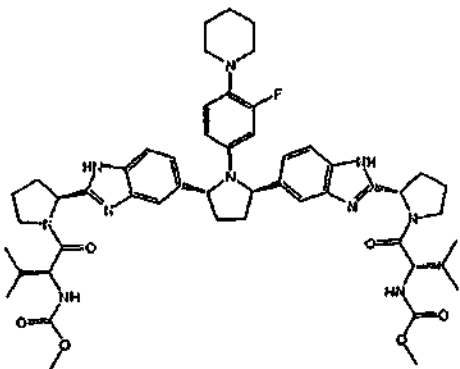


15

Ejemplo 244

20 (2-{4-[(2R,5R)-2-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-1-il]fenil}-2-metilpropil}carbamato de metilo

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) d ppm 0,75 - 0,91 (m, 12 H) 1,00 (d, J = 6,07 Hz, 6 H) 1,64 - 1,75 (m, 2H) 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, 3H) 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, 1H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,07 (t, J = 8,62 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1H) 7,26 - 7,33 (m, 3 H) 7,38 (d, J = 8,13 Hz, 1H) 7,45 (d, J = 8,57 Hz, 1H) 12,03 (d, J = 12,36 Hz, 2 H). EM IEN+ m/z 961,4 (M+H)⁺

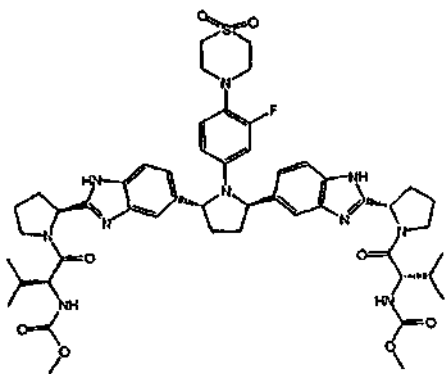


30

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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

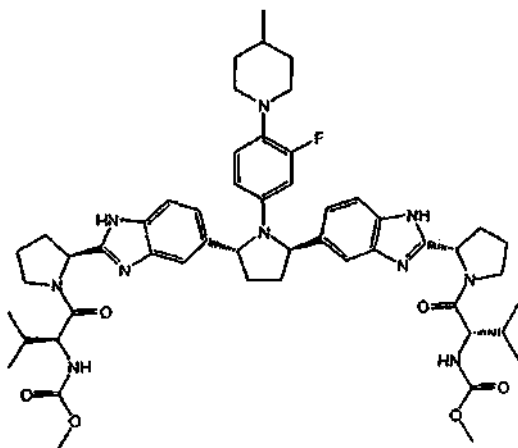
EM (IEN) m/z 934 (M+H)⁺



Ejemplo 246

{{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[4-(1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxi-carbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

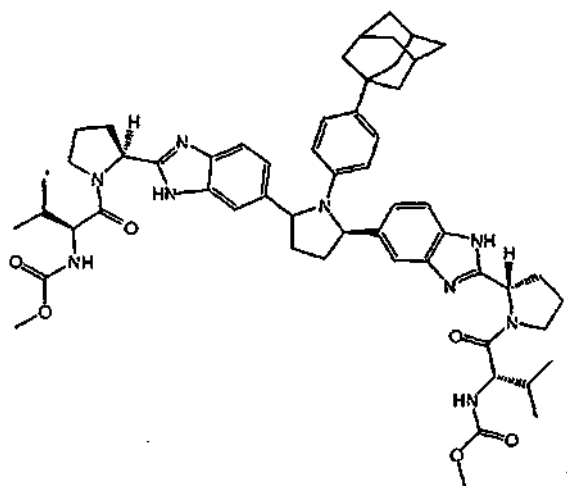
EM (IEN) m/z 984 (M+H)⁺



Ejemplo 247

{{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(4-metilpiperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbo-nil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

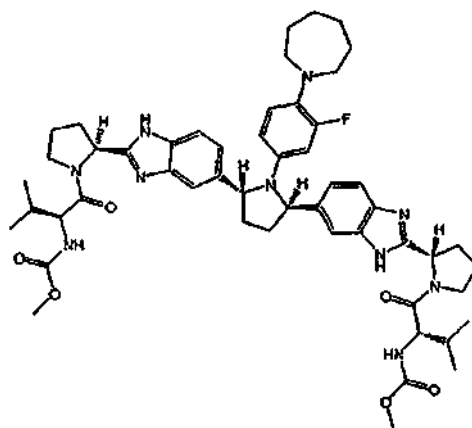
EM (IEN) m/z 948 (M+H)⁺



Ejemplo 248

5 {(2S)-1-[(2S)-2-(6-[(5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]-1-[4-(tricyclo[3,3,1,1~3,7~]dec-1-il)fenil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

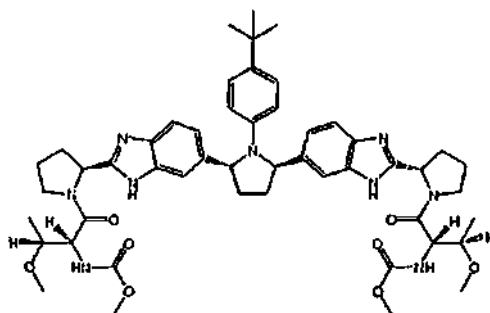
+IEN m/z (abundancia rel.) 967 (100, M+H)



Ejemplo 249

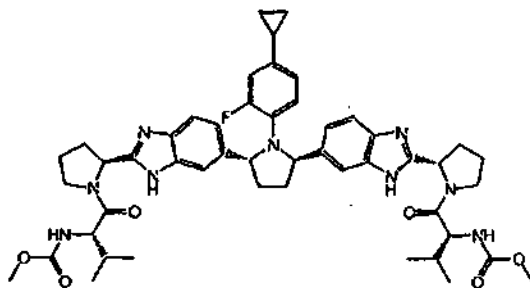
15 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(azepan-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

+IEN m/z (abundancia rel.) 948 (100, M+H)



Ejemplo 250

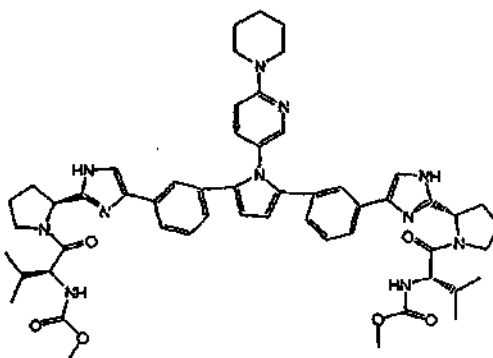
{(2S,3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-threonil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzoimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-y)-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

EM (IEN) 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-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

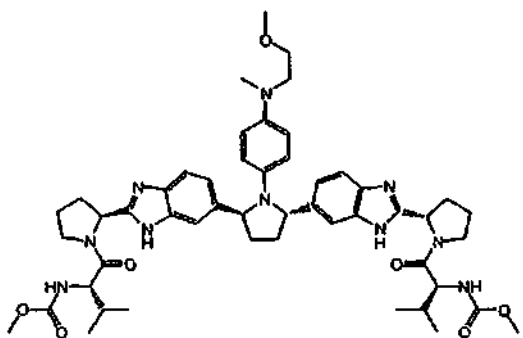
EM (IEN) m/z 890 (M+H)⁺.



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

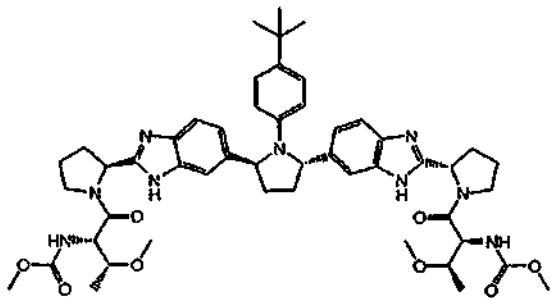
EM (IEN; M+H) m/z = 964,5.



Ejemplo 253

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2S,5S)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]-1-{4-[(2-metoxietil)(metil)amino]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

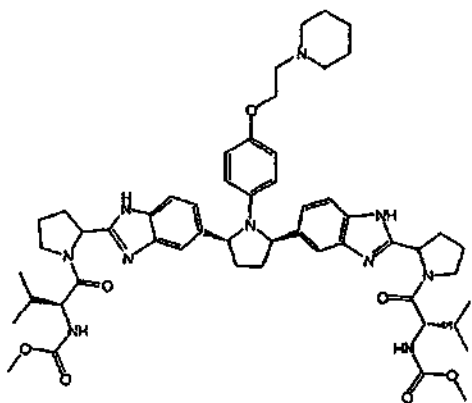
EM (IEN; M+H) m/z = 919,4



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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

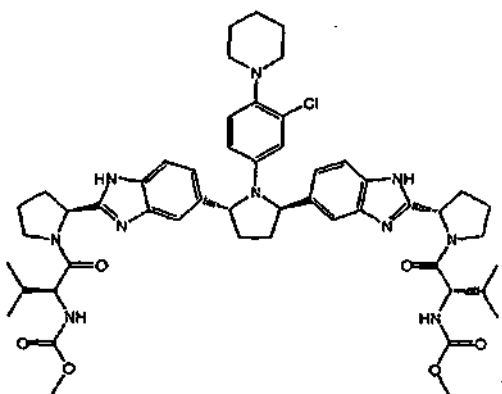
EM (IEN; M+H) m/z = 920,5



Ejemplo 255

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

EM (IEN; M+H) m/z = 959,6

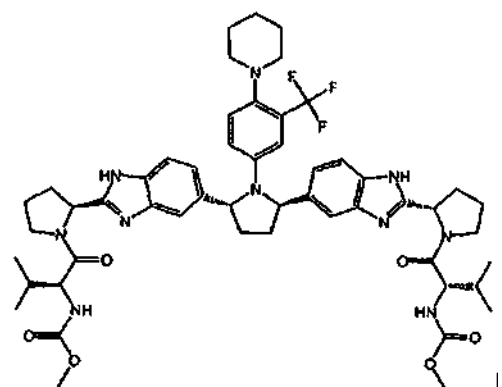


Ejemplo 256

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

(IEN+) m/z 949,5 (M+H)⁺

10



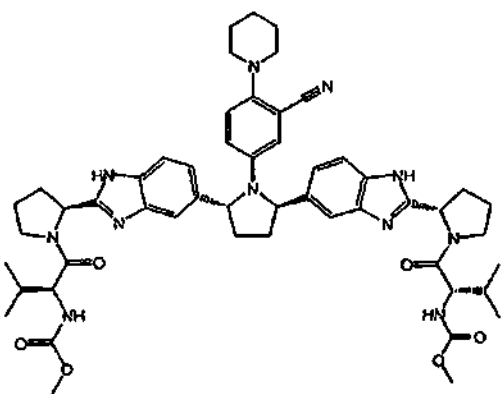
Ejemplo 257

15

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

(IEN+) m/z 983,5 (M+H)⁺

20

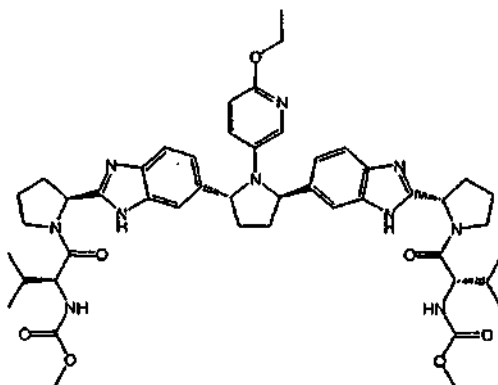


25

Ejemplo 258

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

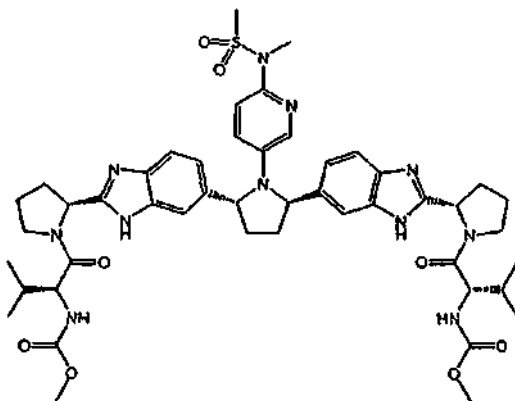
(IEN+) m/z 940,4 (M+H)⁺



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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

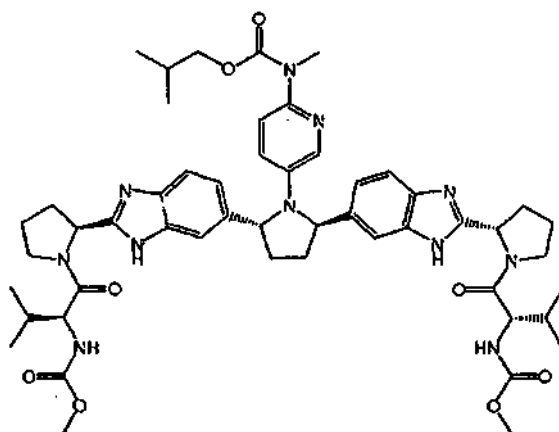
IEN+m/z 878(M+H)⁺



Ejemplo 260

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}-1-{6-[metil(metilsulfonil)amino]piridin-3-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

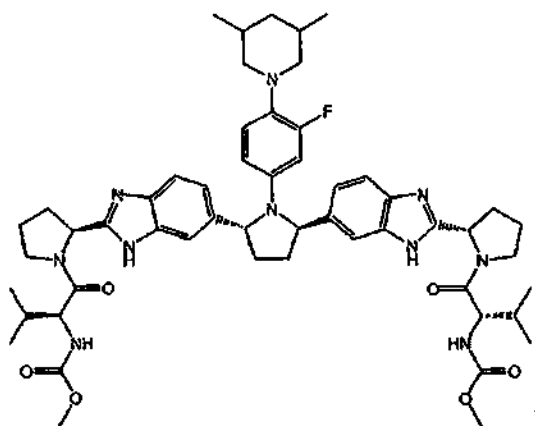
IEN+ m/z 940 (M+H)⁺



Ejemplo 261

- 5 {5-[(2R,5R)-2,5-bis(2-{(2S)-1-(N-(metoxycarbonyl)-L-valil)pirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-6-il)pirrolidin-1-il]piridin-2-il)metilcarbamato de 2-metilpropilo

IEN+m/z 963 (M+H)⁺

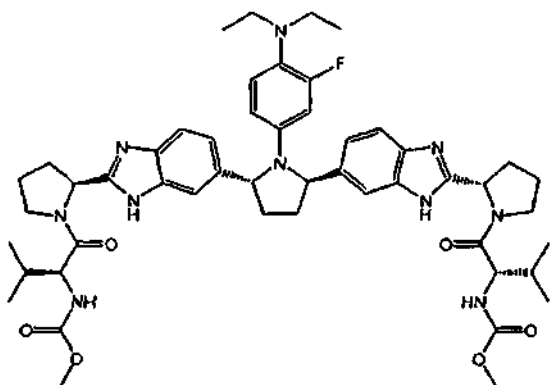


10

Ejemplo 262

- 15 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-3-fluorofenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

IEN+m/z 962 (M+H)⁺

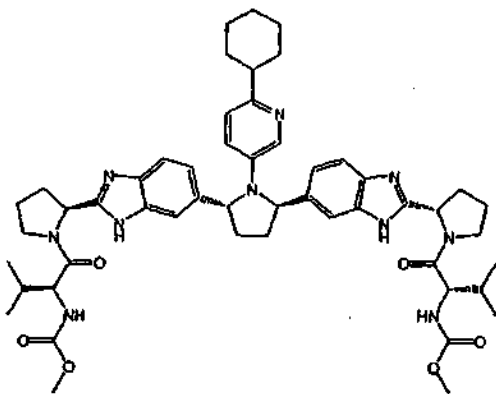


20

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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

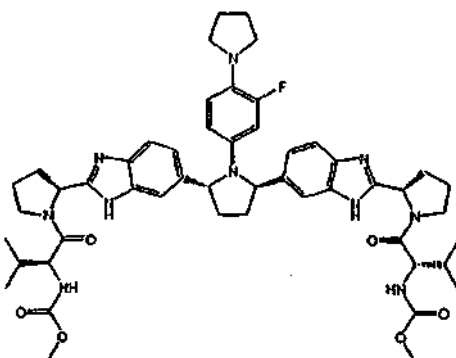
IEN+m/z 922 (M+H)⁺



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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

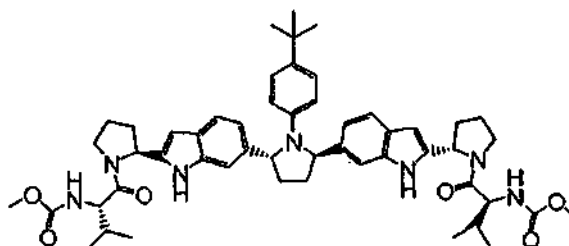
CL/EM m/z 916,4 método de TFA



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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

IEN+ (m/z): 919,4 (m+H)

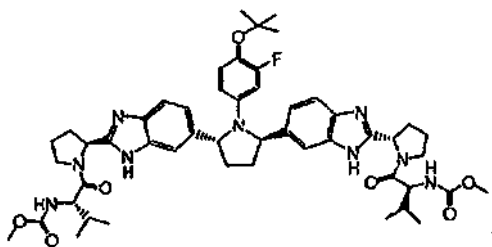


Ejemplo 266

{{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-indol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-indol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

5

m/z = 886,5 (CL/EM)

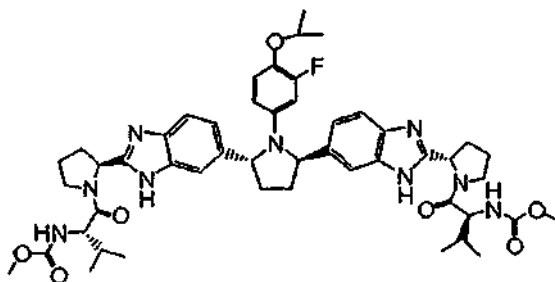


10 Ejemplo 267

{{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butoxi-3-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

15

(IEN; M+H) m/z = 922,4



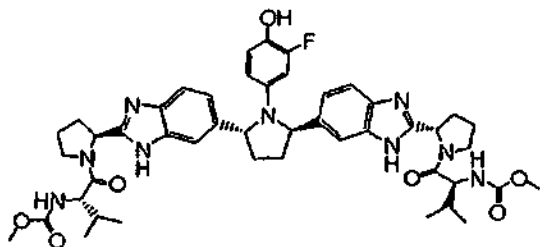
20

Ejemplo 268

{{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(propan-2-iloxi)fenil]-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxi-carbonil)amino]-3-metilbutanoil}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

25

(IEN; M+H) m/z = 908,5



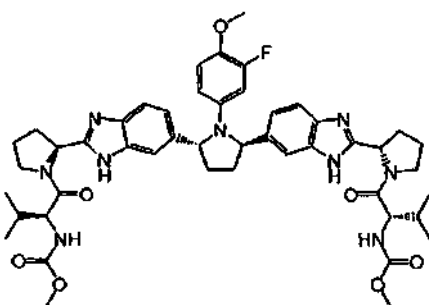
30

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]-1*H*-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

35

(IEN; M+H) m/z = 866,3

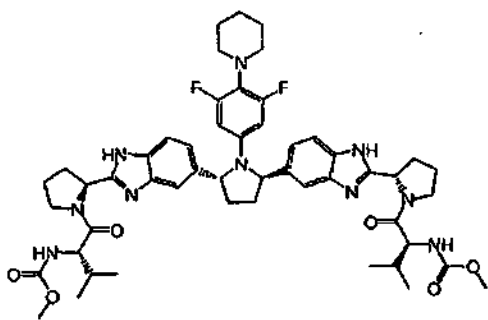


Ejemplo 270

- 5 {(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

(IEN; M+H) m/z = 880

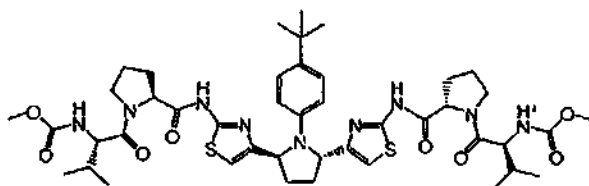
10



Ejemplo 271

- 15 {(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[3,5-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxycarbonyl)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,73 - 0,90 (m, 12 H) 1,32 - 2,28 (m, 20 H) 2,76 (s, 4H) 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, 1H) 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); EM (IEN; M+H) m/z = 951,5.

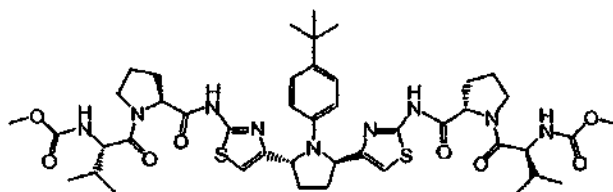


25

Ejemplo 272

30 {[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]}}biscarbamato de dimetilo

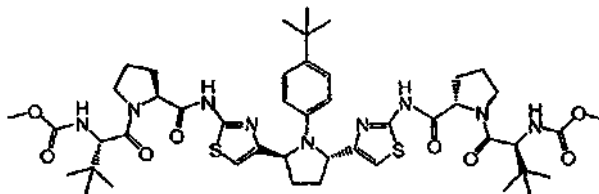
IEN m/z 908,4 (M+H)



Ejemplo 273

5 COC(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)NC(=O)Nc2nc(C3CC[C@H](N3)c4nc(C5CC[C@H](N5)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC)cs4)c6ccc(cc6)C(C)(C)C[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]]}biscarbamato de dimetilo

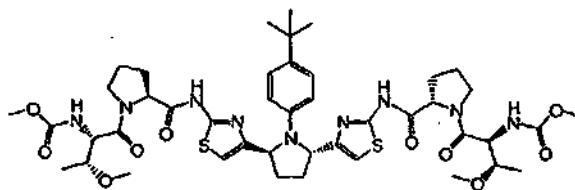
IEN m/z 908,4 (M+H)



Ejemplo 274

15 COC(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)NC(=O)Nc2nc(C3CC[C@H](N3)c4nc(C5CC[C@H](N5)C(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)OC)cs4)c6ccc(cc6)C(C)(C)C[[[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S)-3,3-dimetil-1-oxobutano-1,2-diil]]}biscarbamato de dimetilo

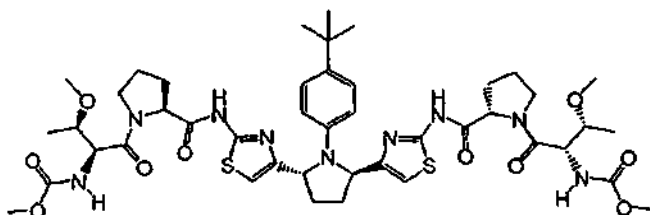
IEN m/z 936,5 (M+H)



Ejemplo 275

25 COC(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)NC(=O)Nc2nc(C3CC[C@H](N3)c4nc(C5CC[C@H](N5)C(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)OC)cs4)c6ccc(cc6)C(C)(C)C[[[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutano-1,2-diil]]}biscarbamato de dimetilo

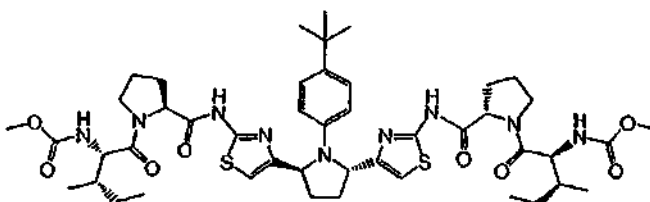
IEN m/z 940,5 (M+H)



Ejemplo 276

35 COC(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)N1CC[C@H](C1)C(=O)NC(=O)Nc2nc(C3CC[C@H](N3)c4nc(C5CC[C@H](N5)C(=O)N[C@@H](C(C)OC)C(=O)OC)cs4)c6ccc(cc6)C(C)(C)C[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il[(2S,3R)-3-metoxi-1-oxobutano-1,2-diil]]}biscarbamato de dimetilo

IEN m/z 940,5 (M+H)

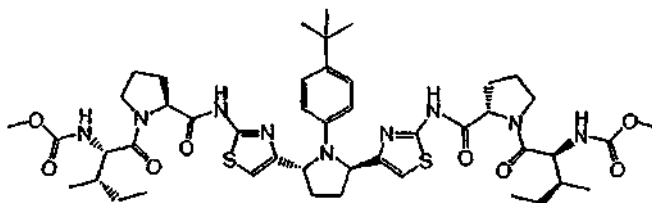


Ejemplo 277

[[[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il}[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentano-1,2-diil]]]biscarbamato de dimetilo

5

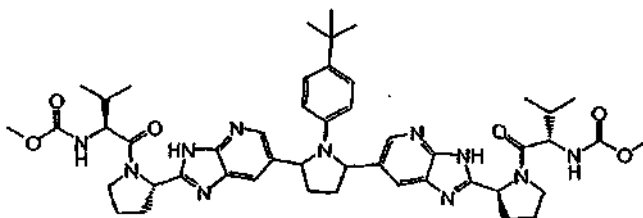
IEN m/z 936,5 (M+H)



10 Ejemplo 278

[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis{1,3-tiazol-4,2-diilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il}[(2S,3S)-3-metil-1-oxopentano-1,2-diil]]]biscarbamato de dimetilo

15 IEN m/z 936,5 (M+H)

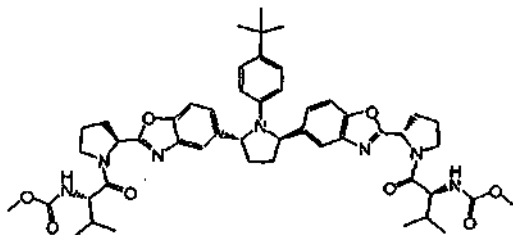


Ejemplo 279

20

{(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

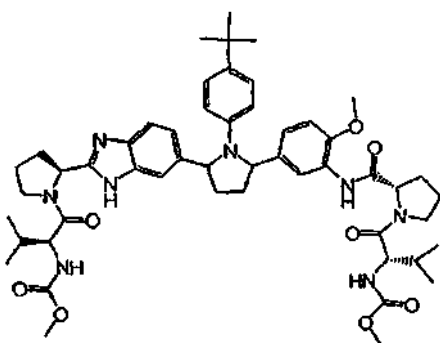
25 CLEM m/z 890 (M+H)



Ejemplo 280

30 {(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

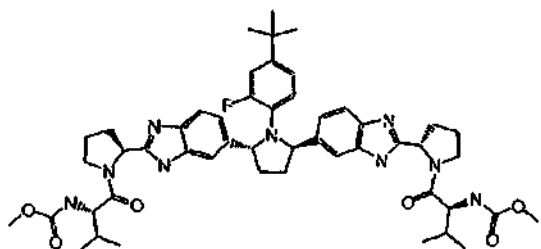
IEN+:(M+H): 890,5



Ejemplo 281

N-(metoxicarbonil)-L-valil-N-{5-[1-(4-*terc*-butilfenil)-5-(2-((2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-L-valil]pirrolidin-2-il)-1H-benzoimidazol-6-il)pirrolidin-2-il]-2-metoxifenil]-L-prolinamida

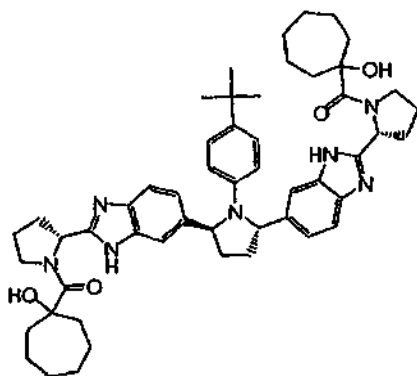
5 IEN+: (M+H): 921,5



10 Ejemplo 282

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butil-2-fluorofenil)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

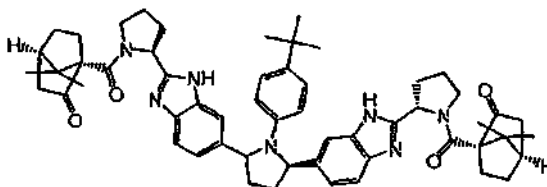
15 IEN+: (M+H): 906,4



20 Ejemplo 283

{[(2R,5R)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-hidroxicicloheptil)metanona]

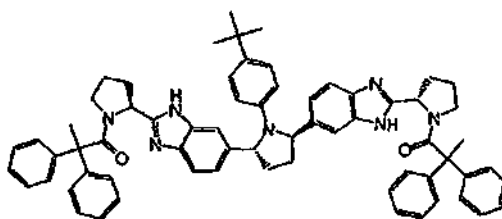
25 EM (IEN) ion positivo 854 (M+H)⁺.



30 Ejemplo 284

(1S,4R,1'S,4'R)-1,1'-{[(2R)-1-(4-*terc*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diilcarbonyl]}bis(7,7-dimetilbicio[2,2,1]heptan-2-ona)

35 EM (IEN) ion positivo 902 (M+H)⁺.

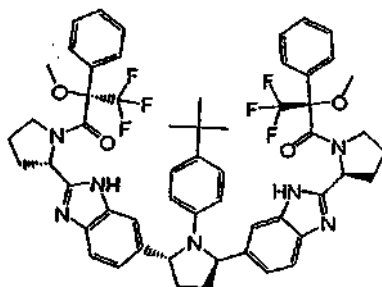


Ejemplo 285

- 5 1,1'-[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis (2,2-difenilpropan-1-ona)

EM (IEN) ion positivo (M+H)⁺. No se observó

- 10 EM (APCI) ion positivo 990 (M+H)⁺ observado

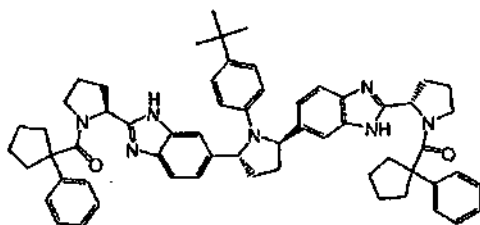


Ejemplo 286

- 15 (2S,2'S)-1,1'-[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

EM (IEN) ion positivo 1006 (M+H)⁺.

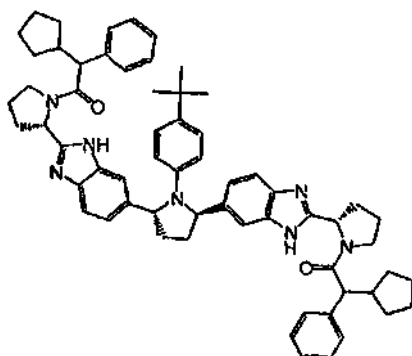
20



Ejemplo 287

- 25 {[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-fenil-ciclopentil)metanona]

EM (IEN) ion positivo 918,6 (M+H)⁺.



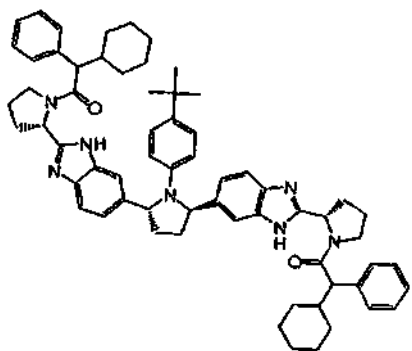
30

Ejemplo 288

1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil] }bis(2-ciclopentil-2-feniletanona)

5

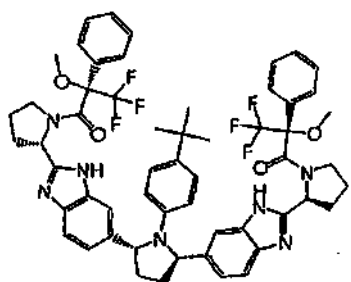
EM (IEN) ion positivo 946 (M+H)⁺.



10 Ejemplo 289

1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis(2-ciclohexil-2-feniletanona)

15 EM (IEN) ion positivo 974 (M+H)⁺.



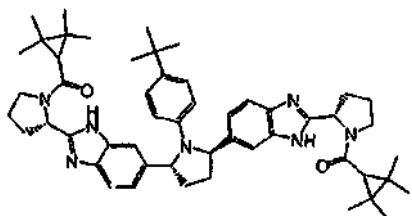
Ejemplo 290

20

(2R,2'R)-1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis(3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropan-1-ona)

EM (IEN) ion positivo 1006 (M+H)⁺.

25

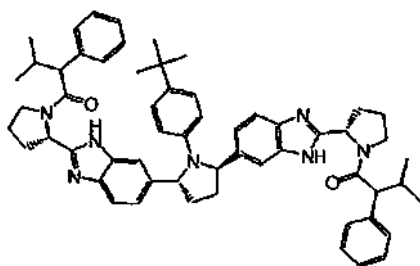


Ejemplo 291

30

[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis[(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona]

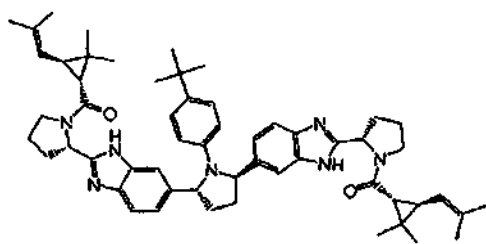
EM (IEN) ion positivo 822 (M+H)⁺.



Ejemplo 292

- 5 1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis(3-metil-2-fenilbutan-1-ona)

EM (IEN) ion positivo 893 (M+NH₄-H₂O)⁺.

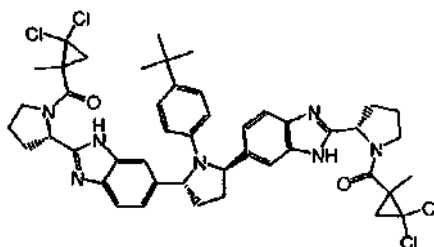


10

Ejemplo 293

- 15 {[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis{[(1R,3R)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-en-1-il)ciclopropil]metanona}

EM (IEN) ion positivo 874 (M+H)⁺.

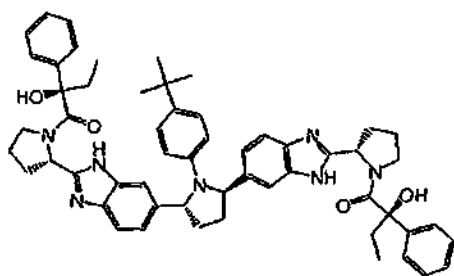


20

Ejemplo 294

- 25 {[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)metanona]

EM (IEN) ion positivo 874 (M+H)⁺.



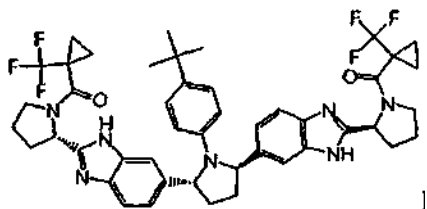
30

Ejemplo 295

(2R,2'R)-1,1'-[[[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]]bis(2-hidroxi-2-fenilbutan-1-ona)

5

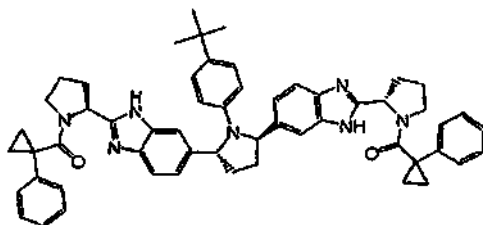
EM (IEN) ion positivo (M+H)⁺.



10 Ejemplo 296

{[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona}

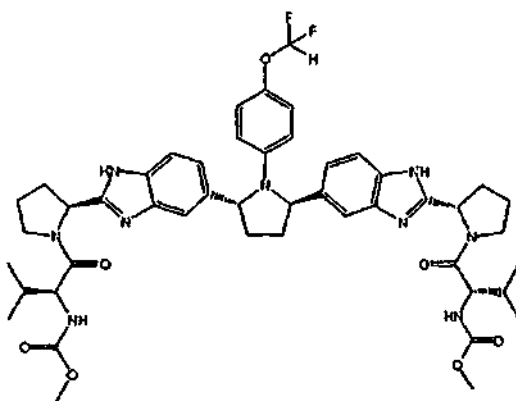
15 EM (IEN) ion positivo 846 (M+H)⁺.



20 Ejemplo 297

{[(2R,5R)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidin-2,5-diil]bis[1H-benzoimidazol-6,2-diil(2S)pirrolidin-2,1-diil]}bis[(1-fenilciclopropil)metanona]

25 EM (IEN) ion positivo 862,5 (M+H)⁺.

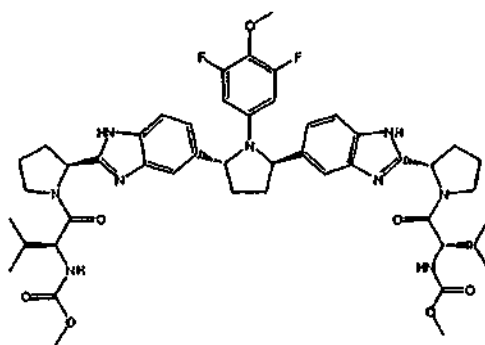


Ejemplo 298

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

(IEN+) m/z 898,4 (M+H)⁺

35

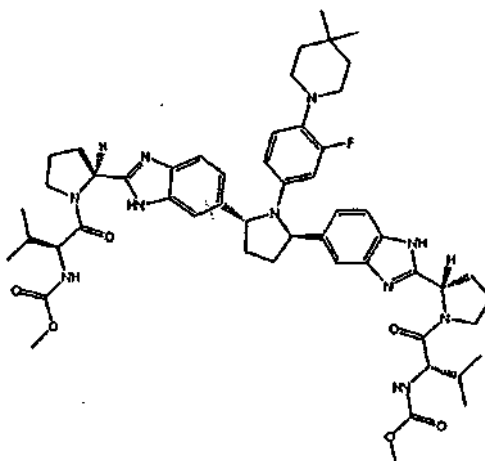


Ejemplo 299

- 5 {[(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-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

(IEN+) m/z 898,4 (M+H)⁺

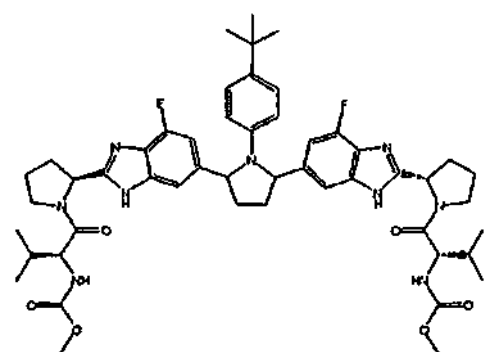
10



Ejemplo 300

- 15 [(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-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

20 EM +IEN m/z (abundancia rel.) 962 (100, M+H); RMN ¹H (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, 1H), 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).

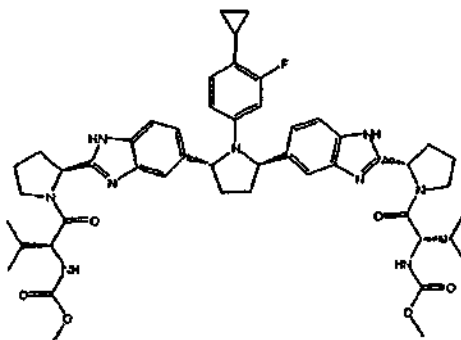


25

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-benzoimidazol-6-il}pirrolidin-2-il]-4-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

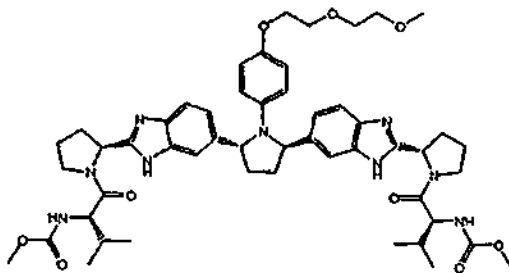
EM (IEN) m/z 924 (M+H)⁺



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-benzoimidazol-5-il}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

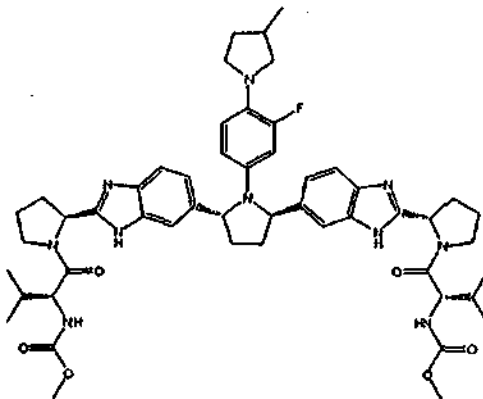
EM (IEN) m/z 891 (M+H)⁺



Ejemplo 303

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]-1-{4-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]fenil}pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo

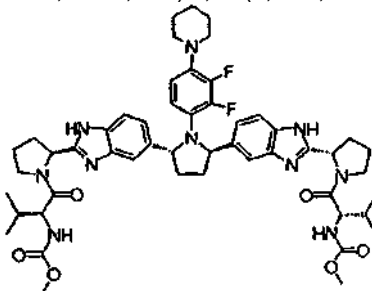
EM (IEN) m/z 950 (M+H)⁺, 948 (M-H)⁺.



Ejemplo 304

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[3-fluoro-4-(3-metilpirrolidin-1-il)fenil]-5-[2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbo-nil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

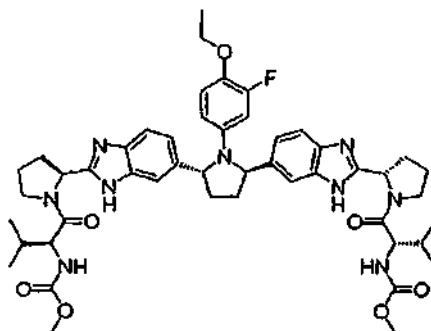
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,76 - 0,89 (m, 12 H) 0,95 (d, J = 6,72 Hz, 3 H) 1,62 - 1,72 (m, 2 H) 1,83 - 2,06 (m, 9 H) 2,09 - 2,24 (m, 6 H) 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 2,91 - 3,15 (m, 4 H) 3,52 (s, 6 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 4,05 (t, J = 8,35 Hz, 2 H) 5,08 - 5,17 (m, 2 H) 5,26 - 5,38 (m, 2 H) 5,97 - 6,10 (m, 2 H) 6,35 - 6,45 (m, 1H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 7,19 (s, 1H) 7,25 - 7,32 (m, 3 H) 7,36 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=7,92 Hz, 1H) 12,01 (s, 2H).



Ejemplo 305

{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-[2,3-difluoro-4-(piperidin-1-il)fenil]-5-[2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)ami-no]-3-metilbutanol]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

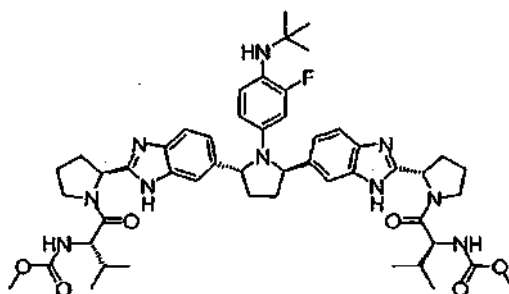
LEN+ (m/z): 951,5; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,74 - 0,90 (m, 12 H) 1,35 - 1,41 (m, 2 H) 1,44 - 1,51 (m, 4 H) 1,73 - 1,83 (m, 2 H) 1,86 - 2,02 (m, 6 H) 2,14 - 2,23 (m, 4 H) 2,59 - 2,72 (m, 6 H) 3,53 (s, 6 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 5,06 - 5,18 (m, 2 H) 5,46 - 5,56 (m, 2 H) 6,36 - 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-[(metoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il]carbamato de metilo

LEN+ (m/z): 894,4

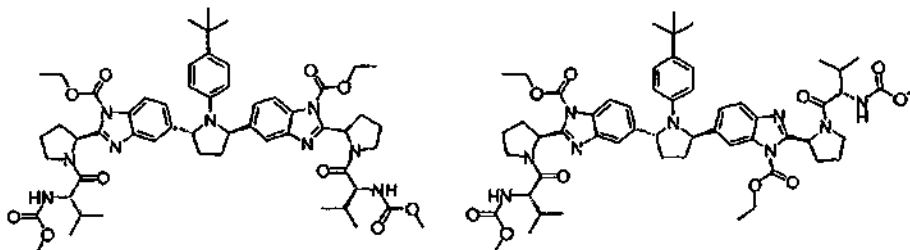


Ejemplo 307

{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-[4-(terc-butilamino)-3-fluorofenil]-5-[2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(metoxicarbonil)ami-no]-3-metilbutanoil]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-1H-benzoimidazol-2-il]pirrolidin-1-il]-3-metil-1-

oxobutan-2-il]carbamato de metilo

5 IEN+ (m/z): 922; RMN ¹H (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, 1H) 7,06 (t, *J* = 7,92 Hz, 2 H) 7,19 (s, 1H) 7,27 (d, *J* = 9,00 Hz, 3 H) 7,38 (d, *J* = 8,24 Hz, 1H) 7,46 (d, *J* = 8,13 Hz, 1 H) 12,00 (s, 1 H) 12,08 (s, 1 H)



Ejemplo 308

10 5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-[(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-5-il]pirrolidin-2-il]-2-{1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzoimidazol-1-carboxilato de etilo y

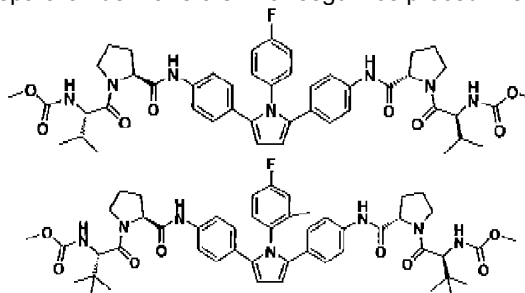
15 5-[(2*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilfenil)-5-[1-(etoxicarbonil)-2-[(2*S*)-1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]pirrolidin-2-il]-1*H*-benzoimidazol-6-il]pirrolidin-2-il]-2-{1-[*N*-(metoxicarbonil)-*L*-valil]pirrolidin-2-il}-1*H*-benzoimidazol-1-carboxilato de etilo

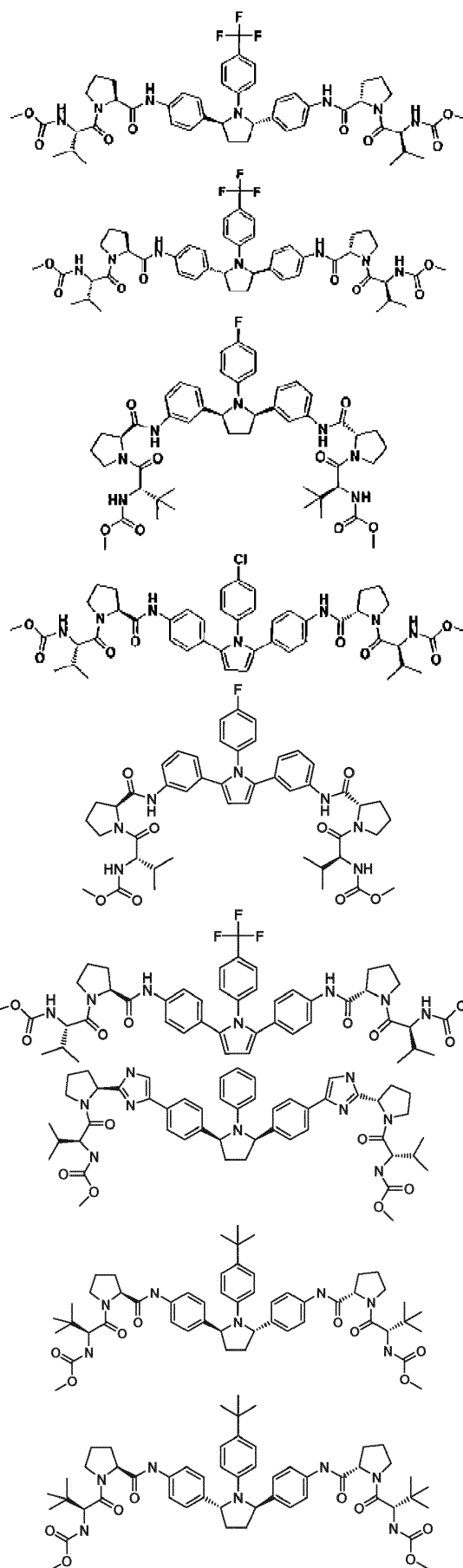
20 IEN+ (m/z): 1032,5; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0,70 - 1,04 (m, 12 H) 1,08 (s, 9 H) 1,33 - 1,46 (m, 6 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 1,81 - 2,13 (m, 8 H) 2,20 - 2,28 (m, 2 H) 2,55-2,62 (m, 2 H) 3,53 (d, *J* = 4,23 Hz, 6 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,04 - 4,13 (m, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 4 H) 5,38 - 5,49 (m, 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)

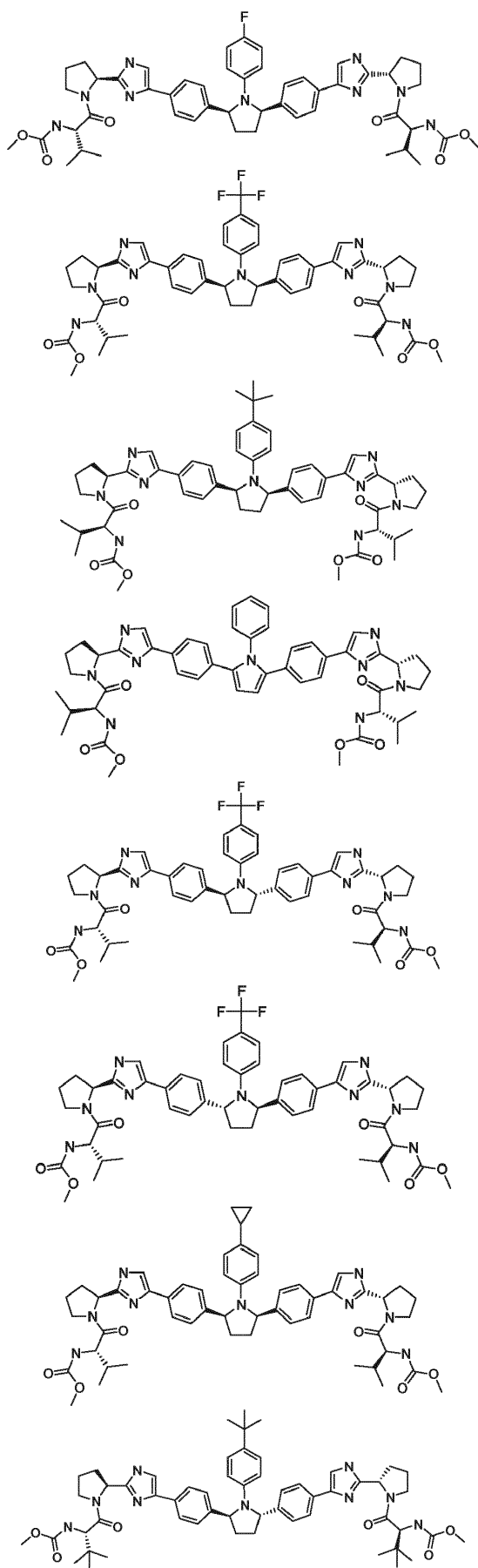
25 Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 52, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 74, 75, 76, 77, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 109, 110, 111, 112, 113, 117, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 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 CE₅₀ menor de aproximadamente 0,1 nM en los ensayos de replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5 %. Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 51, 55, 56, 57, 70, 71, 72, 73, 78, 98, 100, 108, 114, 115, 116b, 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 CE₅₀ de aproximadamente 0,1 a

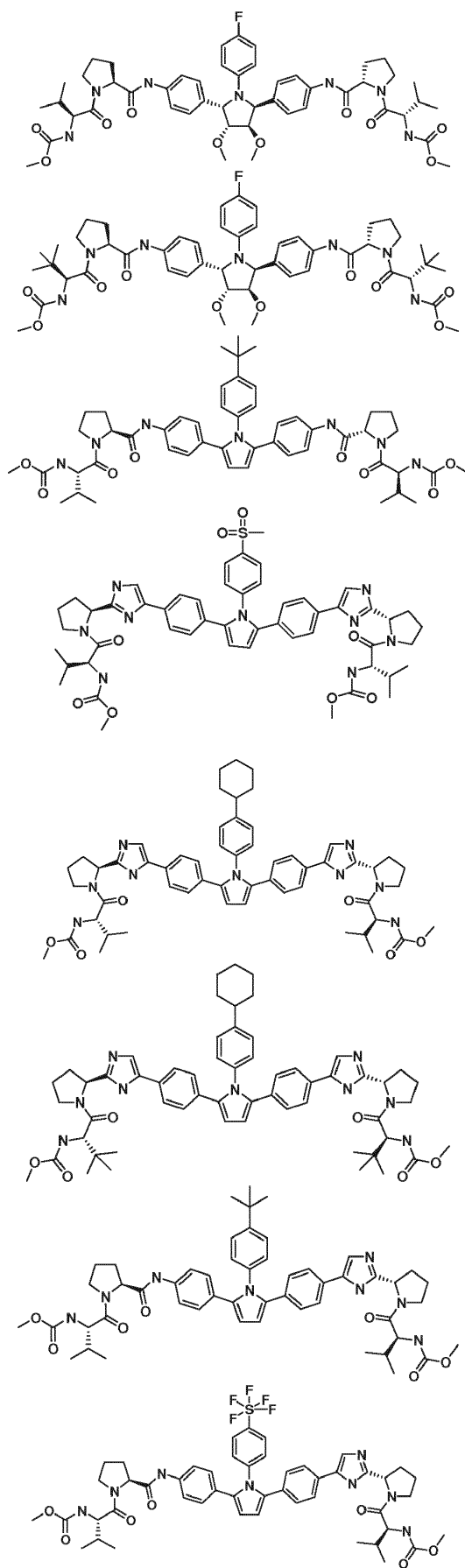
40 La presente divulgación también contempla las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1-308, así como las sales farmacéuticamente aceptables de cada compuesto descrito posteriormente en el presente documento.

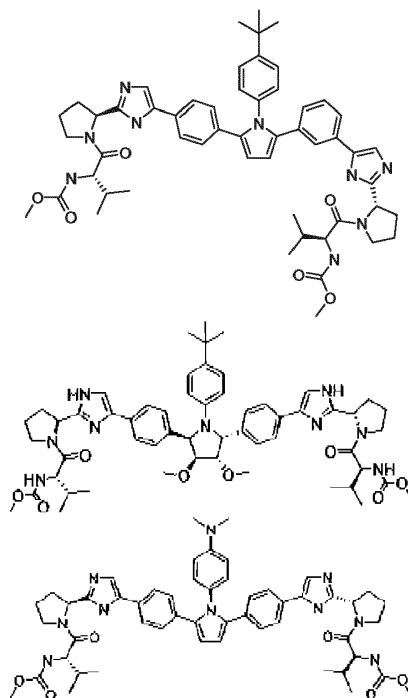
Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar según los procedimientos descritos anteriormente:







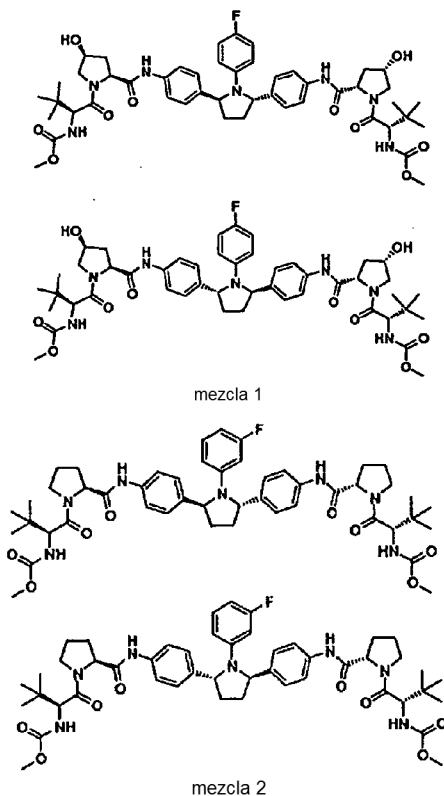


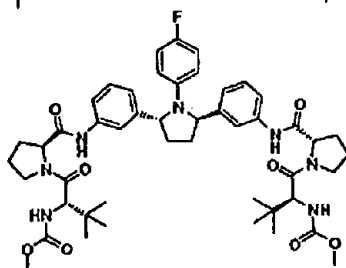
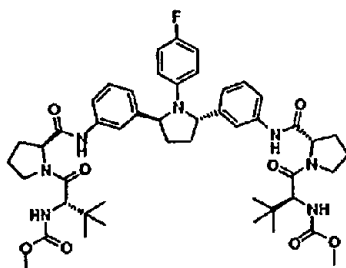


- 5 Cuando cada uno de los compuestos anteriores se ensayaron utilizando ensayos de replicón 1b-Con1 del VHC, en presencia de FBS al 5 %, mostraron un valor de CE_{50} menor de 1 nM.

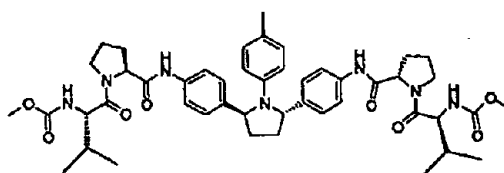
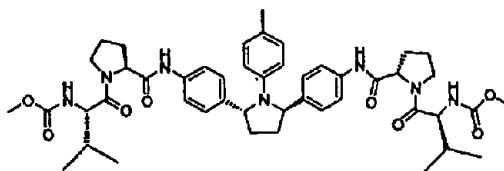
Además, se prepararon las siguientes mezclas de estereoisómeros según procedimientos similares a los descritos anteriormente, en las que cada compuesto de cada mezcla de estereoisómeros se puede aislar fácilmente utilizando cromatografía quiral u otros métodos adecuados como aprecian los expertos en la técnica y, por tanto, la presente divulgación también presenta cada compuesto en estas mezclas de estereoisómeros:

10

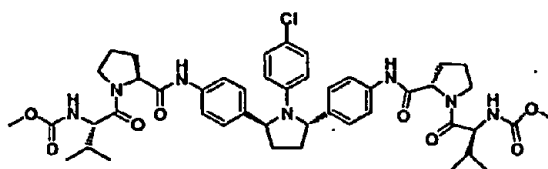
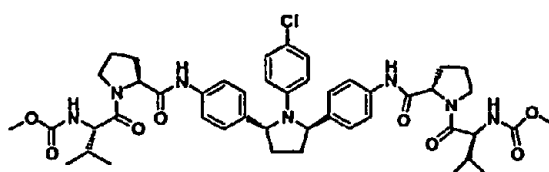




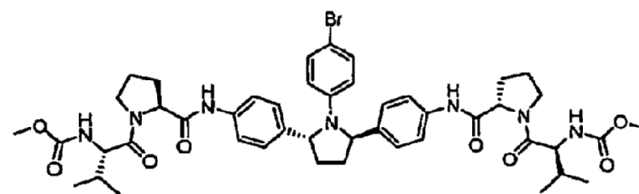
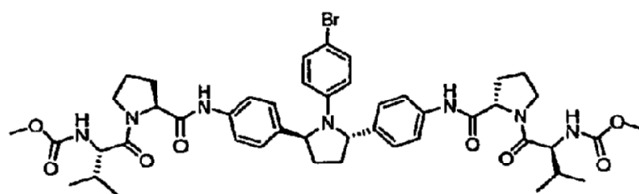
mezcla 3



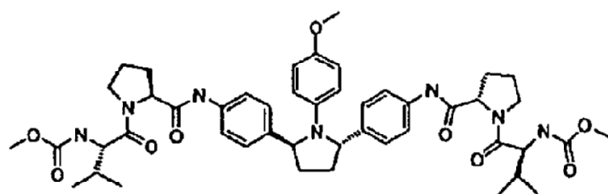
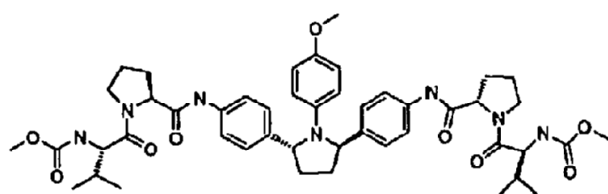
mezcla 4



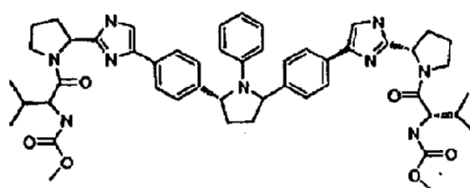
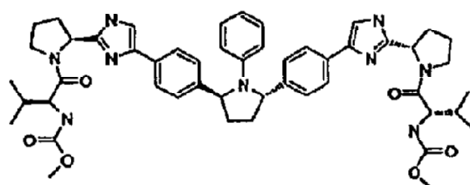
mezcla 5



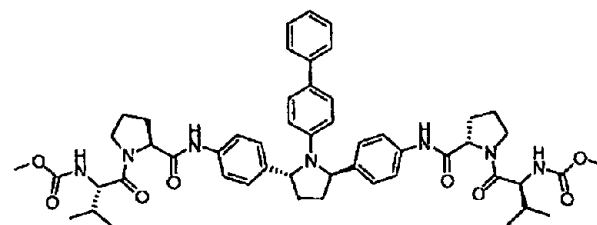
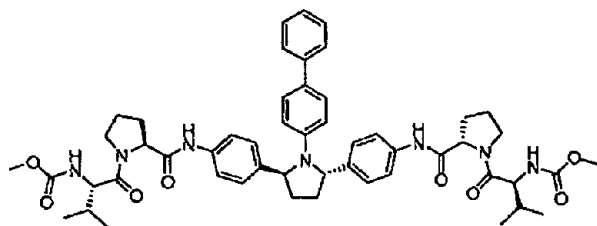
mezcla 6



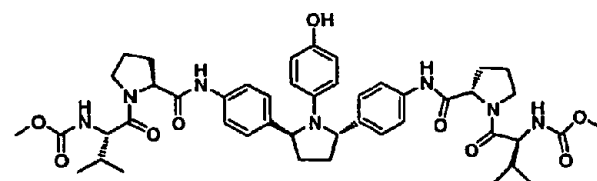
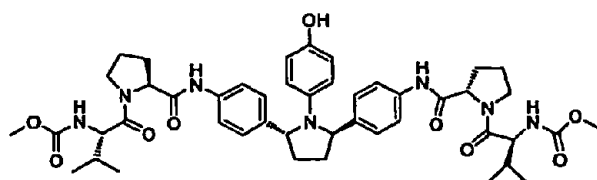
mezcla 8



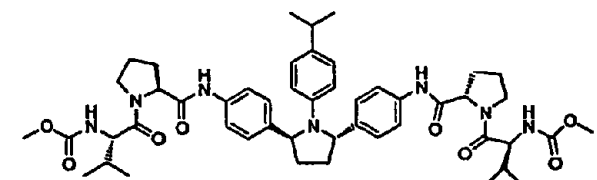
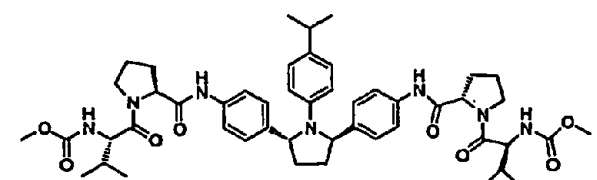
mezcla 9



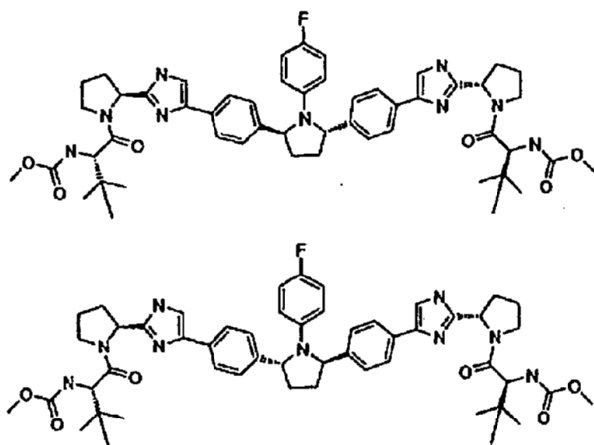
mezcla 10



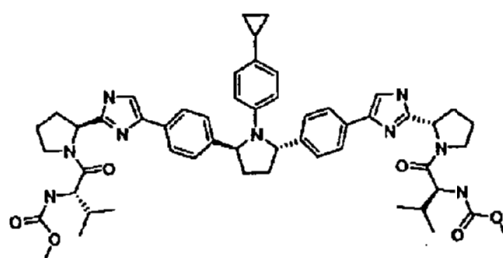
mezcla 12



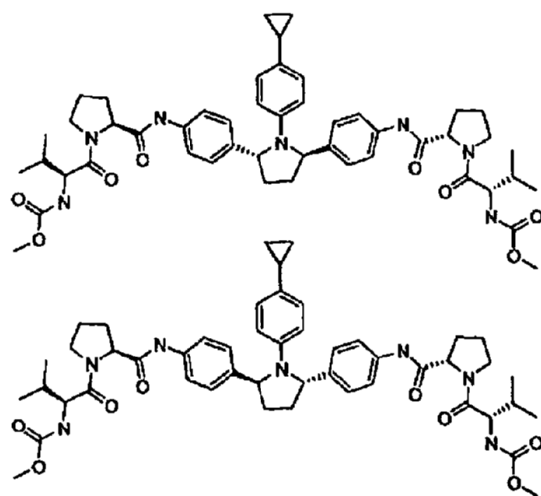
mezcla 13



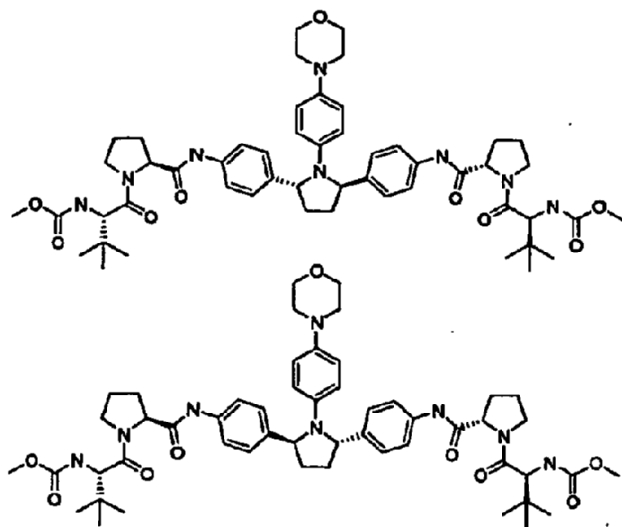
mezcla 14



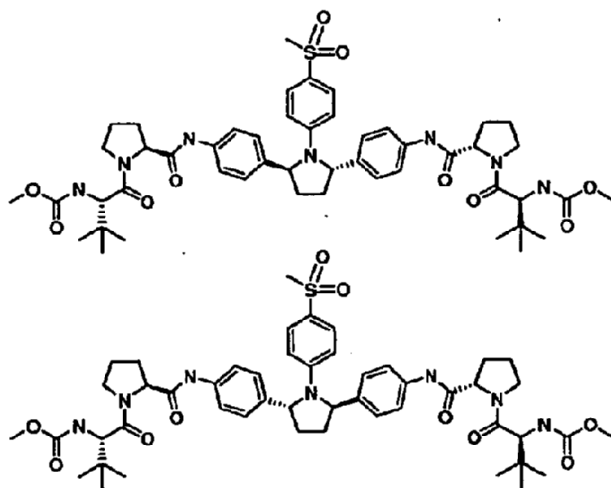
mezcla 15



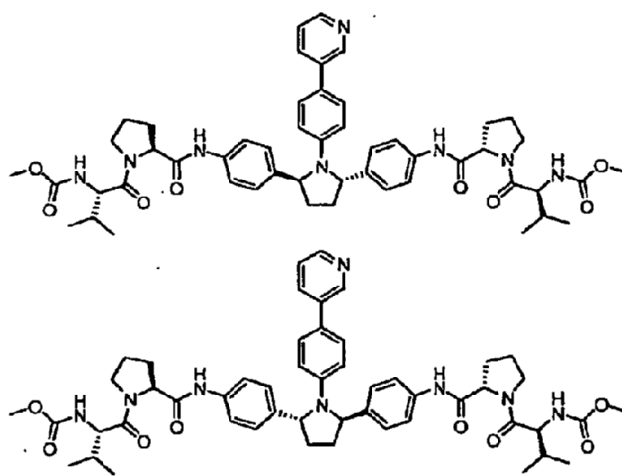
mezcla 16



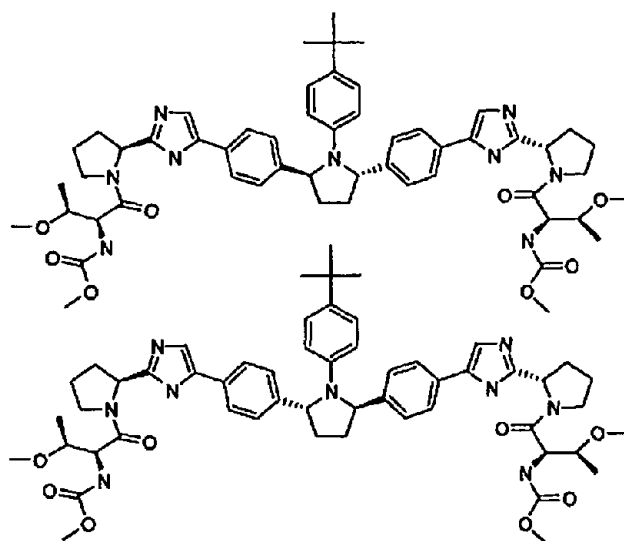
mezcla 18



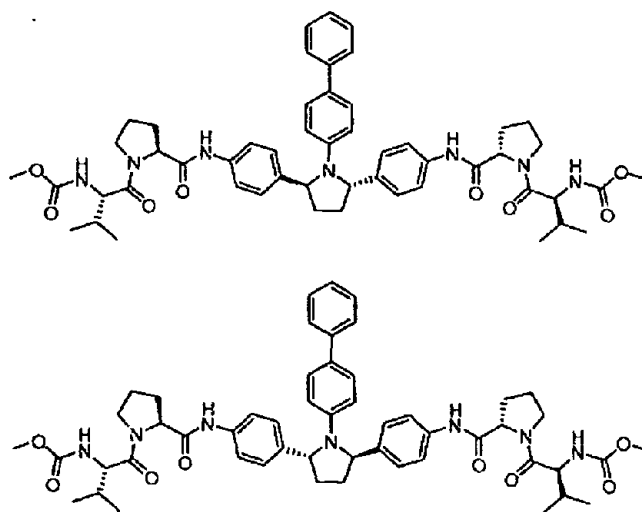
mezcla 20



mezcla 22



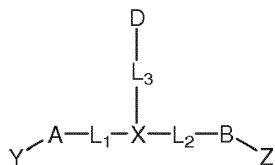
mezcla 23



mezcla 24

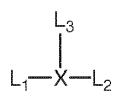
Cuando cada una de las mezclas anteriores (excepto la mezcla 12) se ensayó utilizando los ensayos de replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5 %, mostraron un valor de CE_{50} menor de 1 nM. La mezcla 12 mostró un valor de CE_{50} de desde aproximadamente 1 a 10 nM en ensayos de replicón 1b-Con1 del VHC en presencia de FBS al 5 %.

De forma análoga, los siguientes compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden prepararse de forma análoga de acuerdo con los esquemas y procedimientos que se han descrito anteriormente,



I

en la que A se selecciona entre Tabla 1a, B se selecciona entre Tabla 1b, D se selecciona entre Tabla 2, Y y Z cada uno de se selecciona independientemente entre Tabla 3, y



se selecciona entre Tabla 4, y cada uno de A, B, D y X está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A , y en la que L_1 , L_2 , L_3 y R_A son como se han descrito anteriormente. Preferiblemente, L_1 , L_2 y L_3 son un enlace.

5

Tabla 1a. A

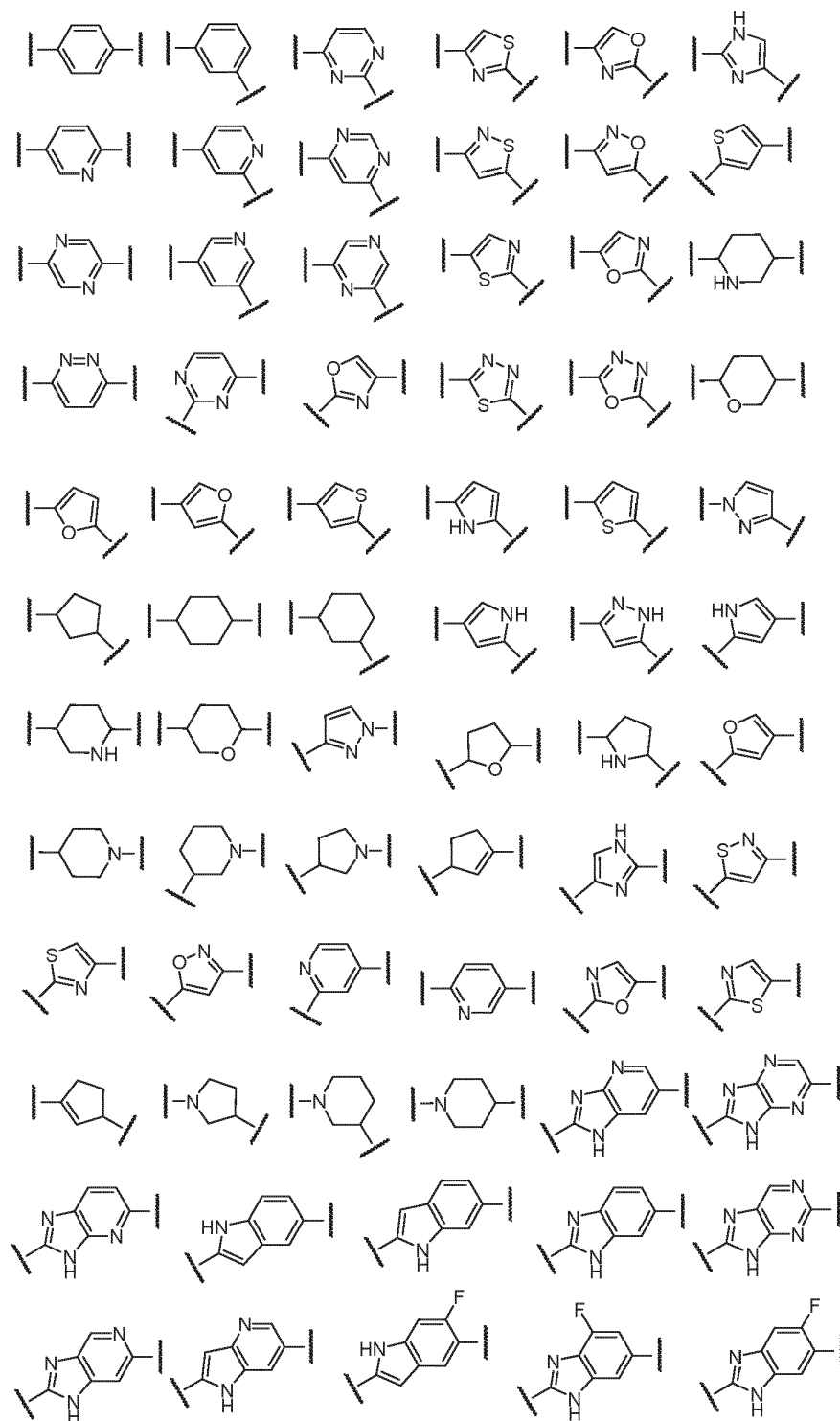


Tabla 1b. B

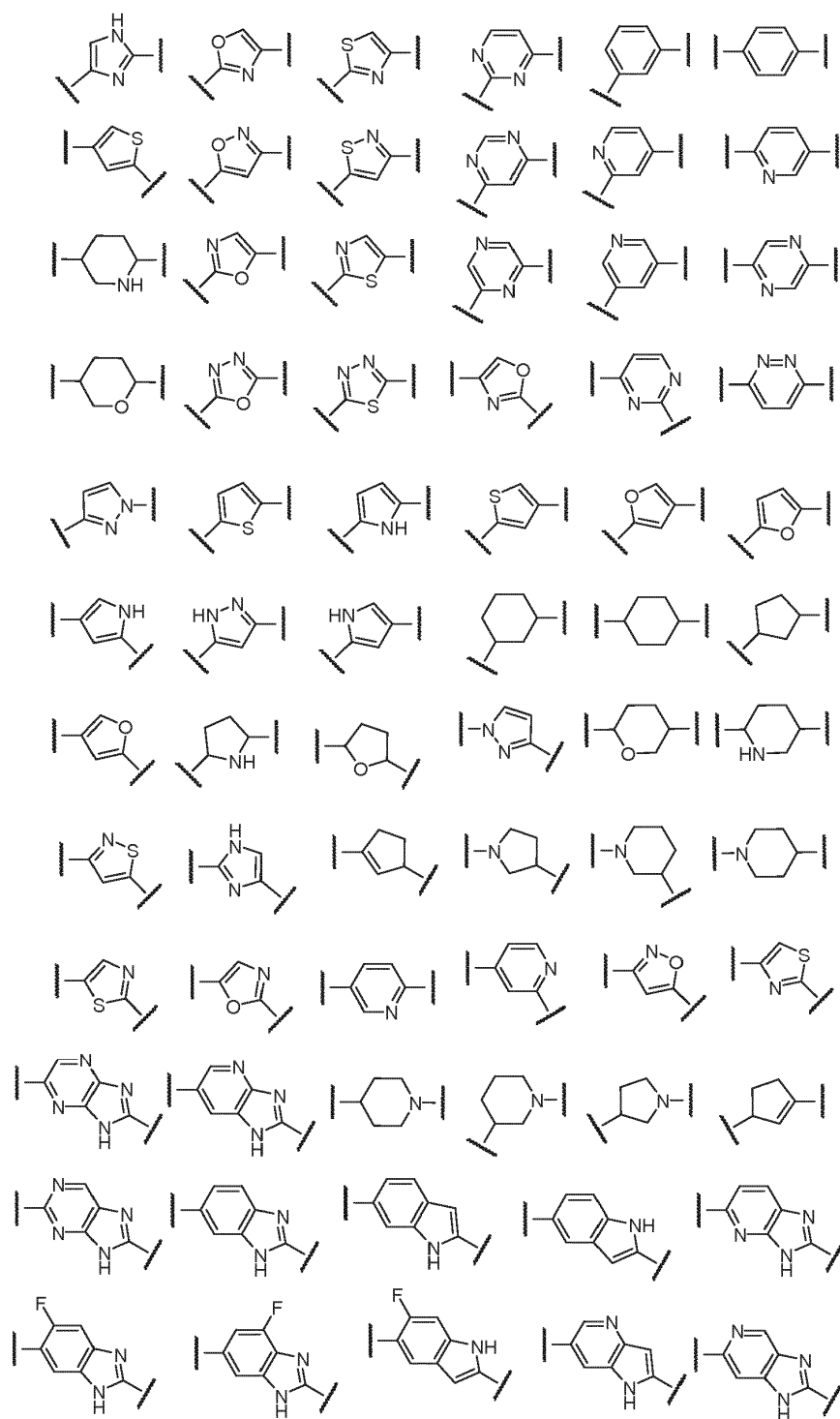


Tabla 2. D

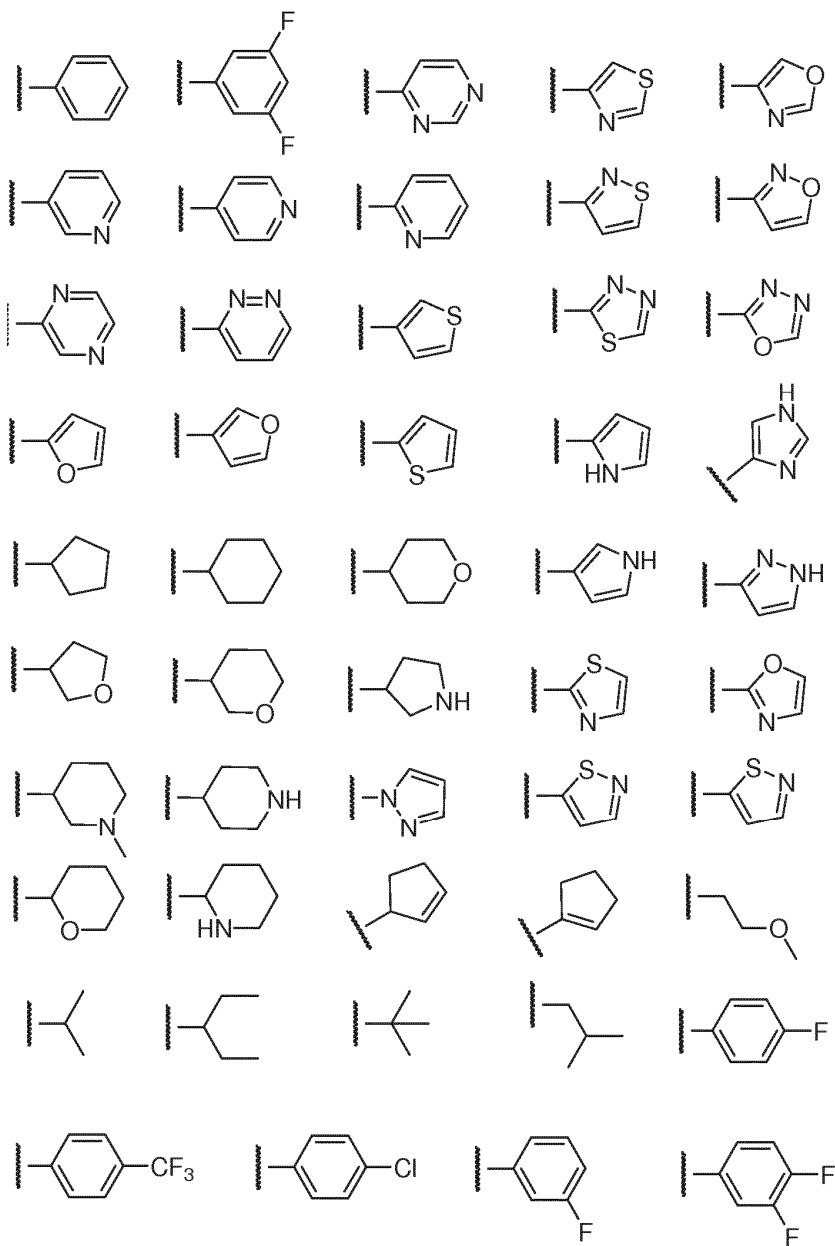


Tabla 3. Y y Z

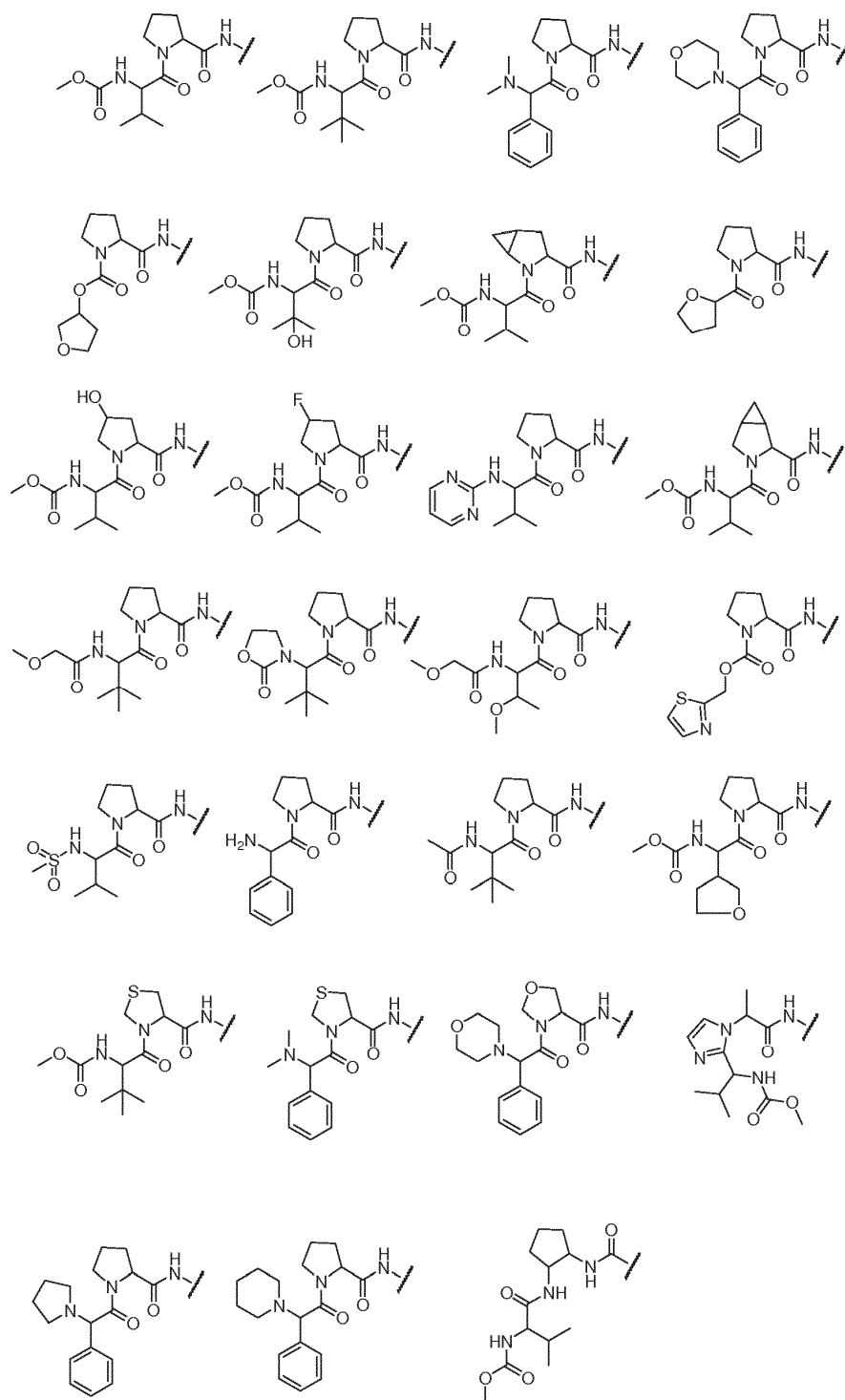


Tabla 3. Y y Z (continuación)

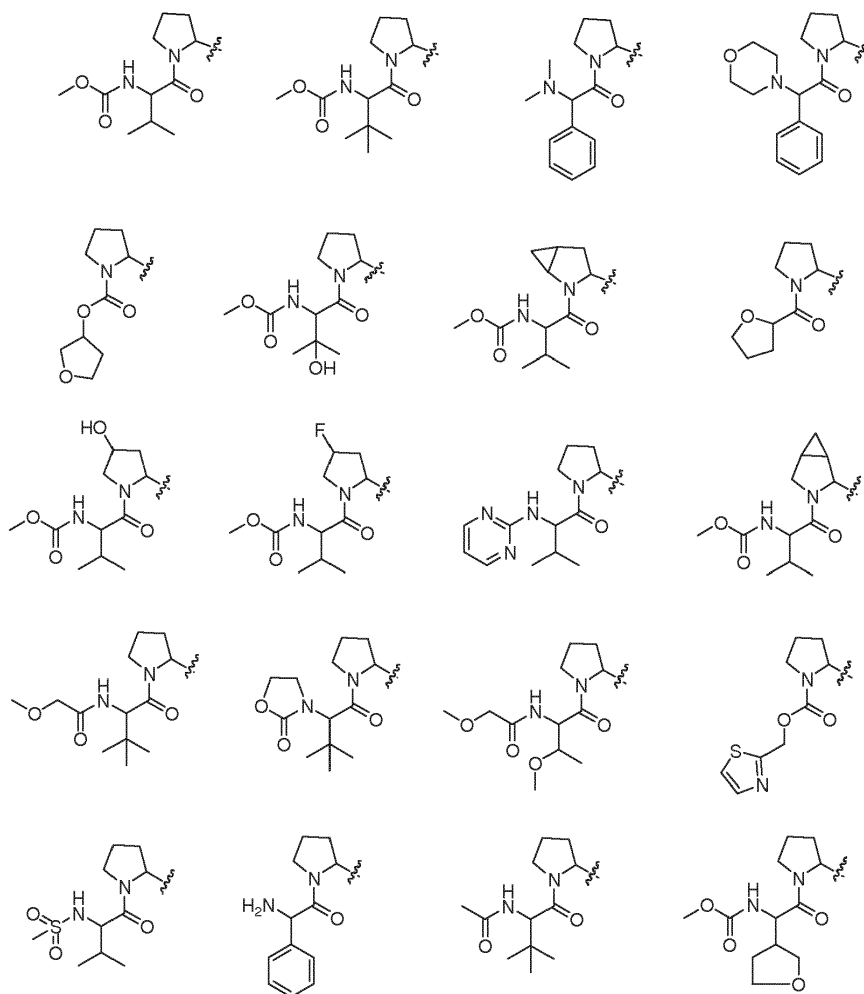


Tabla 3. Y y Z (continuación)

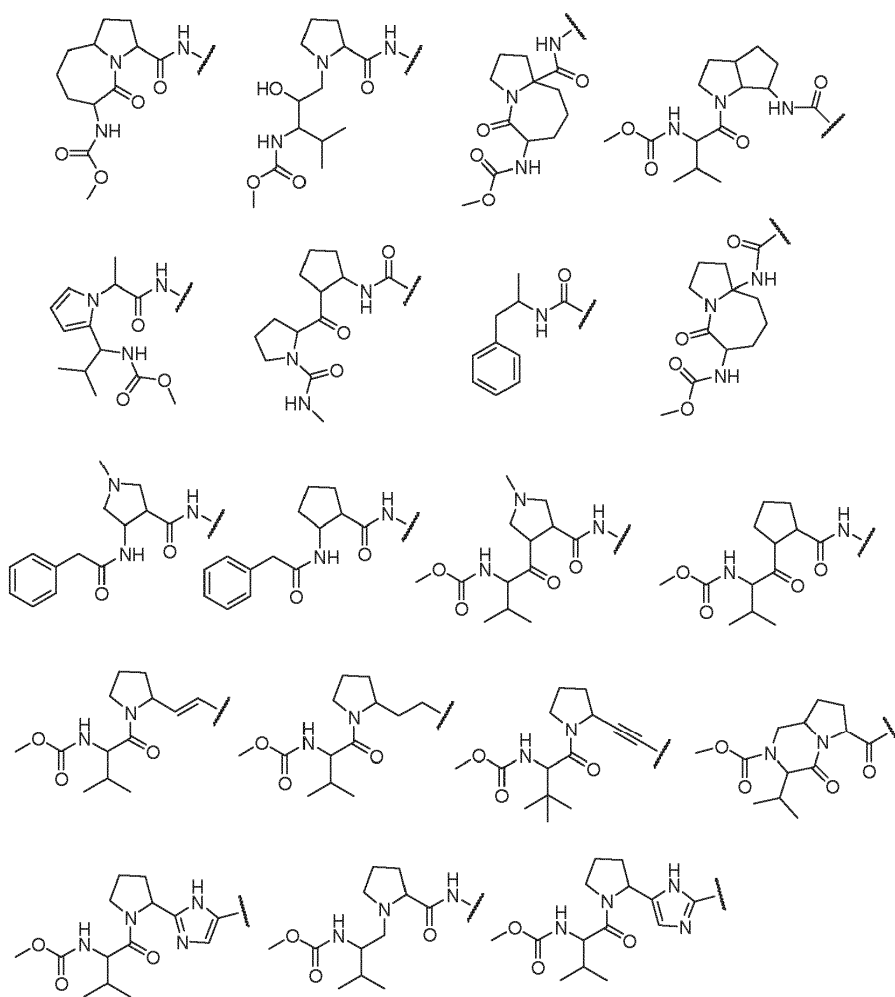
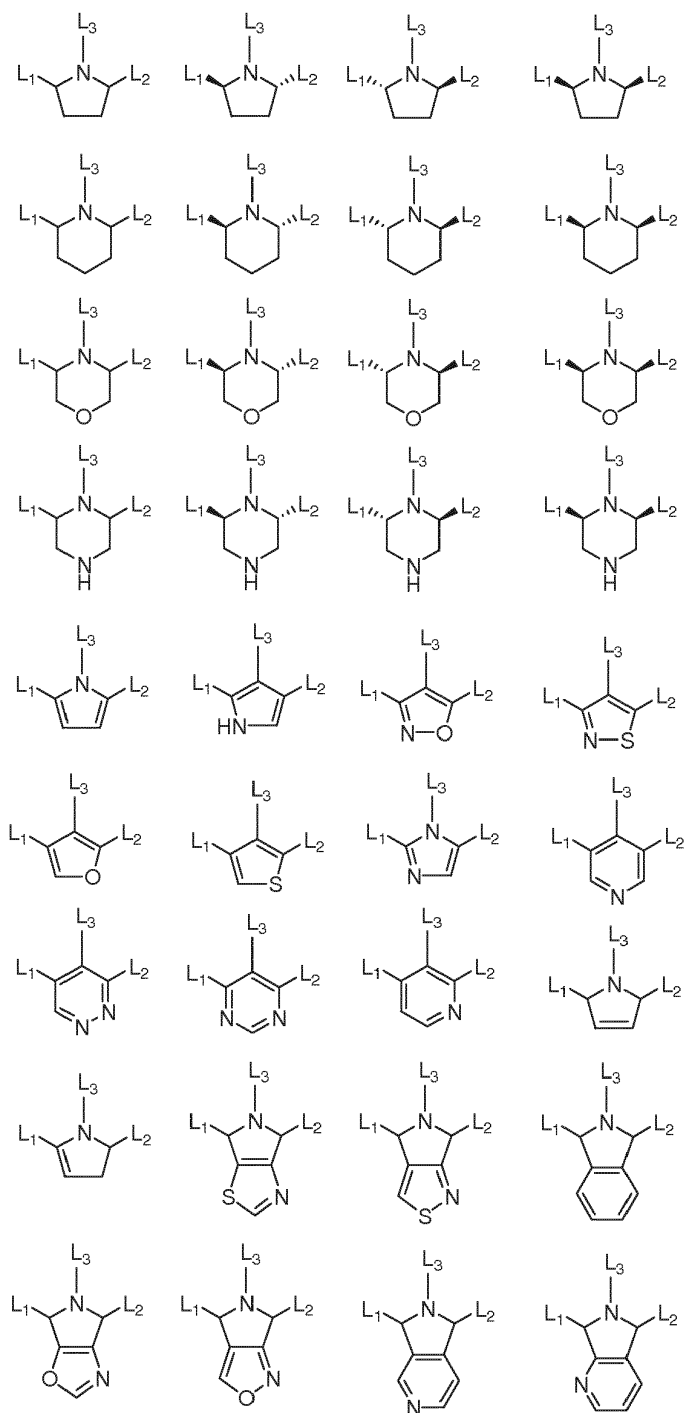
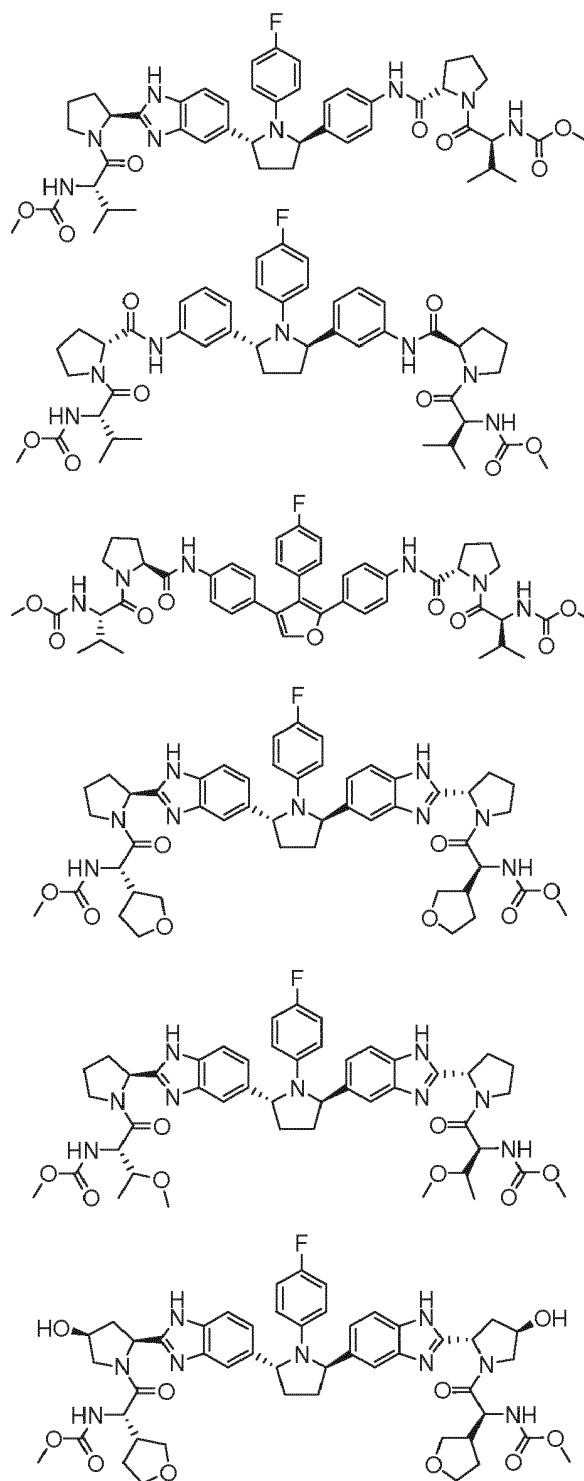


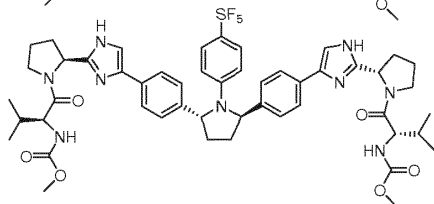
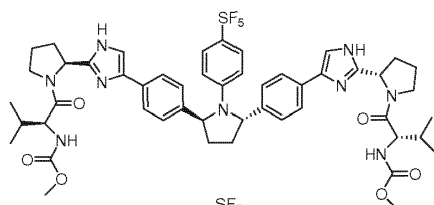
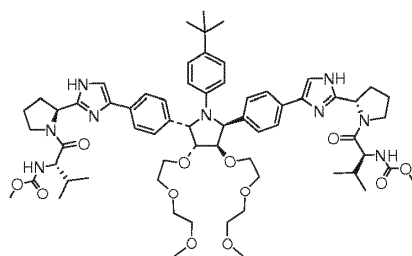
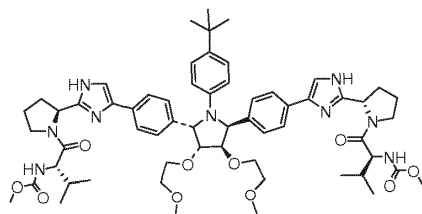
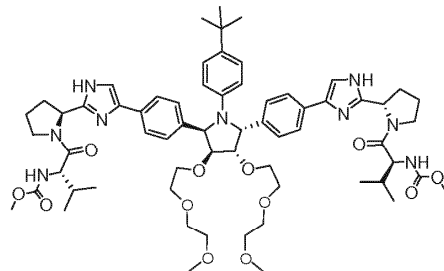
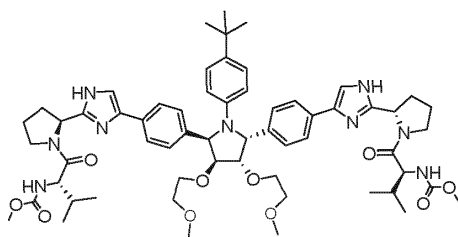
Tabla 4.
$$\begin{array}{c} L_3 \\ | \\ L_1-X-L_2 \end{array}$$

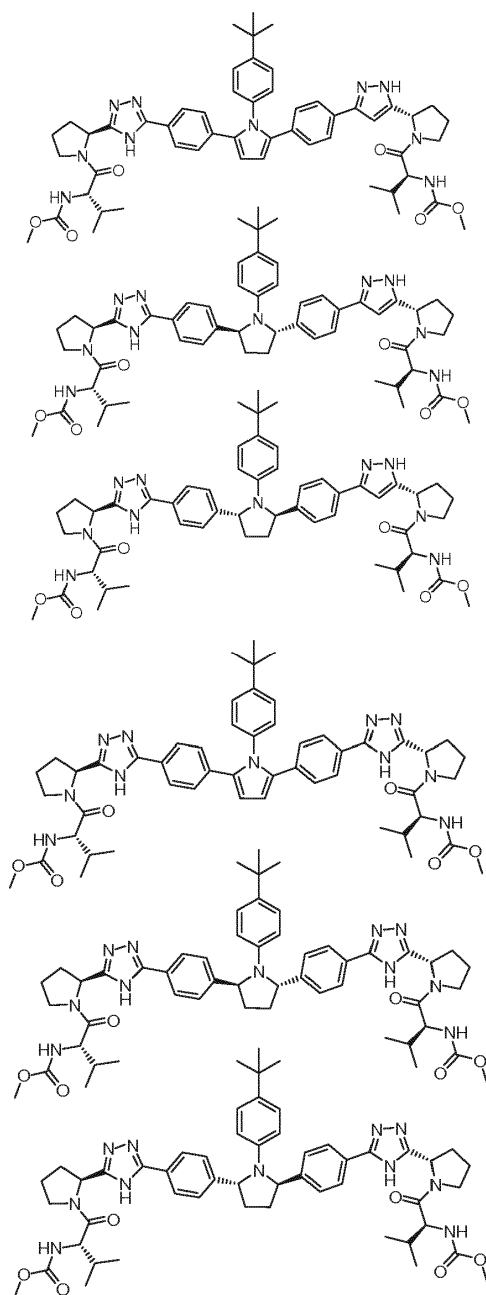


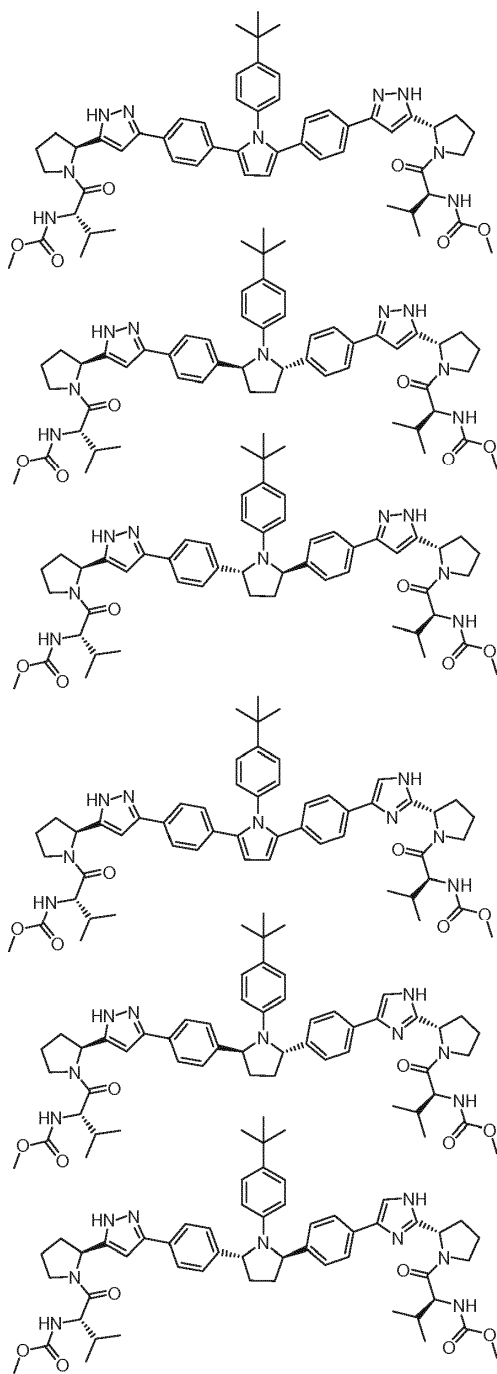
Otros ejemplos de los compuestos de Fórmula I se proporcionan en la Tabla 5.

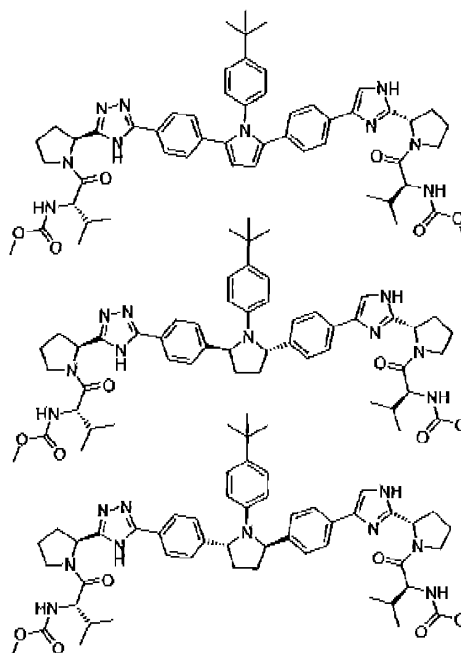
Tabla 5











La actividad anti-VHC de cada compuesto se puede determinar midiendo la actividad del gen indicador luciferasa en el replicón en presencia de FBS al 5 %. El gen indicador luciferasa se coloca bajo el control traduccional del IRES del poliovirus en lugar del IRES del VHC, y se utilizan células HuH-7 para mantener la replicación del replicón.

Las actividades inhibitoras de los compuestos de la presente divulgación se pueden evaluar utilizando una variedad de ensayos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar dos líneas celulares con replicones subgenómicos estables para la caracterización de los compuestos en cultivo celular: una derivada del genotipo 1a-H77 y la otra derivada del genotipo 1b-Con1, obtenidas respectivamente, de la University of Texas Medical Branch, Galveston, TX y en Apath, LLC, St. Louis, MO. Las construcciones de los replicones pueden ser replicones bicistrónicos subgenómicos. La construcción del replicón de genotipo 1a contiene la región codificante NS3-NS4B derivada de la cepa H77 del VHC (1a-H77). El replicón también tiene un indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador de selección neomicin (Neo) fosfotransferasa. Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistron de la construcción del replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistron la región codificante NS3-NS5B además de las mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S2204L. La construcción del replicón 1b-Con1 es idéntica al replicón 1a-H77, excepto en que la 5'UTR, 3'UTR del VHC y la región codificante NS3-NS5B derivan de la cepa 1b-Con1, y las mutaciones adaptativas son K1609E, K1846T e Y3005C. Además, la construcción del replicón 1b-Con1 contiene un IRES de poliovirus entre el IRES del VHC y el gen luciferasa. Las líneas celulares con el replicón se pueden mantener en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contiene suero bovino fetal (FBS) al 10 % (v/v), 100 UI/ml de penicilina, 100 mg/ml de estreptomina (Invitrogen), y 200 mg/ml de G418 (Invitrogen).

Los efectos inhibidores de los compuestos sobre la replicación del VHC se pueden determinar midiendo la actividad del gen indicador luciferasa. Por ejemplo, las células que contienen replicón se pueden sembrar en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo en 100 μ l de DMEM que contiene FBS al 5 %. Al día siguiente los compuestos se pueden diluir en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una reserva de 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. Después, la serie de diluciones puede diluirse 100 veces más en el medio que contiene FBS al 5 %. A las placas de cultivo celular de una noche, que ya contenían 100 μ l de DMEM con FBS al 5 %, se añadió medio con el inhibidor. En ensayos que miden la actividad inhibitora en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo celular de una noche se puede reemplazar con DMEM que contiene plasma humano al 40 % y FBS al 5 %. Las células se pueden incubar durante tres días en las incubadoras de cultivo tisular, tiempo después del cual se pueden añadir, a cada pocillo, 30 μ l de tampón de lisis Passive (Promega), y después se incuban las placas durante 15 minutos con balanceo para lisar las células. Se puede añadir una solución de luciferina (100 μ l, Promega) a cada pocillo, y se puede medir la actividad de la luciferasa con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). El porcentaje de inhibición de la replicación del ARN del VHC, se puede calcular para cada concentración de compuesto y se puede calcular el valor CE_{50} utilizando una curva de regresión no lineal que se ajusta a la ecuación logística de 4-parámetros y el programa informático GraphPad Prism. Utilizando los ensayos descritos anteriormente o ensayos de replicones similares basados en células, los compuestos representativos de la presente invención mostraron actividades significativamente inhibitoras contra la replicación del VHC.

La presente divulgación también presenta composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la divulgación. Una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender uno o más compuestos de

la divulgación, cada uno de los cuales tiene la Fórmula I (o I_A, I_B, I_C o I_D).

Además, la presente divulgación presenta composiciones farmacéuticas que comprenden sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la divulgación. Sin limitación, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser zwitteriones o derivados de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, una sal farmacéuticamente aceptable conserva la eficacia biológica del ácido o la base libre del compuesto sin excesiva toxicidad, irritación, o respuesta alérgica, tiene una proporción riesgo/beneficio razonable, es eficaz para el uso que se pretende, y no es biológicamente indeseable o de otra manera.

Adicionalmente la presente divulgación presenta composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación (o una sal o solvato del mismo) y otro agente terapéutico. A modo de ilustración sin limitación, estos otros agentes terapéuticos se pueden seleccionar de agentes antivirales (por ejemplo, agentes anti-VIH, agentes anti-VHB, u otros agentes anti-VHC tales como inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores del IRES o inhibidores de la NS5A), agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, inmunomoduladores, agentes anticancerosos o agentes quimioterapéuticos, agentes anti-inflamatorios, ARN antisentido, ARNip, anticuerpos, o agentes para tratar la cirrosis o la inflamación del hígado. Como ejemplos específicos de estos otros agentes terapéuticos se incluyen, pero sin limitarse a ellos, ribavirina, interferón- α , interferón- β , interferón- α pegilado, interferón-lambda pegilado, ribavirina, viramidina, R-5158, nitazoxanida, amantadina, Debio-025, NIM-811, R7128, R1626, R4048, T-1106, PSI-7851 (Pharmasset) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PSI-938 (Pharmasset) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), PF-00868554, ANA-598, IDX184 (inhibidor nucleosídico de polimerasa), IDX102, IDX375 (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), GS-9190 (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), VCH-759, VCH-916, MK-3281, BCX- 4678, MK-3281, VBY708, ANA598, GL59728, GL60667, BMS-790052 (inhibidor de la NS5A), BMS-791325 (inhibidor de proteasa), BMS-650032, BMS-824393, GS-9132, ACH-1095 (inhibidor de proteasa), AP-H005, A-831 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), A-689 (Arrow Therapeutics) (inhibidor de NS5A), INX08189 (Inhibitex) (inhibidor de polimerasa), AZD2836, telaprevir (Inhibidor de proteasa), boceprevir (Inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune/Roche), BI-201335 (Inhibidor de proteasa), VBY-376, VX-500 (Vertex) (Inhibidor de proteasa), PHX-B, ACH-1625, IDX136, IDX316, VX-813 (Vertex) (Inhibidor de proteasa), SCH 900518 (Schering-Plough), TMC-435 (Tibotec) (Inhibidor de proteasa), ITMN-191 (Intermune, Roche) (Inhibidor de proteasa), MK-7009 (Merck) (Inhibidor de proteasa), IDX-PI (Novartis), BI-201335 (Boehringer Ingelheim), R7128 (Roche) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), MK-3281 (Merck), MK-0608 (Merck) (inhibidor nucleosídico de polimerasa), PF- 868554 (Pfizer) (inhibidor no nucleosídico de 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 proteasa), ABT-333 (Abbott) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), ABT-072 (Abbott) (inhibidor no nucleosídico de polimerasa), ritonavir, otros inhibidores de la citocromo P450 monooxigenasa, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende uno o más compuestos de la presente divulgación (o sales o solvatos de los mismos), y uno o más de otros agentes antivirales.

En otra realización, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende uno o más compuestos de la presente divulgación (sus o sales o solvatos), y uno o más de otros agentes anti-VHC. Por ejemplo, una composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender un compuesto(s) de la presente divulgación que tenga la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D (o una sal o un solvato del mismo), y un agente seleccionado de los inhibidores de la polimerasa del VHC (incluyendo inhibidores de tipo nucleosídico o no nucleosídico de la polimerasa), inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de helicasa del VHC, inhibidores de CD81, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES, o inhibidores de la NS5A.

En otra realización más, una composición farmacéutica de la presente divulgación comprende uno o más compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos), y uno o más de otros agentes antivirales, tales como agentes anti-VHB, agentes anti-VIH, o anti-hepatitis A, anti-hepatitis D, anti-hepatitis E o anti-hepatitis G. Como ejemplos no limitantes de agentes anti-VHB se incluyen adefovir, lamivudina, y tenofovir. Como ejemplos no limitantes de fármacos anti-VIH se incluyen ritonavir, lopinavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir, tipranavir, TMC-114, fosamprenavir, zidovudina, lamivudina, didanosina, stavudina, tenofovir, zalcitabina, abacavir, efavirenz, nevirapina, delavirdina, TMC-125, L-870812, S-1360, enfuvirtida, T-1249, u otros inhibidores de la proteasa del VIH, transcriptasa inversa, integrasa o de fusión. Como apreciará el experto en la técnica, también puede incluirse cualquiera de otros agentes antivirales deseables en una composición farmacéutica de la presente divulgación.

En una realización preferida, una composición farmacéutica de la divulgación comprende un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), y un inhibidor de proteasa del VHC. En otra realización preferida, una composición farmacéutica de la divulgación comprende un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), y un inhibidor de polimerasa del VHC (por ejemplo un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa, o preferentemente un inhibidor nucleosídico de la polimerasa). En otra realización preferida más, una

composición farmacéutica de la divulgación comprende (1) un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), (2) un inhibidor de proteasa del VHC, y (3) un inhibidor de polimerasa del VHC (por ejemplo un inhibidor no inhibidor nucleosídico de la polimerasa o preferentemente un inhibidor nucleosídico de la polimerasa). Los ejemplos no limitantes de inhibidores de proteasa y polimerasa se describieron anteriormente.

Una composición farmacéutica de la presente divulgación típicamente incluye un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos no limitantes de vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables se 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 sódica, etilcelulosa o acetato de celulosa), aceites (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, 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 alginico, tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, manteca de coco, agua apirógena, solución salina isotónica, solución de Ringer, etanol, o soluciones de tampón fosfato. En una composición de la presente divulgación también se pueden incluir: lubricantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saporíferos o perfumantes, conservantes, o antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden formular basándose en sus vías de administración utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una preparación inyectable estéril como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa, utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los supositorios para administración rectal se pueden preparar mezclando fármacos con un excipiente adecuado no irritante tal como manteca de coco o polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura rectal y que por tanto se fundirán en el recto y liberarán los fármacos. Las formas de dosificación sólida para administración oral pueden ser cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos o gránulos. En tales formas de dosificación sólida, los compuestos activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Las formas de dosificación sólidas también pueden comprender otras sustancias además de diluyentes inertes, tales como agentes lubricantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Los comprimidos y las píldoras pueden prepararse adicionalmente con revestimientos entéricos. Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados normalmente en la técnica. Las formas de dosificación líquida también pueden comprender, agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saporíferos o perfumantes. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.703.403. La formulación de los fármacos que es aplicable a la presente invención se trata, por ejemplo, en líneas generales en Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975), y Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980).

Cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar para preparar composiciones farmacéuticas de la presente divulgación.

En una realización preferida, un compuesto de la divulgación (por ejemplo un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo) se formula en una dispersión sólida, en la que el compuesto de la divulgación puede dispersarse molecularmente en una matriz amorfa que comprende un polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. La matriz puede contener también un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La tecnología adecuada de dispersión sólida para formular un compuesto de la divulgación incluye, pero sin limitarse a estos, fusión-extrusión, secado por pulverización, coprecipitación, secado por congelación, u otras técnicas de evaporación con disolventes, prefiriéndose la fusión-extrusión y el secado por pulverización. En un ejemplo, un compuesto de la divulgación se formula en una dispersión sólida que comprende copovidona y Vitamina E -TGPS. En otros ejemplos, un compuesto de la divulgación se formula en una dispersión sólida que comprende copovidona y Span 20.

Una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener al menos el 30 % en peso de un polímero hidrófilo o una combinación de tales polímeros hidrófilos farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos el 40 % en peso de un polímero hidrófilo o una combinación de tal polímero hidrófilo farmacéuticamente aceptable. Más preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos el 50 % (incluyendo, por ejemplo, al menos 60 %, 70 %, 80 % o 90 %) en peso de un polímero hidrófilo o una combinación de tales polímeros farmacéuticamente aceptables. Una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener también al menos el 1 % por peso de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de tales tensioactivos. Preferentemente, la dispersión sólida contiene al menos el 2 % en peso de un tensioactivo o una combinación de tales tensioactivos farmacéuticamente aceptables. Más preferentemente, la dispersión sólida contiene del 4 % al 20 % en peso del tensioactivo(s), tal como del 5 % al 10 % en peso del tensioactivo (o tensioactivos). Además, una dispersión sólida descrita en el presente documento puede contener al menos el 1 % en peso de un compuesto de la invención, preferentemente al menos el 5 %, incluyendo, por ejemplo, al menos el 10 %.

En un ejemplo, la dispersión sólida comprende el 5 % de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), que se dispersa molecularmente en una matriz amorfa que comprende Vitamina E-TPGS al 7 % y copovidona al 88 %; la dispersión sólida puede mezclarse también con otros excipientes tales como el manitol/aerosil (99:1), y la relación de peso de la dispersión sólida con respecto a los otros excipientes puede variar de 5:1 a 1:5, prefiriéndose la relación 1:1. En otro ejemplo, la dispersión sólida comprende el 5 % de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), que se dispersa molecularmente en una matriz amorfa que comprende Span 20 al 5 % y copovidona al 90 %; la dispersión sólida también puede mezclarse con otros excipientes tales como manitol/aerosil (99:1) y la relación de peso de la dispersión sólida con respecto a los otros excipientes puede variar de 5:1 a 1:5, prefiriéndose la relación 1:1.

Con la dispersión sólida también se pueden incluir o mezclar diversos aditivos. Por ejemplo, en la compresión de la dispersión sólida en comprimidos se puede utilizar al menos un aditivo seleccionado de reguladores de flujo, aglutinantes, lubricantes, cargas, disgregantes, plastificantes, colorantes o estabilizantes. Antes de la compactación, estos aditivos se pueden mezclar con la dispersión sólida triturada o molida. Los disgregantes promueven una rápida disgregación del comprimido en el estómago y mantiene los gránulos liberados separados entre sí. Son ejemplos no limitantes de disgregantes adecuados los polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica o croscarmelosa sódica reticuladas. Son ejemplos no limitantes de cargas adecuadas (también denominadas agentes formadores de volumen) lactosa monohidrato, hidrogenofosfato cálcico, celulosa micocristalina (por ejemplo, Avicel), silicatos, en particular dióxido de silicio, óxido de magnesio, talco, almidón de patata o de maíz, isomalt, o alcohol polivinílico. Ejemplos no limitantes de reguladores de flujo adecuados incluyen sílice de alta dispersión (por ejemplo sílice coloidal tal como el Aerosil) y grasas o ceras animales o vegetales. Como ejemplos no limitantes de lubricantes adecuados se incluyen polietilenglicol (por ejemplo, con un peso molecular de 1000 a 6000), estearato de magnesio y de calcio, estearilfumarato sódico, y similares. Como ejemplos no limitantes de estabilizantes se incluyen antioxidantes, estabilizantes de luz, neutralizantes de radicales, o estabilizantes contra el ataque microbiano.

Los compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos) son útiles para inhibir la replicación del VHC. Los procedimientos comprenden poner en contacto las células infectadas con el virus VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación (o una sal o solvato del mismo), de modo que se inhiba la replicación del virus VHC en las células. Como se usa en el presente documento, "inhibir" significa reducir significativamente, o anular, la actividad que es inhibida (por ejemplo, la replicación viral). En muchos casos, los compuestos representativos de la presente divulgación pueden reducir la replicación del virus VHC (por ejemplo, en un ensayo de replicación del VHC como el descrito anteriormente) al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o más.

Los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir uno o más de los subtipos del VHC. Como ejemplos de subtipos del VHC que pueden tratarse con la presente divulgación se incluyen, pero sin limitación, los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del VHC, incluyendo los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a o 4a del VHC. En una realización, un compuesto o compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos) son útiles para inhibir la replicación del genotipo 1a del VHC. En otra realización, un compuesto o compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos) son útiles para inhibir la replicación del genotipo 1b del VHC. En otra realización más, un compuesto o compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos) son útiles para inhibir la replicación de ambos genotipos 1a y 1b del VHC.

La presente divulgación también presenta los compuestos de la presente divulgación (o sus sales o solvatos) para su uso en un método para tratar la infección por VHC. Los procedimientos comprenden típicamente la administración de una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto de la presente divulgación (o una sal o solvato del mismo), o una composición que comprende el mismo, a un paciente infectado por el VHC, de forma que reduzca el nivel viral del VHC en la sangre o en el hígado del paciente. Como se usa en el presente documento el término "tratar" se refiere a invertir, aliviar, inhibir el avance de, o prevenir el trastorno o la afección, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección al que tal término se aplica. El término "tratamiento" se refiere al acto de tratar. En una realización, los procedimientos comprenden la administración de una cantidad terapéutica eficaz de dos o más compuestos de la presente divulgación (o sales o solvatos de los mismos), o una composición farmacéutica que comprende los mismos, a un paciente infectado por el VHC, para reducir de esta manera el nivel viral del VHC en la sangre o en el hígado del paciente.

Un compuesto de la presente divulgación (o una sal o solvato del mismo) se puede administrar como el único agente farmacéutico activo, o en combinación con otro fármaco deseado, tal como otros agentes anti-VHC, 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 antivirales. Cualquier compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede emplear en los procedimientos desvelados en el presente documento. En una realización, los procedimientos para tratar la infección por VHC comprenden la administración de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I, I_A, I_B, I_C o I_D, o preferentemente un compuesto seleccionado de los Ejemplos 1-308, o una sal o solvato del mismo), interferón y ribavirina a un paciente infectado por el VHC. El interferón es preferentemente interferón- α , y más preferentemente, un interferón- α pegilado

tal como PEGASYS (peginterferón alfa-2a).

Un compuesto de la presente divulgación (o una sal o solvato del mismo) se puede administrar a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas. Una dosificación típica diaria puede variar, sin limitación, de 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 única pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. Preferentemente, cada dosificación contiene una cantidad suficiente de un compuesto de la presente divulgación que es eficaz en la reducción de la carga viral del VHC en la sangre o en el hígado del paciente. La cantidad del principio activo, o principios activos que se han combinado, para producir una forma de dosificación única puede variar dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración particular. Se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular, dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad particular que se vaya a someter a terapia.

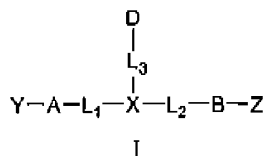
La presente divulgación presenta adicionalmente las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para su uso en un procedimiento para tratar la infección por VHC. Los procedimientos particulares comprenden particular la administración de una composición farmacéutica de la presente divulgación a un paciente infectado por el VHC, de forma que se reduzca el nivel viral del VHC en la sangre o en el hígado del paciente. Cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento puede utilizarse en los procedimientos de la presente divulgación.

Además, la presente divulgación presenta el uso de los compuestos o sales de la presente divulgación para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infección por VHC. Cualquier compuesto de la invención descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse para fabricar los medicamentos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente divulgación también se pueden sustituir isotópicamente. La sustitución isotópica preferida incluye sustituciones con isótopos estables o no radiactivos tales como deuterio, ^{13}C , ^{15}N o ^{18}O . La incorporación de un átomo pesado, tal como la sustitución de hidrógeno por deuterio, puede dar lugar a un efecto isótopo que podría alterar la farmacocinética del fármaco. En un ejemplo, al menos 5 % en mol (por ejemplo al menos 10 % en mol) de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se sustituyen con deuterio. En otro ejemplo, al menos 25 % en mol de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se sustituyen con deuterio. En un ejemplo más, al menos 50, 60, 70, 80 o 90 % en mol de hidrógeno en un compuesto de la presente divulgación se sustituyen con deuterio. La abundancia del deuterio en la naturaleza es del 0,015 %. La sustitución o enriquecimiento con deuterio se puede conseguir, sin limitación, por intercambio de protones con deuterio o por síntesis de la molécula con materiales de partida enriquecidos o sustituidos. Para las sustituciones isotópicas también pueden usarse otros procedimientos conocidos en la técnica.

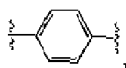
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que:

cada uno de A y B es



10 y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A ;

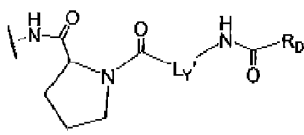
D es fenilo y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;

L_1 , L_2 y L_3 son un enlace;

X es un heterociclo de 5 o 6 miembros y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A ;

Y y Z son independientemente

15



R_D está cada uno independientemente seleccionado entre (1) -O-alquilo C_1-C_6 , -O-alqueno C_2-C_6 , -O-alquino C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros; o (2) carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 ;

L_Y está cada uno independientemente seleccionado entre alqueno C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, fosfonoxi, -O-alquilo C_1-C_6 , -O-alqueno C_2-C_6 , -O-alquino C_2-C_6 o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros, estando dicho carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 ;

R_A se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, ciano o - L_S-R_E , en la que dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente carbociclo o heterociclo;

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)- R_S , -SO $_2 R_S$, -C(O)N($R_S R_S'$)-N(R_S)C(O)-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) $_2$ OR $_S$, -S(O)OR $_S$, -OC(O)OR $_S$, -N(R_S)C(O)OR $_S'$, -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 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 , cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo o ciano; o carbociclo C_3-C_6 o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 ;

R_L se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, 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 $_2 R_S$, -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 independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfona, tioxi, formilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalqueno C_2-C_6 o haloalquino C_2-C_6 , en la que dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, pueden formar opcionalmente carbociclo o heterociclo;

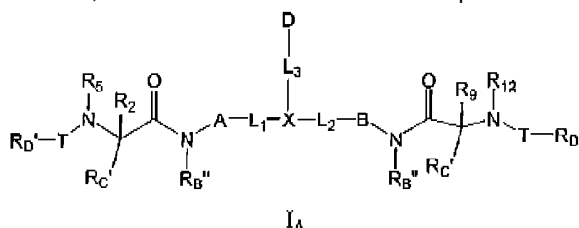
L_S está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre un enlace; o alqueno C_1-C_6 ,

alquilenilo C₂-C₆ o alquinileno C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R₁, y

R_S, R_{S'} y R_{S''} están cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquínico C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonilo, fosfona, tio, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; en el que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S, R_{S'} o R_{S''} está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonilo, fosfona, tio, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquínico C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalqueno C₂-C₆ o haloalquínico C₂-C₆.

en la que el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, estando los átomos restantes en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede ser un anillo individual, dos anillos condensados o anillos puenteados o espiro.

2. Un compuesto de Fórmula I_A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que:

cada uno de A, B y D es independientemente fenilo, y cada uno está independientemente sustituido opcionalmente con uno o más R_A;

X es heterociclo de 3 a 12 miembros, y está opcionalmente sustituido con uno o más R_A:

L_1, L_2 y L_3 son un enlace;

T se selecciona independientemente en cada caso entre $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S'$ o $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''$, en la que L_Y' es alquileo C_1-C_6 y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L ;

R₂ y R₅, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_{Ai};

R₉ y R₁₂, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 3 a 12 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más R_A;

R_B'' está cada uno independientemente seleccionado entre R_B ;

R_C' está cada uno independientemente seleccionado entre R_C ;

R_D' está cada uno independientemente seleccionado entre R_D ;

R_D está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno o R_A ;

R_A se selecciona independientemente en cada caso entre halógeno, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, ciano o -L_S-R_E, en la que dos R_A adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente carbociclo o heterociclo:

R_D está cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno; o alquilo C₁-C₆, alquenido C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonilo, fosfona, tio, formilo, ciano o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; o carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_B está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitró, oxo, fosfonilo, fosfona, tio, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenido C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenido C₂-C₆ o haloalquino C₂-C₆;

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 C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_C está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆;

RE 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'), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S'), -N(R_S)C(O)R_S', -N(R_S)C(O)N(R_S'R_S''), -N(R_S)SO₂R_S', -SO₂N(R_SR_S), -N(R_S)SO₂N(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)OR_S, -OC(O)OR_S.

5 -N(R_S)C(O)OR_S', -OC(S)N(R_SR_S'), -N(R_S)S(O)-R_S', -S(O)N(R_SP_S') o -C(O)N(R_S)C(O)-R_S'; o alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo o ciano; o carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆; 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_SR_S'), -S(O)R_S, -SO₂R_S, -C(O)N(R_SR_S') o -N(R_S)C(O)R_S'; o
 10 carbociclo C₃-C₆ o heterociclo de 3 a 6 miembros, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆, en la que dos R_L adyacentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos y cualquier átomo entre los átomos a los que están unidos, pueden formar
 15 opcionalmente carbociclo o heterociclo; L_S y L_S' están cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre un enlace; o alquilenilo C₁-C₆, alquenilenilo C₂-C₆ o alquinilenilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más R_L; y R_S, R_S' y R_S" están cada uno independientemente seleccionado en cada caso entre hidrógeno; alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, cada uno de los cuales está independientemente sustituido opcionalmente en
 20 cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, 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; en la que cada carbociclo o heterociclo de 3 a 6 miembros en R_S, R_S' o R_S" está independientemente sustituido opcionalmente en cada caso con uno o más sustituyentes seleccionados entre
 25 halógeno, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, nitro, oxo, fosfonoxi, fosfono, tioxo, formilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalquinilo C₂-C₆

30 en la que el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado donde al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo, estando los átomos restantes en el anillo independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre y que puede ser un anillo individual, dos anillos condensados o anillos puenteados o espiro.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 2, en el que L_Y' es -CH₂- y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre R_L.